



HAL
open science

Étude sur l'utilisation de la kétamine chez les patients ambulatoires : que pouvons-nous apprendre des pratiques actuelles ?

Antony Salvati

► **To cite this version:**

Antony Salvati. Étude sur l'utilisation de la kétamine chez les patients ambulatoires : que pouvons-nous apprendre des pratiques actuelles ?. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03554453

HAL Id: dumas-03554453

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03554453>

Submitted on 3 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2021

PAR

M. SALVATI Antony

Né le 04 Mai 1993 à TOULON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Étude sur l'utilisation de la kétamine chez les patients ambulatoires :
que pouvons-nous apprendre des pratiques actuelles ?**

THÈSE ARTICLE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur RATHELOT Pascal

Membres : Madame le Professeur MICALLEF Joëlle

Madame le Docteur FRAUGER Elisabeth

Monsieur le Docteur MANWARING Christopher

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2021

PAR

M. SALVATI Antony

Né le 04 Mai 1993 à TOULON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Étude sur l'utilisation de la kétamine chez les patients ambulatoires :
que pouvons-nous apprendre des pratiques actuelles ?**

THÈSE ARTICLE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur RATHELOT Pascal

Membres : Madame le Professeur MICALLEF Joëlle

Madame le Docteur FRAUGER Elisabeth

Monsieur le Docteur MANWARING Christopher

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Pascal Rathelot qui a accepté de présider mon jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

À Madame le Professeur Joëlle Micallef qui a accepté de diriger ce travail.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée. Votre expertise m'a permis de mener ce travail à bien.

À Madame le Docteur Elisabeth Frauger qui a accepté de co-diriger ce travail.

Vous avez encadré ce travail de bout en bout. Merci pour votre grande disponibilité et gentillesse au quotidien.

À Monsieur le Docteur Christopher Manwaring qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Un mentor qui m'aura appris toutes les facettes de ce magnifique métier. Merci pour tous ces moments dans la pharmacie et en dehors.

À mes parents, ma réussite est avant tout la vôtre. Vous m'avez offert tout l'amour, le soutien nécessaires à la poursuite de ces études et bien plus encore. J'espère être à la hauteur de tout ce que vous m'apportez. Je vous dédie ce travail.

À mon papy. Par ta droiture, ta loyauté, ton courage et ton immense générosité tu es notre modèle à tous. Ce moment est le tien. Merci pour tout papy.

À ma mamie. Tant de moments partagés à tes côtés. Rien ne te rendait plus heureuse que la présence de tes enfants, petits-enfants et arrières petits-enfants. Aujourd'hui, je pense beaucoup à toi. Merci pour tout mamie.

À ma grande sœur Alix. Tu m'inspires par ton énergie, ta détermination et ta réussite. Je continuerai d'écouter avec attention tes conseils qui ont toujours été les bons. Merci pour tout Alix.

À mon petit frère Alex. Tu m'impressionnes un peu plus chaque jour passant. Merci de m'offrir rires et joie au quotidien. Je suis fier de toi.

À ma petite sœur Lara. Tu avances avec détermination là où tu veux aller, sans jamais que le sourire ne quitte ton visage. Ton épanouissement sera à la hauteur des efforts que tu as fournis ces derniers temps. Je suis fier de toi.

À Loulou. Un ami pour la vie. Je chéris tous les bons et mauvais moments qu'on a pu partager ensemble. J'espère que la route est encore longue. Merci pour tout poto.

À Jib. Ta parole, ta clairvoyance et ta générosité ont une grande valeur à mes yeux. Merci d'être l'ami sur qui je peux toujours compter.

À Steph. Toujours présent dans les bons moments comme dans les mauvais, tu accordes toujours ta priorité à l'amitié. Merci mon pote.

À Sach. Les sidi, les baskets, les topos, les drinks de trop... Merci pour ces moments frérots.

À raph, raphus, ju, ber, arthur. L'amitié qui nous unit est un cadeau de la vie. Longue vie à la bande du 83200.

À romain, alo, ben, gaut et tous les autres... Que de bons moments partagés ensemble au lycée, bar, ski ou ailleurs... Merci !

À toute l'équipe de Plein Soleil. Les champions du monde la pharmacie. J'ai grâce à vous beaucoup appris, ri et aussi grandi. Merci pour ces belles années.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	9
2	PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	11
2.1	GENERALITES SUR LA KETAMINE	11
2.2	PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET MECANISME D’ACTION	12
2.3	LA KETAMINE DANS LA DOULEUR	13
2.3.1	<i>Récepteurs NMDA, kétamine et douleur</i>	13
2.3.2	<i>Recommandations sur les modalités d’usage de la kétamine dans la prise en charge de douleurs</i>	14
2.3.3	<i>Guideline américaine (2018)</i>	16
2.4	TOXICITE, MESUSAGE ET RISQUE DE DETOURNEMENT DE LA KETAMINE	17
2.4.1	<i>Résumé de la typologie des effets indésirables au sein des Résumés des Caractéristiques du Produit</i>	17
2.4.2	<i>Utilisation répétée de kétamine et toxicité</i>	17
2.4.2.1	Uro- et néphro-toxicité	18
2.4.2.2	Troubles psychotiques et déficit cognitif	19
2.4.2.3	Phénomène de sevrage et accoutumance	19
2.4.2.4	Alerte de pharmacovigilance par l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament	19
3	TRAVAUX PERSONNELS	20
3.1	ARTICLE	20
4	DISCUSSION	43
4.1	ENCADRER LES PRATIQUES D’UTILISATION DE LA KETAMINE	43
4.2	SECURISER L’USAGE DE LA KETAMINE	44
4.3	PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET MONITORING DU PATIENT	45
5	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	47
6	BIBLIOGRAPHIE	48

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 :	Calvin L. Stevens, Edward Domino et Guenter Corssen	12
------------	---	----

LISTE DES ABBREVIATIONS

AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
ALAT :	Alanine Aminotransférases
ASAT :	Aspartate Aminotransférases
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANCA :	Anticorps Anticytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
CEIP-A :	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance- Addictovigilance
EHPAD :	Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
GGT :	Gammaglutamyl-Tranférases
HAD :	Hospitalisation à Domicile
HAS :	Haute Autorité de Santé
IM :	Intramusculaire
IV :	Intraveineux
NMDA :	N-Méthyl-D-Aspartate
PCA :	Patient Controlled Analgesia
PSE :	Pousse Seringue Électrique
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP :	Résumés des Caractéristiques du Produit
SC :	Sous-Cutané
SFETD :	Société Française d'Étude et Traitement de la Douleur
SMUR :	Structures Mobiles d'Urgence et de Réanimation
UF :	Unité Fonctionnelle

1 INTRODUCTION

La kétamine est un médicament très largement utilisé dans le milieu hospitalier. Anesthésique de premier choix lors de sa découverte dans les années 1960, elle est aujourd'hui surtout utilisée chez les populations pédiatriques, asthmatiques ou encore lors d'accidents traumatiques. Ses modalités d'usage et effets indésirables sont bien définis dans ces indications, les professionnelles de santé bénéficiant aujourd'hui de nombreux consensus et recommandations. La kétamine est un inhibiteur des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). L'implication de ces récepteurs NMDA dans les processus de nociception a entraîné ces dernières décennies un fort regain d'intérêt pour la kétamine dans la prise en charge de douleurs. Elle induirait une diminution de la transmission de certains messages douloureux et de la tolérance aux morphiniques. Des recommandations sont venues encadrer certaines de ces utilisations, notamment la sédation en structure d'urgence [1], les douleurs postopératoires [2] et la prise en charge de douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte (recommandations de l'AFSSAPS de 2010 et actualisées par la HAS en 2020) [3-4]. Plus récemment, des études ont décrit l'usage de plus en plus fréquent de la kétamine dans la prise en charge de douleurs chroniques hors soins palliatifs. Avec seulement 30 à 40% des patients soulagés par les traitements habituellement utilisés dans ces indications (antiépileptiques, antidépresseurs ou opioïdes), la prise en charge de ce type de douleurs reste insatisfaisante [5]. Ainsi, la kétamine a été utilisée pour des pathologies telles que la fibromyalgie [6-8], les douleurs neuropathiques [9], le syndrome d'Ehler-Danlos [10] ou encore la migraine avec aura [11]. Le niveau de preuves d'efficacité reste cependant très faible pour une telle utilisation de la kétamine [12]. Cette tendance sur l'utilisation de la kétamine en ambulatoire fut confirmée par le réseau national français d'addictovigilance en 2011 [13], 75% de la kétamine était utilisée dans un contexte hors palliatif dont 31% dans un contexte de fibromyalgie. À l'inverse d'un usage aigu de la kétamine, pour lequel les effets indésirables sont depuis longtemps connus et caractérisés

(effets cognitifs), l'utilisation répétée de la kétamine a entraîné l'apparition de nouveaux risques et effets indésirables. Ceux-ci regroupent essentiellement des complications uro-néphrologiques (cystites interstitielles, hématurie, hydronéphrose...) [14] et hépatobiliaires (hépatites cholestatiques conduisant parfois à des transplantations hépatiques) [15]. Suite aux premières alertes émises par le réseau national français d'addictovigilance, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a adressé en 2018 une lettre aux professionnels de santé au sujet des risques liés à une utilisation prolongée et/ou à doses élevées de kétamine [12, 16]. D'autres études sont venues depuis confirmer ces observations. Le risque de détournement de ce médicament classé stupéfiant en France depuis 2017 ne doit également pas être sous-estimé [12, 17]. Des médecins américains ont publié en 2018 des recommandations concernant les modalités d'usage de la kétamine pour la prise en charge de douleurs chroniques [18]. Cependant, il n'existe pas à ce jour de consensus et recommandations officielles en France. Dans ce contexte, et dans la continuité de précédentes études menées en collaboration avec le réseau français des PUI, une nouvelle évaluation a été menée par le réseau français d'addictovigilance afin d'étudier les dispensations de kétamine pour des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé et de caractériser leurs modalités d'usage. Ce travail est composé dans un premier temps d'une partie bibliographique sur la kétamine suivie d'une partie correspondant à la publication des résultats de l'étude.

2 PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 Généralités sur la kétamine

La kétamine est un agent anesthésique général. Son histoire commence en 1956 quand Maddox synthétise une molécule proche de la kétamine : la phéncyclidine ou PCP. Les propriétés pharmacologiques de cette molécule en font un très bon anesthésique aussi bien chez l'homme, que chez les animaux. Cependant, d'importants troubles du comportement liés à son usage (convulsions et agitations) entraînent son retrait du marché. Il faudra attendre 6 ans pour voir le professeur américain Calvin Stevens synthétiser la kétamine pour la première fois en 1962. En 1964, deux scientifiques : Edward Domino et Guenter Corssen décrivent rapidement la kétamine comme un anesthésique dissociatif efficace, de durée d'action relativement courte et sûr d'emploi. Elle est commercialisée aux Etats-Unis en 1969 sous le nom *Ketalar*.



Figure 1 : Calvin L. Stevens, Edward Domino et Guenter Corssen

La kétamine est ensuite utilisée comme anesthésique, notamment sur les blessés de la guerre du Vietnam mais se retrouve également détournée pour ses effets hallucinogènes et psychédéliques. Les premiers case-reports concernant ce mésusage datent de 1978. Par la suite, l'arrivée de nouvelles molécules telle que le propofol tend à rendre l'usage de la kétamine désuet. Mais la découverte du récepteur NMDA et de son rôle dans la douleur incite les

cliniciens à réactualiser l'usage de la kétamine au début des années 1990. Il existe en France deux spécialités à base de kétamine : PANPHARMA® et RENAUDIN®, toutes deux disponibles en ampoules de 250mg/ml et 50mg/ml.

2.2 Propriétés pharmacocinétiques et mécanisme d'action

Du fait de sa forte liposolubilité et de sa faible fixation aux protéines plasmatiques la kétamine présente une distribution tissulaire très importante. Le volume de distribution et le volume du compartiment central de la kétamine seraient respectivement d'environ 2,3 L/kg et 70 litres. Les délais d'action de la kétamine sont de quelques secondes en IV, 10 à 15 minutes en IM et environ 30 minutes par voie orale. Le métabolisme de la kétamine est hépatique mais il existerait également un métabolisme rénal, intestinal et pulmonaire. Le métabolite majoritairement produit est un métabolite actif : la norkétamine. La clairance d'élimination de la kétamine est comprise entre 16 et 18mL/kg/min. Elle est majoritairement éliminée dans les urines sous forme métabolisée (90%). La kétamine et la norkétamine présentent des demi-vies d'élimination différentes, 2 à 3 heures pour la kétamine et plus de 5 heures pour la norkétamine, ce qui expliquerait en partie l'effet rémanent de la kétamine. La biodisponibilité de la kétamine est grandement influencée par son mode d'administration. Celle-ci est de 100% pour la voie intraveineuse, de 93% pour la voie intramusculaire et seulement de 13% pour la voie orale. Cette mauvaise biodisponibilité orale s'explique par un important effet de premier passage hépatique.

La grande majorité des propriétés pharmacologiques de la kétamine sont imputables à son antagonisme non-compétitif pour le récepteur N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). Les récepteurs NMDA sont perméables au calcium. La kétamine, en se liant à l'intérieur du canal sur le site de la phencyclidine (ou PCP) inactive le canal et empêche le passage du flux calcique. Bien que cet antagonisme non-compétitif aux récepteurs NMDA constitue le principal mécanisme

d'action de la kétamine, d'autres mécanismes semblent faire intervenir la kétamine : inhibition du recaptage neuronal des catécholamines, modification du turn-over de l'acétylcholine, diminution de la durée d'ouverture du canal couplé au récepteur cholinergique de type nicotinique, inhibition des récepteurs cholinergiques de type muscarinique ou encore antagonisme des récepteurs morphinique *mu* et *kappa*.

2.3 La kétamine dans la douleur

2.3.1 Récepteurs NMDA, kétamine et douleur

Les récepteurs NMDA sont des tétramères ionotropes perméables au sodium, potassium et calcium. Ils sont activés par la glycine et surtout par le glutamate, neurotransmetteur exciteur le plus important du système nerveux central. Ces récepteurs jouent un rôle important dans le processus de sensibilisation centrale, processus lui-même impliqué dans les douleurs nociceptives et neuropathiques. Les premiers modèles animaux à ce sujet remontent aux années 1980 [19-20]. D'autres études ont depuis confirmé le rôle de ces récepteurs dans la douleur [21]. La kétamine constitue le principal antagoniste des récepteurs NMDA utilisé de nos jours en clinique. L'intérêt pour cette molécule dans la prise en charge de douleurs chronique n'a donc fait qu'augmenter au cours des dernières décennies. Une revue de littérature réalisée en 2004 indiquait ainsi qu'une réduction des douleurs post-opératoires était observable dans 58% des cas après administration de kétamine (22 études) [22]. Une autre revue de littérature datant de 2018 mettait en évidence une action antalgique de la kétamine dans la prise en charge de douleurs neuropathiques (15 études) [23]. La kétamine, en tant que co-antalgique, permettrait également de réduire les doses d'opioïdes administrés dans la prise en charge de douleurs. Différentes études ont récemment mis en évidence cet intérêt supplémentaire de la kétamine [24-25]. Par exemple, dans une étude en double aveugle chez des patients opérés pour des troubles abdominaux majeurs, l'administration d'une faible dose de kétamine avant ou pendant

l'opération (2µg/kg/min après un bolus de 0,5mg/kg) réduisait considérablement les doses de morphines à administrer après l'opération pour contrôler la douleur (27mg/24h de morphine dans le groupe kétamine contre 50mg/24h dans le groupe témoin). Dans un même temps, aucun effet indésirable propre à la kétamine n'était observé et les nausées étaient diminuées dans le groupe kétamine. La morphine, bien que responsable d'un puissant effet analgésique induirait et amplifierait dans un premier temps la sensibilisation à la douleur [26]. Ce phénomène d'hyperalgésie morphinique, mis en évidence sur des modèles animaux [27], implique les récepteurs NMDA et serait due à une protéine kinase C (PKC). Il en résulterait une down-regulation des récepteurs opioïdes et une augmentation de la transmission nociceptive. La kétamine en bloquant ces récepteurs permet de limiter ce phénomène d'hyperalgésie [28]. Ainsi, l'association de kétamine et d'opioïde est devenue une alternative thérapeutique de plus en plus envisagée pour obtenir une synergie des effets antalgiques, réduire l'hyperalgésie morphinique et les phénomènes de tolérance qui induisent une augmentation des doses de morphine administrées.

2.3.2 Recommandations sur les modalités d'usage de la kétamine dans la prise en charge de douleurs

Les principales recommandations officielles en France concernent la prise en charge de douleurs rebelles en situation palliative. En 2010, l'Afssaps précise que « *la kétamine peut être utilisée dans les douleurs réfractaires mixtes en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré* » [29]. L'initiation du traitement devra être hospitalière, réalisée par une équipe spécialisée et formée à son usage. Après stabilisation, la pose d'une pompe PCA permettra la poursuite du traitement au domicile du patient sous certaines conditions (formation du médecin traitant, suivi régulier...). Concernant les voies d'administration, la voie IV devra être privilégiée : perfusion continue à la posologie initiale de 0,5mg/kg/j avec adaptation toutes les 24 heures par paliers de 0,25mg/kg/j. La voie sous-cutanée pourra être utilisée aux mêmes doses en cas d'absence de voie IV. Enfin, l'utilisation

de la voie orale n'est pas encouragée, du fait de l'absence de données pharmacocinétiques évidentes ; il y est néanmoins indiqué que l'utilisation d'ampoules IV aux mêmes doses journalières peut permettre un soulagement des douleurs après 3 à 4 administrations régulières. L'efficacité ou l'intolérance éventuelle à la kétamine sera jugée à chaque changement de posologie pendant 2 heures puis toutes les 4 heures. En cas de survenue d'effets psychodysléptiques, la kétamine devra être arrêtée en cas de persistance de ces effets malgré l'association de benzodiazépines ou la réduction des doses d'opioïdes. En 2020, la HAS a actualisé les recommandations de l'AFSSAPS [30]. Les principaux points concernant les l'instauration du traitement, les voies d'administration et la prémédication par benzodiazépines y sont repris et confirmés. Quelques précisions sont apportées sur le suivi du patient, celui-ci pouvant être réalisé « *à domicile, en EHPAD ou autre établissement médico-social, par un professionnel de santé expérimenté, en lien avec une structure douleur et/ou soins palliatifs et le recours éventuel à une HAD* ». La HAS reprend également la mise en garde de 2017 de l'ANSM sur les risques d'atteintes uro-néphrologiques, hépatiques et endocriniennes en y précisant que 10 patients depuis 2014 ont dû bénéficier d'une transplantation hépatique suite à la prise continue et prolongée de kétamine en IV (100 mg par jour durant 1 à 5 mois avec des bolus 200 à 400 mg en 4 à 6 heures). Le potentiel d'abus et de dépendance à la kétamine doit amener à la plus grande vigilance concernant son utilisation. La revue de littérature effectuée par la HAS dans ses recommandations amène à la conclusion que l'usage de la kétamine est controversé avec une efficacité fluctuante selon les études. La prudence est de mise, le traitement devra être essayé en toute sécurité à dose efficace et la durée de traitement devra être régulièrement questionnée voire limitée. Ainsi, seul l'usage de la kétamine dans la prise en charge de douleurs rebelles dans un contexte de soins palliatif est encadré par ces recommandations. L'utilisation de plus en plus fréquente de la kétamine dans un contexte de soins hors-palliatif reste insuffisamment encadré par des recommandations. La SFETD (Société

Française d'Étude et Traitement de la Douleur) a présenté en 2019 un cadre sécuritaire pour la prise en charge de douleurs chroniques par kétamine [31]. Il y est rappelé que seuls les patients souffrant de douleurs réfractaires sévères (après échec des traitements recommandés) ou de douleurs rebelles en situation palliative avancée peuvent se voir proposer un traitement par kétamine. Le patient sera informé des bénéfices et risques liés au traitement et se verra réaliser un bilan clinique de la douleur et hépatique. Concernant les modalités d'administration, la voie intraveineuse doit être utilisée avec administration de la kétamine sur une à plusieurs heures par un infirmier expérimenté. Une dose supérieure à 0,5mg/kg/h doit s'accompagner d'une surveillance par cardioscope et une prémédication par benzodiazépine doit être réalisée pour prévenir des effets indésirables psychodysléptiques en cas de dose supérieure à 1,5 mg/kg/h. Enfin, la poursuite du traitement par kétamine est conditionnée par une amélioration de la douleur et/ou qualité de vie du patient d'au moins 30%. Un bilan hépatique régulier devra être réalisé en cas d'administrations répétées dans le temps.

2.3.3 Guideline américaine (2018)

Récemment, des médecins américains anesthésistes ou spécialisés dans la prise en charge de douleurs ont publié des guidelines sur l'usage de la kétamine par voie intraveineuse dans la prise en charge de douleurs chroniques [32]. À l'instar de l'AFSSAPS et de la HAS en France, il y est rappelé que les études avec un haut niveau de preuve faisant état d'un intérêt certain pour l'utilisation de la kétamine dans la prise en charge de douleurs chronique restent rares. À l'exception du Syndrome Dououreux Régional Complexe (ou CRPS), il n'existe actuellement pas de preuve justifiant l'administration de kétamine pour soulager des douleurs (fibromyalgie, douleurs ischémiques chroniques) sur des moyennes ou longues périodes. Concernant les modalités d'administration, les preuves restent modérées quant à l'intérêt d'une administration de doses plus ou moins importantes sur le long terme. Une perfusion unique d'au moins 80mg en ambulatoire pendant plus de 2 heures doit être privilégié. Toute administration répétée dans

le temps doit voir son intérêt réévalué, notamment du fait que la sévérité des effets indésirables est proportionnelle au nombre et à la durée des administrations de kétamine. L'utilisation de kétamine doit être évitée dans certaines situations à risques notamment chez des patients présentant des pathologies cardiaques ou psychoses non-stabilisées ou sujets à des problèmes d'addiction. L'utilisation de la voie orale n'est pas encouragée du fait d'un manque important de preuves concernant son efficacité et du risque d'usage détourné qui lui est associé. L'utilisation préventive de benzodiazépines, antidépresseurs, antihistaminiques ou encore anticholinergiques n'est pas encouragée dans ces guidelines. Le même seuil minimum de 30% d'amélioration des douleurs est avancé pour définir si oui ou non le traitement par kétamine doit être poursuivi.

2.4 Toxicité, mésusage et risque de détournement de la kétamine

2.4.1 Résumé de la typologie des effets indésirables au sein des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)

Les effets indésirables liés à une utilisation répétée de kétamine ne sont pas décrits dans les RCP. Seuls y figurent ceux concernant l'usage de la kétamine en anesthésie : tachycardie, hypertension artérielle et dépression respiratoire transitoires, mouvements toniques ou cloniques, diplopie et nystagmus, réaction érythémateuse ou douloureuse au point d'injection, rash morbilliforme (exceptionnel). Les surdosages de kétamine sont rares, la marge de sécurité étant importante. Retard prolongé du réveil et dépression respiratoire modérée sont les principaux effets indésirables survenant après un surdosage.

2.4.2 Utilisation répétée de kétamine et toxicité

L'utilisation répétée de kétamine dans d'autres pathologies depuis les années 1990 a entraîné l'apparition de nouvelles toxicités.

2.4.2.1 Uro- et néphro-toxicité

Les premiers cas de toxicité urologiques furent décrits en 2007 à Toronto par Shahani et son équipe. Dans cette étude était décrit l'apparition chez neuf patients de symptômes de type infection urinaire : hématurie douloureuse, dysurie ou encore ténésme [33]. Ces neuf patients consommaient de façon régulière de la kétamine à titre récréatif ou dans la prise en charge de douleurs chroniques (cas d'une patiente de seize ans). D'autres études font état de cas similaires. L'analyse des tissus menée en 2009 par Jon D Oxley sur 17 patients consommateurs chronique de kétamine montrait une inflammation de type carcinome *in situ* chez la plupart de ces patients. Il apparaissait également que ces lésions épithéliales étaient dans la plupart des cas proportionnelles aux volumes de consommation de la kétamine [34]. Par ailleurs, un arrêt du traitement par kétamine permettait très souvent de soulager les symptômes même si quelques cas de cystostomie furent signalés. En 2008 l'équipe du professeur Peggy Sau-Kwan Chu a réalisé l'étude clinique et tissulaire chez 59 patients consommateurs réguliers de kétamine dans un contexte festif et présentant tous des symptômes de type infection urinaire. Ainsi, une inflammation épithéliale similaire à celle observée dans les cystites interstitielles chroniques était décrite chez 42 patients, 30 patients présentaient une hydronéphrose unilatérale ou bilatérale et quatre patients présentaient des lésions à forte suspicion de nécrose papillaire [35]. Plusieurs travaux expérimentaux *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont confirmé cette toxicité urologique directe de la kétamine à travers différents mécanismes (apoptose, inflammation, altération endothéliale...) [36]. Plusieurs études ont mis en évidence le caractère néphrotoxique de la kétamine. Celui-ci se manifeste très souvent par une augmentation des enzymes hépatiques : l'alanine aminotransférases (ALAT), l'aspartate aminotransférases (ASAT) ou encore la γ -glutamyltransférase [15, 37]. Un retour à des concentrations sanguines normales d'enzymes hépatiques était observable après une période d'abstinence dans la quasi-totalité des cas.

2.4.2.2 Troubles psychotiques et déficit cognitif

Différents effets sur le SNC (Système Nerveux Central) sont classiquement associés à la kétamine, principalement des effets psychodysléptiques : hallucinations, idées paranoïdes, ou encore sensibilisation accrue aux sons et couleurs. D'autres effets indésirables tels que des nausées/vomissements, dysphasie ou encore des cauchemars sont régulièrement cités lors de l'utilisation de kétamine. Ces effets sont dose-dépendants mais peuvent survenir lors d'administrations de faibles doses (20-30mg/h). L'étude de ces effets sur le SNC lors d'une utilisation répétée de la kétamine reste cependant pauvre. L'intérêt d'une administration préventive de benzodiazépines ou agonistes des récepteurs α -adrénergiques (ex : clonidine) pour réduire la survenue et l'intensité de ces effets est encore débattu dans la communauté scientifique ; ces effets disparaissant spontanément et assez rapidement dans le temps.

2.4.2.3 Phénomène de sevrage et accoutumance

Un phénomène de sevrage a pu être décrit avec la kétamine. Par exemple, dans une étude de 2013 sur l'utilisation de la kétamine dans la prise en charge de patients souffrant de fibromyalgie, il est décrit la survenue d'un phénomène de sevrage chez 4 patients (10,8% de l'effectif total) [38]. Les principaux effets retrouvés étaient : angoisse, nervosité, frissons, diarrhées, insomnie. Les 4 patients étaient traités par kétamine depuis plusieurs années à des doses comprises entre 24 et 200 mg/semaine.

2.4.2.4 Alerte de pharmacovigilance par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Face à l'augmentation des cas de toxicité liés à une utilisation répétée de la kétamine, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a décidé de publier une lettre d'information destinée aux professionnels de santé (anesthésistes-réanimateurs, néphrologues, centres de prise en charge de la douleur, HAD ou encore pharmaciens hospitaliers) [16]. Il y est ainsi rappelé l'importance du respect du bon usage de la kétamine au vu du nombre important de cas

d'effets indésirables lors d'une utilisation prolongée et/ou répétée de kétamine et en cas d'abus ou de mésusages. L'ANSM précise que les complications rencontrées sont principalement de 3 types : uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques. Les atteintes uro-néphrologiques citées sont les suivantes : hématurie, cystite non-infectieuse ou interstitielle, insuffisance rénale aiguë et atteinte rénale liée à une obstruction haute (hydronéphrose). Les atteintes endocriniennes précisées sont une augmentation de la cortisolémie ou de la prolactinémie. Les atteintes hépatiques sont des atteintes cholestatiques de type cholangite, pouvant être sévères et conduisant à des transplantations hépatiques dans certains cas. L'ANSM rappelle que l'utilisation de la kétamine comme antalgique dans les douleurs réfractaires mixtes ou lors de la réalisation de soins douloureux a été encadrée chez l'adulte dans une recommandation publiée en 2010 [3]. À ce titre, il est donc précisé que les posologies préconisées doivent être respectées, qu'un suivi rapproché de la fonction hépatique doit être réalisé, et que la cytologie urinaire ainsi que la fonction rénale doivent être surveillées régulièrement. Toute survenue d'hématurie doit constituer chez le professionnel de santé un signal d'alerte.

3 TRAVAUX PERSONNELS

3.1 Article

Thérapies

Utilisation de la kétamine chez les patients ambulatoires: Que pouvons-nous apprendre des pratiques actuelles ?

--Projet de manuscrit--

Numéro du manuscrit:	
Type d'article:	Article original / Original Article
Second titre complet:	Ketamine use in outpatients: What can we learn from current practices?
Mots-clés:	kétamine; douleur; fibromyalgie; addictovigilance
Mots-clés secondaires:	
Auteur correspondant:	Elisabeth FRAUGER, MD PhD CEIP-Addictovigilance Marseille MARSEILLE Cedex 5, FRANCE
Premier auteur:	Antony Salvati
Ordre des auteurs:	Antony Salvati Amélie Daveluy Roxane Clavery Ghada Miremont Elisabeth FRAUGER, MD PhD joelle Micallef
Résumé:	<p>Introduction</p> <p>Deux usages hors AMM de kétamine sont encadrés par des recommandations: douleurs post-opératoires et douleurs rebelles en situation palliative avancée. La prise répétée de kétamine expose à un risque de pharmacodépendance, complications hépatobiliaires et uro-néphrologiques. Peu de données décrivent l'utilisation de kétamine en ambulatoire. Dans ce contexte, le réseau français d'addictovigilance a mis en place une étude pour caractériser l'usage de kétamine par des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé.</p> <p>Méthode</p> <p>Une étude prospective de janvier à avril 2019 a été réalisée auprès des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) sur les dispensations de kétamine.</p> <p>Résultats</p> <p>65 PUI ont dispensé la kétamine à 553 patients dont la majorité dans un contexte de soins non-palliatifs (86% des patients). Les douleurs non-cancéreuses principalement retrouvées sont de type fibromyalgie (44%) et neuropathiques (29%). L'analyse des 1352 dispensations a mis en évidence une grande hétérogénéité au niveau des modalités d'usage: 91% d'utilisation quotidienne dans le cadre de soins palliatifs versus 33% dans le cadre de soins non palliatifs (dans le cadre de fibromyalgie plus de 15 fréquences d'administration différentes) ; l'utilisation par voie intraveineuse/PCA/pousse seringue électrique dans la majorité des cas (78%) dans le cadre de soins palliatifs versus voie sous cutanée (44%), orale (32%) ou orale et sous cutanée (20%) dans le cadre de soins non palliatifs. Un nombre important d'ampoules a pu être dispensé (supérieur à 30 ampoules pour 10% des dispensations).</p> <p>Conclusion</p> <p>Cette étude montre que les recommandations dans la douleur ne sont pas respectées avec des modalités d'usage très hétérogènes. Elle souligne l'urgence à une</p>

	information ciblée et claire sur certaines utilisations hors AMM pour lesquelles aucune étude clinique robuste n'est disponible et pour lesquelles le risque de troubles liés à l'usage et le risque urologique, hépatique et biliaire est avéré.
Résumé secondaire:	
Évaluateurs suggérés:	Gisèle Pickering gpickering@chu-clermontferrand.fr gpickering@chu-clermontferrand.fr référente sur l'utilisation de la kétamine dans la douleur
	camille ponte ponte.c@chu-toulouse.fr
	nadine petitpain n.petitpain@chru-nancy.fr rapporteur du suivi de pharmacovigilance de la kétamine

Titre : Utilisation de la kétamine chez les patients ambulatoires : Que pouvons-nous apprendre des pratiques actuelles ?

Title: Ketamine use in outpatients: What can we learn from current practices?

Titre court : Utilisation de la kétamine en ambulatoire

Antony Salvati¹, Amélie Daveluy², Roxane Clavery¹, Ghada Miremont-Salamé², Joëlle Micallef¹, Elisabeth Frauger¹

1. CEIP-Addictovigilance Paca Corse, Service de Pharmacologie Clinique, Hôpital de la Timone, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille ; Aix-Marseille Université, Institut de Neurosciences des Systèmes, Inserm UMR1106, Marseille, France

2. CEIP-Addictovigilance, Service de pharmacologie médicale, CHU de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, Bordeaux, France

Auteur correspondant : Elisabeth FRAUGER
CEIP-Addictovigilance Paca Corse,
Service de Pharmacologie Clinique,
Hôpital de la Timone,
Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille ; Aix-Marseille
264 rue Saint Pierre
13005 Marseille, France
Mail : elisabeth.frauger@ap-hm.fr

Utilisation de la kétamine chez les patients ambulatoires. Que pouvons-nous apprendre des pratiques actuelles ?

RESUME

Introduction Deux usages hors AMM de kétamine sont encadrés par des recommandations : douleurs post-opératoires et douleurs rebelles en situation palliative avancée. La prise répétée de kétamine expose à un risque de pharmacodépendance, complications hépatobiliaires et uro-néphrologiques. Peu de données décrivent l'utilisation de kétamine en ambulatoire. Dans ce contexte, le réseau français d'addictovigilance a mis en place une étude pour caractériser l'usage de kétamine par des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé.

Méthode - Une étude prospective de janvier à avril 2019 a été réalisée auprès des Pharmacies à Usage intérieur (PUI) sur les dispensations de kétamine.

Résultats 65 PUI ont dispensé la kétamine à 553 patients dont la majorité dans un contexte de soins non-palliatifs (86% des patients). Les douleurs non-cancéreuses principalement retrouvées sont de type fibromyalgie (44%) et neuropathiques (29%). L'analyse des 1352 dispensations a mis en évidence une grande hétérogénéité au niveau des modalités d'usage : 91% d'utilisation quotidienne dans le cadre de soins palliatifs *versus* 33% dans le cadre de soins non palliatifs (dans le cadre de fibromyalgie plus de 15 fréquences d'administration différentes) ; l'utilisation par voie intraveineuse/PCA/pousse seringue électrique dans la majorité des cas (78%) dans le cadre de soins palliatifs *versus* voie sous cutanée (44%), orale (32%) ou orale et sous cutanée (20%) dans le cadre de soins non palliatifs. Un nombre important d'ampoules a pu être dispensé (supérieur à 30 ampoules pour 10 % des dispensations).

Conclusion Cette étude montre que les recommandations dans la douleur ne sont pas respectées avec des modalités d'usage très hétérogènes. Elle souligne l'urgence à une information ciblée et claire sur certaines utilisations hors AMM pour lesquelles aucune étude clinique robuste n'est disponible et pour lesquelles le risque de troubles liés à l'usage et le risque urologique, hépatique et biliaire est avéré.

Mots-clés - kétamine, douleur, fibromyalgie, addictovigilance

ABSTRACT

Introduction: Two off-label use of ketamine are framed by recommendations: in intractable pain in palliative situations or in post-operative pain. Ketamine is used in hospital but can also be used outside hospital with dispensations by hospital pharmacy to outpatients. Few data are available on ketamine use outside hospital. In this context, the French Addictovigilance network has set up a study with hospital pharmacies.

Materials and methods: This survey assesses ketamine dispensations from 1 January to 30 April 2019, for patients who have an administration of ketamine outside hospital.

Results: 65 hospital pharmacies have dispensed ketamine for 553 patients. Ketamine was indicated within non-palliative care in 86% of cases. Most of non-cancer pain were in fibromyalgia (44%) and neuropathic pain (29%). During the 4-month monitoring period, 1352 dispensations were analysed. The frequency of administration is daily in 91% of cases within palliative care whereas it is much more diverse within non-palliative care (33% daily; more than 15 different frequency in fibromyalgia). Within palliative care, ketamine is most administered intravenously or by Patient Controlled Analgesia or syringe pump (78% of cases) whereas in non-palliative care, ketamine is most used subcutaneously (44%), orally (32%) or both subcutaneously and orally (20%). A large number of ampoules could be dispensed (more than 30 ampoules for 10% of dispensations).^{[1][2]}

Conclusion: These data highlighted that recommendation in pain are not respected because most of ketamine is used within non palliative care context and it should be noted a great heterogeneity of practice. This study underlines the urgency of targeted and clear information on certain off-label uses of ketamine for which no robust clinical studies are available and for which the risk of health complications like psychiatric (addiction), urologic and hepatologic complications is proven.

Keywords: ketamine, pain, fibromyalgia, addictovigilance.

1. Introduction

La kétamine est un médicament très largement utilisé dans le milieu hospitalier. Elle est principalement connue comme agent anesthésique utilisé le plus souvent pour les anesthésies de courte durée. La sécurité d'emploi de la kétamine ainsi que les recommandations de pratique clinique dans cette indication sont bien définies et documentées. Pourtant depuis plusieurs années, la kétamine est utilisée dans des pathologies très diverses [1-2]. En bloquant les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), la kétamine diminue la transmission de certains messages douloureux et la tolérance aux morphiniques. Certaines de ces utilisations sont encadrées par des recommandations comme la sédation en structure d'urgence [3], les douleurs postopératoires [4] et la prise en charge de douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte (recommandations de l'Afssaps de 2010 et actualisées par la HAS en 2020) [5-6]. D'autres études décrivent également l'usage de plus en plus fréquent de la kétamine dans la prise en charge de douleurs chroniques hors soins palliatifs telle que la fibromyalgie [7-9], les douleurs neuropathiques [10] ou encore le syndrome d'Ehler-Danlos [11]. D'après une étude réalisée par le réseau français d'addictovigilance en 2011 sur l'utilisation de la kétamine en ambulatoire [7], 75% de la kétamine était utilisée dans un contexte hors palliatif dont 31% dans un contexte de fibromyalgie. Alors que les effets indésirables de kétamine notamment les effets cognitifs sont bien décrits et connus, le réseau français d'Addictovigilance a alerté sur d'autres risques liés à cette molécule. Tout d'abord un risque de complications uro-néphrologiques (cystites interstitielles, hématurie, hydronéphrose...) observées lors d'un usage répété chez des abuseurs de kétamine mais également chez des patients douloureux [12]. Une toxicité urinaire directe de la kétamine a été mise en évidence par des études expérimentales chez l'animal [13]. La prise répétée de kétamine expose également à des complications hépatobiliaires (hépatites cholestatiques conduisant parfois à des transplantations hépatiques). Les autorités sanitaires françaises ont d'ailleurs diffusé une lettre sur ces risques en rappelant l'importance du respect

du bon usage de la kétamine [14-15]. De plus, la kétamine fait l'objet d'un risque avéré de détournement et d'usage abusif ayant conduit notamment à son inscription en 2017 sur la liste des substances classées comme stupéfiants [15-16]. Dans ce contexte, et dans la continuité de précédentes études menées en collaboration avec le réseau français des PUI, une nouvelle évaluation a été menée par le réseau français d'addictovigilance afin d'étudier les dispensations de kétamine pour des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé et de caractériser leurs modalités d'usage.

2. Matériel et méthodes

Une étude prospective de janvier à avril 2019, coordonnée par le CEIP-A Paca Corse (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) a été réalisée auprès des Pharmacies à Usage intérieur des établissements de santé (PUI). Chaque centre d'addictovigilance a sollicité les PUI de sa région pour participer à cette étude. Cette étude a porté sur les dispensations effectuées de kétamine sur la période du 01 janvier 2019 au 30 avril 2019 pour des patients ayant une administration en dehors de l'établissement (c'est-à-dire dans le cadre d'une dispensation par le biais d'une rétrocession OU dans le cadre de l'Hospitalisation A Domicile (HAD) rattachée à l'établissement OU d'un autre contexte de dispensation) selon 2 approches différentes une « approche individuelle » pour chaque patient ayant eu une dispensation ET une « approche globale » sur le volume global des unités dispensées en fonction du contexte de dispensation.

Les items du questionnaire sur l'approche individuelle concernent :

- le patient (sexe, âge) ;
- l'indication (soins palliatif ou non, association ou non à un opioïde, indication, type de douleur, douleurs rebelles) ;
- le prescripteur (hospitalier, spécialité, changement de prescripteur)

- la dispensation (contexte, qualité de la personne réceptionnant le médicament) et le lieu d'administration ;
- pour chaque rétrocession : la date, la spécialité dispensée, les quantités dispensées en nombre d'ampoules et les informations précisées sur l'ordonnance (dose journalière, fréquence et voie d'administration).

Les items du questionnaire sur l'approche global sont :

- le nombre d'ampoules dispensées en fonction de la spécialité et du contexte de dispensation : extrahospitalier (rétrocession, HAD rattachée à l'établissement, autre contexte) ou intrahospitalier ;
- signalement de vol d'ampoules ;
- retour d'unités non-utilisées
- répartition des ampoules dispensées parmi une préliste de 12 Unités Fonctionnelles (UF)/service (possibilité de rajouter d'autres UF/services en plus).

Les pourcentages présentés ont été calculés à partir des données renseignées hors données inconnues correspondant aux données manquantes ou réponse « ne sais pas ».

3. Résultats

Données globales

Parmi les 1249 PUI sollicitées, 98 PUI ont renseigné le questionnaire sur les dispensations globales de kétamine. Parmi elles, 5 PUI (soit 5 %) ont dispensé de la kétamine seulement en dehors de l'établissement (extrahospitalier) ; 36 PUI (soit 37 %) ont dispensé de la kétamine seulement dans l'établissement (intrahospitalier) et 57 PUI (soit 58 %) ont dispensé de la kétamine en intra et extrahospitalier. Parmi les 62 PUI concernées par une dispensation de kétamine en dehors de l'établissement, la quantité totale de kétamine dispensées en extrahospitalier représente 19% de la quantité totale dispensées en extrahospitalier et intrahospitalier. La répartition du nombre total d'ampoules dispensées par UF/service en

intrahospitalier a été précisé par 91 PUI. La majorité de la kétamine a été dispensée en anesthésie/réanimation (75 % de la quantité totale de kétamine dispensée dans l'établissement), suivi d'une diversité d'autres services/UF dont les principaux sont parmi ceux pré-listés : douleur (5,6 %), urgences (3,8 %), Structures Mobiles d'Urgence et de Réanimation (SMUR) (2,3 %), grands brûlés (1,9 %), oncologie (1,6 %) ; à noter que la psychiatrie ne représente que 0,01%. D'autres UF/services ont été également cités en plus (soit 8,5 % de la kétamine totale), principalement des services de chirurgie et de soins palliatifs.

Caractéristiques des PUI et des patients

Parmi les 1249 PUI contactées dans cette étude, 65 d'entre-elles (5%) ont renseigné le questionnaire patient. Ces 65 PUI ont dispensé la kétamine à 553 patients ayant une administration en dehors de l'établissement. Les PUI ont dispensé en moyenne à $8,5 \pm 20,2$ patients (de 1 à 112). Cependant, la majorité des PUI ont dispensé la kétamine à moins de 5 patients (72 % des PUI). Quelques PUI ont dispensé à un nombre important de patients (la moitié des patients (57%) proviennent de seulement 4 PUI). L'âge moyen était de 52 ± 12 ans (de 4 à 99 ans). Parmi les patients, 14% d'entre eux avaient plus de 65 ans et seulement un patient était mineur. Enfin, 71% sont des femmes.

3.1.Caractéristiques du contexte d'utilisation de la kétamine

Concernant l'indication de la kétamine, elle était utilisée dans la douleur dans 99% des cas ; dans l'antalgie de soins douloureux chez 3 patients (0,6% des cas) ou dans les 2 indications associées chez 2 patients (0,4% des cas). À noter l'absence de patient pris en charge dans un contexte psychiatrique. Parmi l'ensemble des patients, 86% ont reçu la kétamine dans un contexte de soins non-palliatifs et 14% dans un contexte palliatif. Parmi l'ensemble des patients, 87% souffraient de douleurs non-cancéreuses et 85% de douleurs rebelles (figure 1). Les douleurs non-cancéreuses principalement retrouvées étaient de type fibromyalgie (44%) et neuropathiques (29%). On retrouve également 9% de douleurs post-chirurgicales et 17% de

diverses pathologies tels que la polyarthrite rhumatoïde ou encore le syndrome Ehler Danlos (figure 2). Un traitement opioïde était associé à la kétamine dans 49% des cas (figure 1).

Figure 1. Caractéristique d'utilisation de la kétamine en fonction du contexte d'utilisation (palliatif, non-palliatif, fibromyalgie, ensemble des patients)

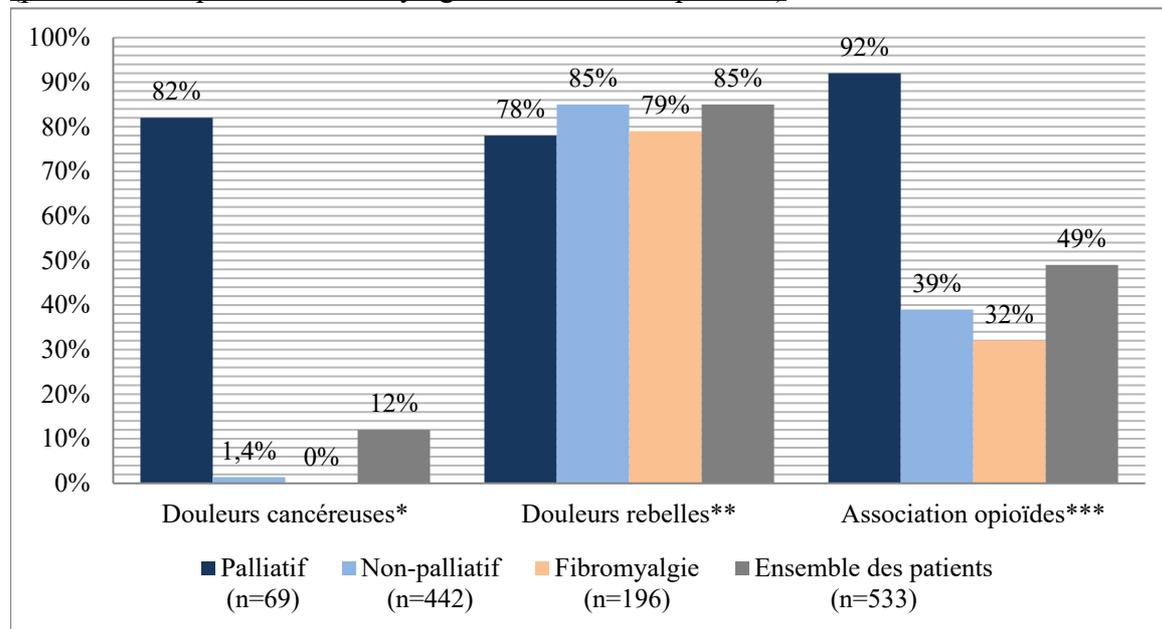
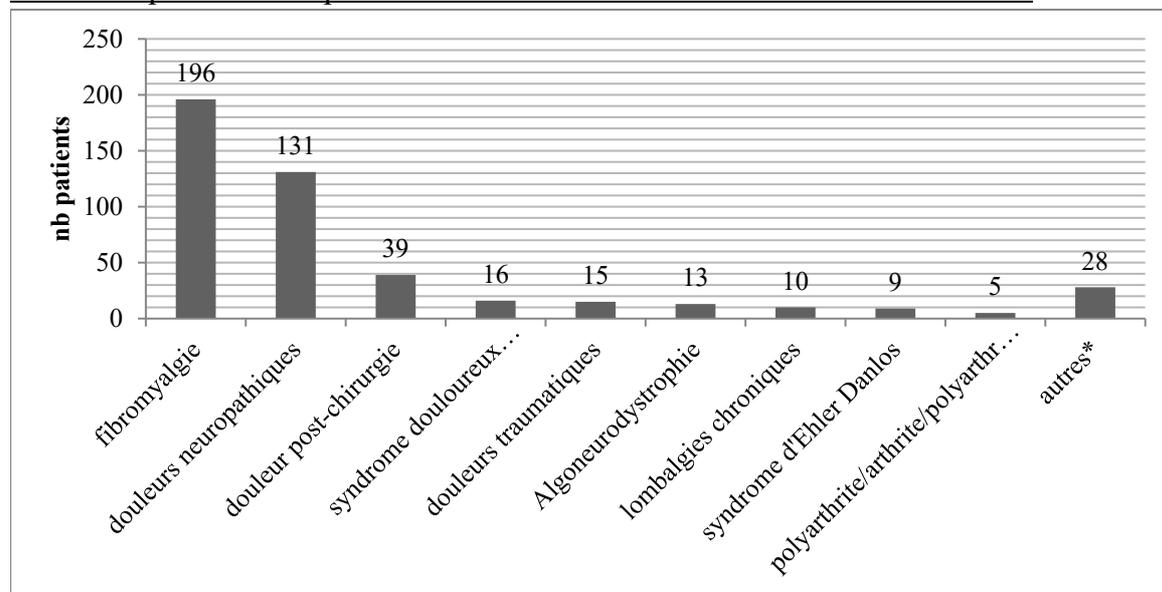


Figure 2. Répartition des patients (nombre de patients) en fonction de l'indication du traitement par kétamine pour des douleurs hors contexte douleurs cancéreuses¹.



Dans 98 % des cas le prescripteur initial était hospitalier, principalement un médecin exerçant dans un centre de la douleur (80 %).

3.2. Évaluation de la dispensation de la kétamine

Dans le contexte de soins palliatifs, la kétamine était dispensée dans le cadre d'une HAD dans 43% des cas et récupérée à la pharmacie le plus souvent par un personnel intra hospitalier dans 35% des cas (tableau 1). Dans un contexte de soins non-palliatifs, la kétamine était dispensée le plus souvent dans le cadre d'une rétrocession (93%) et récupérée par un prestataire (59%) ou le patient lui-même ou sa famille (34%). L'administration était réalisée dans 98% des cas à domicile. À noter 7 cas d'administration en Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) ou maison de retraite.

Tableau 1. Caractéristiques du contexte de délivrance et d'administration de la kétamine.

		Palliatif n=69	Non-palliatif n=442 ²	Fibromyalgie n=196 ³	TOTAL n=553 ¹
Contexte dispensation n ⁴ =65/431/190/ 530 (8 NSP, 15 DM)	rétrocession	49%	93%	95%	86%
	HAD	43%	6%	5%	12%
	autre	8%	1%	0%	2% ⁵
Qualité personne réceptionnant kétamine n ⁴ =65/421/182 ⁶ / 528 (25 DM)	intra-hospitalier	35%	3%	2%	8%
	patient	5%	28%	36%	25%
	famille	14%	6%	4%	7%
	infirmier libéral	5%	0,2%	0,6%	1%
	prestataire	25%	59%	55%	54%
	officine	1,5%	0%	0%	0,2%
	autre	17%	5%	3%	6% ⁷
Lieu administration n ⁴ =65/390/158/ 495 (2 NSP, 56 DM)	domicile	91%	99%	99%	98%
	extérieur	9%	1%	1%	2% ⁸

¹inclut tous les patients (palliatif + non-palliatif + inconnus (manquants ou NSP))

²inclut tous les patients dans un contexte non-palliatif (fibromyalgie ou autre)

³inclut uniquement les patients consommant la kétamine dans un contexte de fibromyalgie

⁴nombre de données renseignées ; (réponse NSP (Ne Sait Pas), DM (Données Manquantes) parmi l'ensemble des sujets

⁵8 cas « autres » : avec une HAD

⁶% supérieur à 100% car plusieurs réponses dans 8 cas

⁷35 cas « autres » : personnel de l'HAD (n=32), ambulancier (n=3)

⁸11 cas d'administration dans un établissement extérieur à la PUI : EHPAD (n=6), centre de la douleur (n=2), maison de retraite (n=1), cabinet privé (n=1), non précisé (n=1)

L'analyse des dispensations a porté sur 490 patients et 1352 dispensations (les données d'une PUI ont été exclues car elles concernent des données globales sur les dispensations). Le nombre moyen de rétrocession par patient sur 4 mois est de $2,8 \pm 1,7$; de 1 à 17 dispensations. Plus de la moitié des patients (52%) ont eu entre 1 et 2 dispensations. Il y a eu au total 14 943 ampoules rétrocédées pour une moyenne de 13 ± 17 ampoules par patient (de 1 à 112). Le plus souvent, le nombre total d'ampoules dispensées par dispensation est de 4 ampoules (25% des cas) ou 8

ampoules (25 %), néanmoins, pour 10 % des dispensations, le nombre d'ampoules dispensées est supérieur à 30 ampoules. La majorité des ampoules rétrocédées était des spécialités dosées à 50mg (tableau 2).

Tableau 2. Principales caractéristiques de dispensation de la kétamine.

		Palliati f	Non- palliatif ²	Fibromyalgie ³	TOTAL ¹
Nb dispensations		159	1088	431	1352
Nb de patients concernés		69	379	160	490
Nb dispensation par patient n ⁴ =69/379/160/553	1	43,5%	22%	22%	26%
	2	22%	27%	31%	26%
	3	14,5%	10%	9%	11%
	4	13%	33%	34%	28%
	≥5	7%	8%	4%	8%
Répartition spécialité par dispensation⁵ n ⁴ =143/928/331/1175	50mg	83% n=119	93% n=864	92% n=305	91% n=1072
	250mg	17% n=25	10% n=97	8% n=26	12% n=137
NB d'ampoules n ⁴ =138/899/313/1141	moyenne- écart type	16±18	12±16	16±20	13±17
	min-max	1 à 98	1 à 112	1 à 112	1 à 112

¹inclut tous les patients (contexte palliatif + non-palliatif + inconnues (manquantes ou NSP)

²inclut tous les patients consommant de la kétamine dans un contexte de soin non-palliatif (fibromyalgie et autres indications)

³inclut uniquement les patients consommant la kétamine dans un contexte de fibromyalgie

⁴nombre de données renseignées pour chaque colonne

⁵% supérieur à 100% car plusieurs dosages dans 34 cas

3.3. Modalités d'utilisation de la kétamine en fonction du contexte de soins palliatifs ou non-palliatifs

Dans la moitié des cas, le dosage administré par 24h était inférieur ou égal à 50mg (49%). L'administration était principalement quotidienne en soins palliatifs (91% versus 33% en non-palliatif) (figure 3). Concernant les patients souffrant de fibromyalgie, on distingue 17 fréquences d'administration différentes avec notamment 40% en quotidien, 34% en hebdomadaire et 26% une autre fréquence (15 fréquences différentes dont « bihebdomadaire » dans 49% des cas) (tableau 3).

Figure 3. Comparaison des modalités d'utilisation en fonction du contexte (palliatif, non-palliatif, fibromyalgie, ensemble des patients).

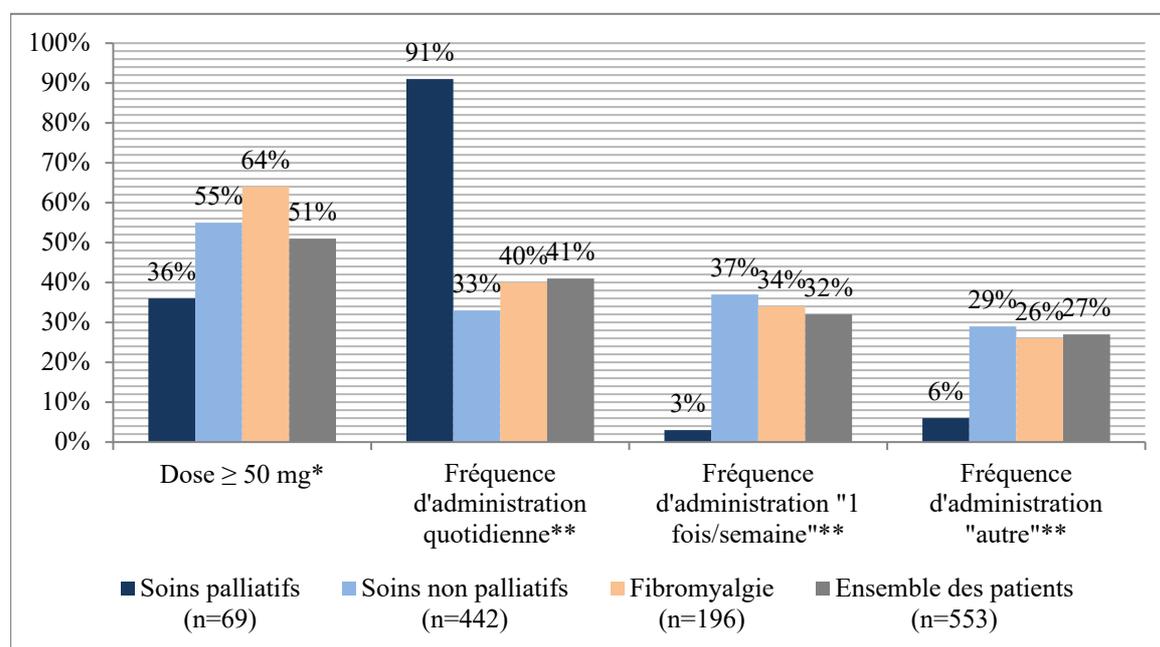
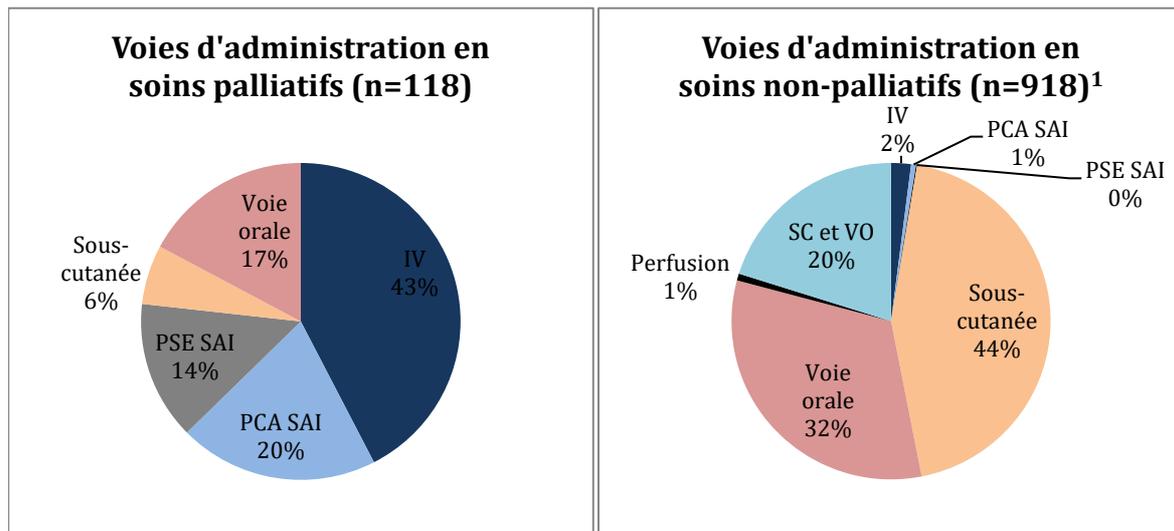


Tableau 3. Récapitulatif des fréquences d'administration « autres » parmi les dispensations dans un contexte de fibromyalgie

Fréquence d'administration	nb de citations (total=110)
1 fois toutes les 2 semaines	8
1 fois toutes les 5 semaines	4
1 fois toutes les 6 à 8 semaines	2
1 jour	1
1 jour sur 2	4
2 fois par mois	2
2 fois par semaine	54
2 fois par semaine pendant 3 semaines 5 fois par semaine pendant 1 semaine	4
2 jours	2
3 fois par semaine	12
3 jours	7
5 jours	1
5 jours par mois	4
7 jours	1
7 jours par mois	4

Alors que la voie Intraveineuse (IV, PCA SAI ou PSE SAI (Pousse Seringue Électrique)) représente la majorité des cas pour les soins palliatifs (77%) on retrouve plutôt, dans le cadre des soins non palliatifs, la voie Sous-Cutanée (SC) ou orale ou SC et orale (96%) (l'ensemble des cas SC et orale a été signalé par 1 seule PUI). Dans un contexte de fibromyalgie, la kétamine était majoritairement administrée par voie SC (46%), orale (35%) ou SC et orale (16%). Les voies IV (2%), PCA SAI (1%) et perfusion SAI (1%) restent minoritaires dans ce contexte (figure 4). Concernant la voie orale, la kétamine pouvait être prise sous forme de sirop, de solution buvable ou encore sous forme buvable sans autre précision.

Figure 4. Comparaison de la répartition des différentes voies d'administration utilisées (en % de l'effectif) pour l'administration de kétamine en soins palliatifs et non-palliatifs.



4. Discussion

Cette étude nationale a permis de décrire, pour la première fois, les pratiques d'utilisation de kétamine, au travers de deux approches individuelle et globale. Plusieurs faits marquants sont mis en évidence :

- une minorité d'utilisation en soins palliatifs, utilisation respectant les recommandations.
- une majorité d'utilisation de la kétamine dans un contexte hors soins palliatifs avec pratiques d'usage et des modalités d'utilisation très hétérogènes.
- un nombre important d'ampoules de kétamine dispensées dans certains cas (nombre d'ampoule supérieur à 30 pour 10% des dispensations) sans information sur le circuit de retour de ces ampoules après utilisation.

4.1. Diversification des pathologies prises en charge

Le nombre de sujets ayant eu une dispensation de kétamine a augmenté par rapport à la précédente enquête de 2011 [7]. En effet, le nombre de patients inclus en 2019 sur 4 mois d'étude est quasiment identique à celui de 2011 sur une année, et par un nombre équivalent de PUI (553 patients inclus par 65 PUI sur 4 mois en 2019 *versus* 546 patients inclus par 68 PUI sur 1 an en 2011). De plus, le nombre de patients traités par kétamine dans le cadre de soins palliatifs a diminué (14% des patients en 2019 contre 25% en 2011). Néanmoins, dans le contexte de soins palliatifs les recommandations (Afssaps en 2010 et HAS en 2020) semblent être respectées (utilisation dans le cadre de douleurs rebelles, association à un opioïde) [5-6]. En revanche, l'utilisation de la kétamine en soins non-palliatifs (donc hors recommandations) reste majoritaire (86% des patients en 2019 et 75% en 2011) et, s'accompagne d'une grande diversité des modalités d'usage avec plus de 30 pathologies différentes identifiées. Ces pathologies sont majoritairement représentées par la fibromyalgie et les douleurs neuropathiques avec respectivement 196 et 131 patients. D'autres douleurs d'origine variée telles que la polyarthrite rhumatoïde, les douleurs post-chirurgicales ou encore le syndrome d'Ehler Danlos ont été prises en charge par kétamine.

4.2. Hétérogénéités des pratiques

Sur les 553 patients, les 442 patients pris en charge en soins non-palliatifs dans cette étude ont pu recevoir la kétamine selon 25 fréquences d'administration différentes et la kétamine est majoritairement administrée par voie sous-cutanée (44 %), orale (32 %) ou orale & sous-cutanée (20 %). D'un point de vue clinique, cet usage questionne car les données dans la littérature restent parcellaires et peu concluantes. Certaines études démontrent une efficacité de la kétamine orale dans la prise en charge de douleurs chroniques [17-18], d'autres se veulent beaucoup plus critiques quant à l'usage d'une telle voie d'administration [19-20]. D'après une étude avec administration par voie orale de kétamine pendant 3 mois chez des patients souffrants de douleurs chroniques (polyneuropathie diabétique et névralgie post-herpétique) l'utilisation de kétamine n'est pas optimale mais restait acceptable [21]. Dans ses recommandations de 2010, l'AFSSAPS précisait déjà concernant la voie orale « *qu'il n'existait pas suffisamment de données pour recommander une posologie type et qu'on ne pouvait exclure un risque d'hépatotoxicité lié à un effet de premier passage hépatique important* » [5]. Ces modalités peuvent varier en fonction des pathologies prises en charge mais également de la PUI d'origine et des équipes soignantes. Cette tendance pourrait sans doute s'expliquer par l'absence de recommandations précises concernant les modalités d'utilisation de la kétamine en situation non-palliative. Devant l'augmentation de cet usage hors-AMM et sensibilisée par les travaux d'addictovigilance, la SFETD (société française d'étude et de traitement de la douleur) a proposé un cadre sécuritaire en 2019 en insistant sur différents points : i) le type de douleur (absence de preuve d'efficacité dans la fibromyalgie en administrations répétées) ; ii) les modalités de prescription (administration réservée uniquement au cadre de l'hôpital ; information du patient ; bilan clinique de la douleur et bilan hépatique initial) ; iii) les modalités d'administration (uniquement par voie intraveineuse, surveillance par un infirmier durant l'administration et médecin joignable...) ; iv) la durée du traitement (poursuite si amélioration

de la douleur/et ou de la qualité de vie d'au moins de 30% ; réévaluation régulière, bilan hépatique régulier). Ce manque d'uniformité dans la prise en charge des patients par kétamine interroge sur la sécurité d'emploi du médicament.

4-3- Sécuriser l'usage de kétamine

Fort de l'expérience de l'usage répété chez les sujets abuseurs, le réseau d'addictovigilance est à l'origine des premières alertes sur les risques liés à une utilisation répétée de kétamine, à savoir des complications uro-néphrologiques et hépatiques. Ces risques sont maintenant très largement décrits dans la littérature [22-23] et ont fait l'objet, de la part des autorités de santé, d'une lettre de mise en garde auprès des praticiens [14]. De plus, la kétamine induirait un phénomène d'accoutumance (Logerot, 2013) et plusieurs études décrivent également l'existence d'un phénomène de sevrage [8, 24]. L'usage répété de kétamine expose à un risque d'abus à fortiori chez des patients avec un terrain à risque (sujet douloureux chronique, comorbidité anxio-dépressive...) [15]. . En raison de la toxicité dose dépendante et du phénomène de tolérance, il est impératif de surveiller régulièrement le patient : surveillance biologique en particulier un bilan hépatique complet (dont transaminases, phosphatases alcalines, Gammaglutamyl-Transférases (GGT)) pour documenter une atteinte cholestatique témoin d'une atteinte biliaire, cytologie urinaire, fonction rénale et surveillance clinique des effets indésirables. Concernant le circuit du médicament dans cette étude, la kétamine est directement récupérée par le patient lui-même ou sa famille dans 30% des cas (38% en soins non-palliatifs). Le nombre maximum d'ampoules récupérées directement par un patient s'élève à 112. De plus, il est à noter l'absence quasi systématique de réponse quant au retour ou non des ampoules de kétamine du domicile à la pharmacie hospitalière. Le risque de détournement du médicament pose des questions quant au devenir des ampoules. Par le biais des rétrocessions ou de l'utilisation de kétamine en HAD, un grand nombre d'ampoules sorte de l'hôpital sans en connaître le circuit ultérieur. En raison du risque de surdosage pour le patient en cas

d'automédication ou d'abus, du risque de pharmacodépendance et du risque d'usage détourné par une tierce personne (en automédication ou pour un usage récréatif), il est nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé, les patients ainsi que leur entourage sur la nécessité de conserver les ampoules dans un lieu sécurisé et retourner à la PUI les ampoules non utilisées.

5. Conclusion

Cette étude, montre toujours un usage majoritairement hors-AMM de la kétamine (soins non-palliatifs) malgré les différentes alertes sur les risques d'usages prolongés et l'absence de recommandation formelle encadrant son usage dans ce contexte. Les modalités d'usage restent très hétérogènes en termes d'indication, de voie d'administration ou encore de fréquence d'administration. L'absence de bénéfice clinique démontré dans la littérature pour un certain nombre de pathologies (notamment la fibromyalgie) et les risques associés à son usage interrogent d'autant plus sur un tel usage. La balance bénéfice/risque devrait être à fortiori réévaluée pour chaque patient. Les résultats de cette étude, sans équivalent soulignent l'urgence à une information ciblée et claire sur certaines utilisations hors AMM (notamment concernant la surveillance du patient à son domicile) pour lesquelles aucune étude clinique robuste n'est disponible et pour lesquelles le risque de troubles liés à l'usage et le risque urologique, hépatique et biliaire est avéré.

Le réseau français d'Addictovigilance remercie l'ensemble des Pharmacies à Usage Intérieur ayant participé.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

6. Références

- [1] Sörensen J, Bengtsson A, Bäckman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia : effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol.* 1995;24(6):360-365.
- [2] Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain.* 2004;108(1-2):17-27.
- [3] Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David JS, et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). *Ann Fr Med Urgence.* 2011;1:57-71.
- [4] Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;2(6):421-430.
- [5] Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Recommandation de bonne pratique. Juin 2010. <http://www.sfap.org/system/files/recommandations-bonnes-pratiques-afssaps.pdf>. Pages 6-8. [Consulté le 24 juin 2021].
- [6] HAS : Haute autorité de santé. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. Recommandation de bonne pratique. Janvier 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/reco_fin_vie_med.pdf. [Consulté le 24 juin 2021].
- [7] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. 21 juin 2012. http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf. Pages 17-21. [Consulté le 24 juin 2021].
- [8] Logerot S, Baudrant-Boga M, Lehmann A, Schir E, Dumolard A, Alibeu JP, et al. Prise en charge ambulatoire des patients atteints de fibromyalgie par kétamine par voie sous-cutanée : que nous apprend la pratique ? Étude rétrospective observationnelle au CHU de Grenoble. *Douleur.* 2013;14(2):75-85.
- [9] Graven-Nielsen T, Kendall SA, Henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain.* 2000;85(3):483-491.
- [10] Mion G, Marchetti F, Bellanger A, Coutaux A. Utilisation ambulatoire de la kétamine per os en douleur chronique : étude rétrospective d'une série de 51 patients. *Ann Fr Anesth.* 2014;33:A146-A147.
- [11] Dumolard A, Alibeu JP, Juvin R. Deux cas de syndrome d'Ehlers Danlos avec manifestations douloureuses rebelles améliorées par kétamine. *Douleur.* 2007;8(1):62.

- [12] Micallef J, Mallaret M. Complications uro-néphrologiques avec les antagonistes NMDA : illustration avec la kétamine. *Thérapie*. 2018;73:557.
- [13] Gu D, Huang J, Yin Y, Shan Z, Zheng S, Wu P. Long-term ketamine abuse induces cystitis in rats by impairing the bladder epithelial barrier. *Mol Biol Rep*. 2014;41:7313-7322.
- [14] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Rappel de l'importance du respect du bon usage. Lettre aux professionnels de santé. 7 novembre 2018. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/23/dhpc-ketamine-181107.pdf>. [Consulté le 24 juin 2021].
- [15] Pickering G, Morel V, Micallef J. Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité. *Thérapie*. 2018;73:529-539.
- [16] Légifrance. Arrêté du 19 janvier 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. 19 janvier 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033922971>. [Consulté le 24 juin 2021].
- [17] Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-year study of 51 patients. *Eur J Pain*. 2014;19(7):984-993.
- [18] Rigo FK, Trevisan G, Godoy MC, Rossato MF, Dalmolin GD, Silva MA, et al. Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial. *Pain Physician*. 2017;20:207-215.
- [19] Blonk MI, Koder BG, Van den bemt PMLA, Huygen FJPM. Use of oral ketamine in chronic pain management: A review. *Eur J Pain*. 2010;14(5):466-472.
- [20] Haines DR, Gaines SP. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain*. 1999;83(2):283-287.
- [21] Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;77:357-367.
- [22] Noppers IM, Niesters M, Aarts LPHJ, Bauer MCR, Drewes AM, Dahan A, et al. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. *Pain*. 2011;152(9):2173-2178.
- [23] INSPQ : Institut national de santé publique Québec. Toxicité chronique de la kétamine. Bulletin d'information toxicologique. Novembre 2013. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/toxicologie-clinique/bit/bit_v29_n4_complet.pdf#page=14. [Consulté le 27 juin 2021].
- [24] Morgan CJA, Curran HV, independent scientific committee on drugs. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2012;107(1):27-38.

LÉGENDES

Figure 1 :

nombre de données renseignées pour chaque colonne selon le modèle suivant « n=effectif renseigné en soins palliatifs/effectif renseigné en soins non-palliatifs/effectif renseigné en fibromyalgie/effectif renseigné pour l'ensemble des patients » :

*n=65/428/196/513 ; 17 NSP ; 2 DM

**n=36/393/177/443 ; 59 NSP ; 30 DM

***n=66/301/156/397 ; 150 NSP ; 6 DM

(NSP = ne sait pas ; DM = données manquantes)

Figure 2 :

27 patients ont plusieurs indications

* Parmi les 28 autres indications (6% des cas) on retrouve : 3 citations pour escarres/ulcères et 1 citation de : douleurs post curiethérapie, douleurs musculo-squelettiques, syndrome post-traumatique, myélite, ANCA, hémidystonie cervico-faciale scapulaire, neuropathie/diabète, arthrose cervicale, séquelles Accident Vasculaire Cérébral (AVC), myofascite à macrophage, polynevrite, nevralgies, douleurs polymusculaires et articulaires, douleurs rachidiennes complexes, douleurs testiculaires, pathologie rhumatismale, syndrome de megacolon, syndrome de cyriax, syndrome myopathique d'étiologie incertaine, spondylodiscite, douleurs rhumatologies post-traumatiques et arthrosiques, douleurs pour arthrose cervicale et des épaules, rhumatisme psoriasique, douleurs rhumatologies et neuropathiques.

Figure 3 :

nombre de données renseignées pour chaque colonne en nombre de dispensations selon le modèle suivant « n=effectif renseigné en soins palliatifs/effectif renseigné en soins non-palliatifs/effectif renseigné en fibromyalgie/effectif renseigné pour l'ensemble des patients »:

*n=140/892/373/1125

**n=130/1044/417/1262

Figure 4 :

¹inclut tous les patients consommant de la kétamine dans un contexte de soin non-palliatif (fibromyalgie et autres indications)

4 DISCUSSION

Notre étude démontre que l'utilisation ambulatoire répétée de la kétamine reste une pratique en augmentation. Elle s'inscrit néanmoins dans un cadre trop faiblement réglementé. Il en résulte des modalités d'usage très PUI-dépendantes.

4.1 Encadrer les pratiques d'utilisation de la kétamine

La très grande hétérogénéité des pratiques d'utilisation de la kétamine est la conséquence directe d'une absence de recommandations officielles en France. Contrairement à son utilisation en soins palliatifs, pour laquelle les recommandations officielles semblent respectées (78% de douleurs rebelles, 92% d'association à un autre opioïde, 77% de voie IV/PCA/perfusion/PSE), l'usage hors-AMM de la kétamine dans un contexte de soins hors-palliatifs, conduit à des pratiques d'utilisation très diverses en termes de pathologies prises en charge, doses, voies ou fréquences d'administration. Ainsi, bien que la fibromyalgie (44% des patients hors douleurs cancéreuses) et les douleurs neuropathiques (29%) représentent la majorité des pathologies hors soins-palliatifs, 27% des cas correspondent à d'autres types de douleurs aussi variées que des douleurs traumatiques, le syndrome d'Ehler Danlos ou encore des lombalgies chroniques. Alors que certaines études font état d'un intérêt pour la kétamine dans la prise en charge de douleurs chroniques non-cancéreuses [38, 39], il existe actuellement peu d'études à haut niveau de preuve concluants à une efficacité de la kétamine dans la réduction des douleurs ou l'amélioration de l'état des patients [12, 40]. La SFEDT rappelle en 2019 dans son dernier guide de bonnes pratiques « que les essais cliniques étaient de qualité modeste portant sur de faibles échantillons de patients ». Notre étude met en évidence un recours prédominant aux voies sous-cutanée (44% des soins non-palliatifs), orale (32%) ou aux deux (20%). La voie intraveineuse reste quant à elle largement minoritaire (2%). Ce choix de voie d'administration pose question puisqu'encore une fois, il n'existe pas de recommandation

encadrant un tel usage de la kétamine. L’Afssaps précisant déjà en 2010 pour la voie orale qu’il « n’existe pas suffisamment de données pour recommander une posologie type » et qu’on « ne peut exclure un risque d’hépatotoxicité lié à un effet de premier passage hépatique important » [3]. La littérature se veut également critique quant au choix de la voie orale pour la prise en charge de douleurs chroniques par kétamine [41]. Enfin, des guidelines américaines parues en 2018 sur la prise en charge de douleurs chroniques par kétamine indiquent qu’il existe « un faible niveau de preuve pour soutenir l’utilisation de la kétamine par voie orale (150 mg/j ou 0,5 mg/kg toutes les 6 heures) et d’autres antagonistes des récepteurs NMDA tels que le dextrome-thorphane (0,5-1 mg/kg toutes les 8 heures) comme traitement de suivi après des perfusions IV » [32]. Concernant la voie sous-cutanée, bien que l’Afssaps indique qu’en « l’absence d’accès IV, la voie SC pourra être utilisée aux mêmes doses » la HAS a rappelé en 2020 qu’il « n’existe pas de donnée pharmacocinétique concernant la voie sous-cutanée » [30].

4.2 Sécuriser l’usage de la kétamine

Le manque de recul sur certaines pratiques d’usage ainsi que l’absence de recommandations peuvent exposer le patient à de nouveaux risques, en plus de ceux déjà décrits (neuro-psychiatriques). La prise en charge de douleurs chroniques implique une exposition à la kétamine répétée dans le temps, or les effets indésirables de la kétamine sont dépendants de la dose et de la durée d’exposition. Des études menées par les réseaux d’addictovigilance et de pharmacovigilance ont mis en lumière de possibles atteintes hépatiques et urologiques, notamment lors d’utilisations détournées de la kétamine pour un usage récréatif. Ainsi, une étude menée en 2014 sur 297 patients abuseurs de kétamine révélait l’existence d’une atteinte hépatique chez 9,8% d’entre eux [42]. Les autorités sanitaires françaises ont récemment mis l’accent sur ces risques hépatiques, urologiques et endocriniens avec tout d’abord une lettre d’information adressée aux professionnels de santé par l’ANSM en 2018 et un rappel de mise

en garde par la HAS en 2020 dans son actualisation des recommandations de bonnes pratiques de l’Afssaps. Ces observations sont depuis confirmées par différentes études [15, 37, 43]. Par exemple, une étude rétrospective sur 5 ans menée sur 51 patients traitées par kétamine IV puis orale pendant 3 mois à raison de 3 ou 4 prises par jour (1,5 à 3mg/kg) pour des douleurs chroniques (60% de douleurs neuropathiques) a mis en évidence des effets indésirables pour la moitié d’entre eux dont 8 ont dû arrêter le traitement (dont 1 cystalgie et 4 pour effets neuropsychiatriques) [44]. L’utilisation ambulatoire de kétamine, notamment par le biais d’HAD implique sa sortie du circuit hospitalier. Inscrit en 2017 sur la liste des stupéfiants du fait de son haut risque de détournement et de l’augmentation récente et importante de sa consommation, la manipulation de ce médicament doit rester sous surveillance stricte. Or, l’étude révèle certaines failles possibles du fait de cet usage de la kétamine. Les patients ou la famille peuvent parfois récupérer directement les ampoules (32% sur l’effectif total), ces ampoules pouvant atteindre un certain nombre selon les cas (cas d’un patient récupérant directement 112 ampoules pour une rétrocession). De plus, l’information sur le devenir de ces ampoules étant quasi nulle, le risque d’un possible mésusage par le patient ne doit pas être sous-estimé. Les formes orales de plus en plus utilisées (sirop ou solutions buvables) étant naturellement à plus fort risque de détournement et mésusage. La formation du personnel soignant et de l’entourage est ici primordiale, notamment en ce qui concerne le circuit des ampoules de kétamine (stockage dans un lieu sécurisé, retour à la PUI des ampoules non-utilisées).

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique et monitoring du patient

La compréhension des mécanismes douloureux avec notamment l’implication des récepteurs NMDA n’a fait qu’augmenter ces dernières années [45-46]. Certaines études démontrent un intérêt pour la kétamine dans la prise en charge de douleurs chroniques [47-49]. Cependant, ces

études généralement à faible niveau de preuve ne permettent pas d'assurer avec certitude la place de la kétamine dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques. Il paraît donc nécessaire de rester prudent et réserver son utilisation à certaines situations bien précises. La HAS encourage notamment dans ses dernières recommandations à rechercher la dose minimale efficace chez les patients répondeurs via un protocole de titration ; la durée de traitement devant être régulièrement « questionnée voire limitée ». Dans une étude de 2013, Niesters et al. recommandent de réserver la kétamine à des patients souffrant de neuropathies sévères et résistantes aux traitements tel que la CRPS (complex Regional Pain Syndrom) [5]. En l'absence de preuve supplémentaire concernant son efficacité, la kétamine ne devra pas être considéré comme premier ou deuxième choix dans la prise en charge de douleur neuropathique quelle qu'en soit la cause. Une recommandation similaire est retrouvée dans les récentes guidelines américaines : « à l'exception du CRPS, il n'existe pas de preuves justifiant l'utilisation de perfusions de kétamine pour des améliorations à court ou moyen terme dans la douleur » [32]. Étant donné le potentiel d'abus et de dépendance lié à la kétamine, le recours à un tel traitement chez des patients avec un terrain abusif devra être considéré avec la plus grande prudence et un important suivi. Les potentiels risques uro-néphrologiques, hépatiques et endocriniens imposent une surveillance biologique hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, GGT), cytologique urinaire, rénale ainsi qu'une surveillance clinique. Tout effet indésirable lié à la prise de kétamine devant être déclaré au service de pharmacovigilance.

5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude montre une utilisation ambulatoire hors soins palliatifs de la kétamine de plus en plus fréquente malgré l'absence de recommandations officielles. L'augmentation de l'utilisation de kétamine dans cette indication nous a poussés à en évaluer les pratiques d'utilisation. Celles-ci sont très hétérogènes. De par ses propriétés pharmacologiques, la kétamine suscite l'intérêt de plus en plus de soignants pour prendre en charge des patients souffrant de douleurs chroniques. Cependant, le manque criant d'études à haut niveau de preuve ne permet pas aujourd'hui de placer la kétamine comme alternative de premier choix dans cette indication. D'autres études doivent être menées à l'avenir pour répondre à cette question (étude OKAPI en cours). La survenue récente de nouveaux risques cliniques liés à cette utilisation hors-AMM rappelle la place déterminante qu'occupent la pharmacovigilance et ses différents centres nationaux dans la surveillance du médicament après sa mise sur le marché. Plus que jamais, la rédaction et l'application de recommandations de bonnes pratiques semblent nécessaires pour utilisation la plus efficiente et sûre de la kétamine.

6 BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David JS, et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). *Ann Fr Med Urgence*. 2011;1:57-71.
- [2] Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;2(6):421-430.
- [3] Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Recommandation de bonne pratique. Juin 2010. <http://www.sfap.org/system/files/recommandations-bonnes-pratiques-afssaps.pdf>. Pages 6-8. [Consulté le 24 juin 2021].
- [4] HAS : Haute autorité de santé. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. Recommandation de bonne pratique. Janvier 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/reco_fin_vie_med.pdf. [Consulté le 24 juin 2021].
- [5] Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):357-67.
- [6] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. 21 juin 2012. http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf. Pages 17-21. [Consulté le 24 juin 2021].
- [7] Logerot S, Baudrant-Boga M, Lehmann A, Schir E, Dumolard A, Alibeu JP, et al. Prise en charge ambulatoire des patients atteints de fibromyalgie par kétamine par voie sous-cutanée : que nous apprend la pratique ? Étude rétrospective observationnelle au CHU de Grenoble. *Douleur*. 2013;14(2):75-85.
- [8] Graven-Nielsen T, Kendall SA, Henriksson KG, Bengtsson M, Sørensen J, Johnson A, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. 2000;85(3):483-491.
- [9] Mion G, Marchetti F, Bellanger A, Coutaux A. Utilisation ambulatoire de la kétamine per os en douleur chronique : étude rétrospective d'une série de 51 patients. *Ann Fr Anesth*. 2014;33:A146-A147.
- [10] Dumolard A, Alibeu JP, Juvin R. Deux cas de syndrome d'Ehlers Danlos avec manifestations douloureuses rebelles améliorées par kétamine. *Douleur*. 2007;8(1):62.
- [11] Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology*. 2013 Feb 12;80(7):642-7.

- [12] Pickering G, Morel V, Micallef J. Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité [Ketamine and chronic pain: A narrative review of its efficacy and its adverse events]. *Thérapie*. 2018 Dec;73(6):529-539.
- [13] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. 21 juin 2012. http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf. Pages 17-21. [Consulté le 24 juin 2021].
- [14] Micallef J, Mallaret M. Complications uro-néphrologiques avec les antagonistes NMDA : illustration avec la kétamine. *Thérapie*. 2018;73:557.
- [15] Westerling D, Lindblom P. Re: Noppers et al., Drug-induced liver injury following a reported course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type I patients. A report on 3 cases. *Pain* 2011;152:2173-8. *Pain*. 2012 Feb;153(2):502.
- [16] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Rappel de l'importance du respect du bon usage. Lettre aux professionnels de santé. 7 novembre 2018. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/23/dhpc-ketamine-181107.pdf>. [Consulté le 24 juin 2021].
- [17] Légifrance. Arrêté du 19 janvier 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. 19 janvier 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033922971>. [Consulté le 24 juin 2021].
- [18] Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Jul;43(5):521-546.
- [19] Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology*. 1987 Aug;26(8):1235-8.
- [20] Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res*. 1987 Oct 27;424(2):402-6.
- [21] Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Nov;20(5):358-73.
- [22] McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004 May;98(5):1385-400, table of contents.

- [23] Aiyer R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J Pain*. 2018 May;34(5):450-467.
- [24] Bornemann-Cimenti H, Wejborra M, Michaeli K, Edler A, Sandner-Kiesling A. The effects of minimal-dose versus low-dose S-ketamine on opioid consumption, hyperalgesia, and postoperative delirium: a triple-blinded, randomized, active- and placebo-controlled clinical trial. *Minerva Anestesiol*. 2016 Oct;82(10):1069-1076.
- [25] Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, Dupont H. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1856-61.
- [26] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409-17.
- [27] Younes M, Rostaing S, Simon T. Interest of ketamine as adjuvant to morphinic in refractory cancer pain. *La Lettre du Pharmacologue*. 2009;23(1).
- [28] Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):639-46.
- [29] Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Recommandation de bonne pratique. Juin 2010. <http://www.sfap.org/system/files/recommandations-bonnes-pratiques-afssaps.pdf>. Pages 6-8. [Consulté le 24 juin 2021].
- [30] HAS : Haute autorité de santé. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. Recommandation de bonne pratique. Janvier 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/reco_fin_vie_med.pdf. [Consulté le 24 juin 2021].
- [31] Aubrun F, Conradi S, Le Chevalier A, Piano V. Structures Douleur chronique en France (SDC) Guide de bonnes pratiques. MED-line Éditions 5France)2019.
- [32] Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Jul;43(5):521-546.
- [33] Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007 May;69(5):810-2.

- [34] Oxley JD, Cottrell AM, Adams S, Gillatt D. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology*. 2009 Dec;55(6):705-8.
- [35] Chu PS, Ma WK, Wong SC, Chu RW, Cheng CH, Wong S, Tse JM, Lau FL, Yiu MK, Man CW. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int*. 2008 Dec;102(11):1616-22.
- [36] Micalef J, Mallaret M. Complications uro-néphrologiques avec les antagonistes NMDA : illustration avec la kétamine. *Thérapie*. 2018;73:557.
- [37] Zhu X, Kohan LR, Goldstein RB. Substantial Elevation of Liver Enzymes During Ketamine Infusion: A Case Report. *A A Pract*. 2020 Jun;14(8):e01239.
- [38] Logerot S, Baudrant-Boga M, Lehmann A, Schir E, Dumolard A, Alibeu JP, et al. Prise en charge ambulatoire des patients atteints de fibromyalgie par kétamine par voie sous-cutanée : que nous apprend la pratique ? Étude rétrospective observationnelle au CHU de Grenoble. *Douleur*. 2013;14(2):75-85.
- [39] Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2019 Jul;129(1):241-254.
- [40] Michelet D, Brasher C, Horlin AL, Bellon M, Julien-Marsollier F, Vacher T, Pontone S, Dahmani S. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2018 Apr;22(4):632-646.
- [41] Blonk MI, Koder BG, van den Bemt PM, Huygen FJ. Use of oral ketamine in chronic pain management: a review. *Eur J Pain*. 2010 May;14(5):466-72.
- [42] Wong GL, Tam YH, Ng CF, Chan AW, Choi PC, Chu WC, Lai PB, Chan HL, Wong VW. Liver injury is common among chronic abusers of ketamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;12(10):1759-62.e1.
- [43] Bell RF. Ketamine for chronic noncancer pain: concerns regarding toxicity. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012 Jun;6(2):183-7.
- [44] Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-year study of 51 patients. *Eur J Pain*. 2015 Aug;19(7):984-93.
- [45] Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 May;4(3):379-88.
- [46] Deng M, Chen SR, Pan HL. Presynaptic NMDA receptors control nociceptive transmission at the spinal cord level in neuropathic pain. *Cell Mol Life Sci*. 2019 May;76(10):1889-1899.
- [47] Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T. The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Aug;47(7):868-77.

- [48] Gottrup H, Bach FW, Juhl G, Jensen TS. Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):527-36.
- [49] Max MB, Byas-Smith MG, Gracely RH, Bennett GJ. Intravenous infusion of the NMDA antagonist, ketamine, in chronic posttraumatic pain with allodynia: a double-blind comparison to alfentanil and placebo. *Clin Neuropharmacol*. 1995 Aug;18(4):360-8.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Utilisation de la kétamine chez les patients ambulatoires. Que pouvons-nous apprendre des pratiques actuelles ?

Introduction Deux usages hors AMM de kétamine sont encadrés par des recommandations : douleurs post-opératoires et douleurs rebelles en situation palliative avancée. La prise répétée de kétamine expose à un risque de pharmacodépendance, complications hépatobiliaires et uro-néphrologiques. Peu de données décrivent l'utilisation de kétamine en ambulatoire. Dans ce contexte, le réseau français d'addictovigilance a mis en place une étude pour caractériser l'usage de kétamine par des patients ayant une administration en dehors de l'établissement de santé.

Méthode - Une étude prospective de janvier à avril 2019 a été réalisée auprès des Pharmacies à Usage intérieur (PUI) sur les dispensations de kétamine.

Résultats 65 PUI ont dispensé la kétamine à 553 patients dont la majorité dans un contexte de soins non-palliatifs (86% des patients). Les douleurs non-cancéreuses principalement retrouvées sont de type fibromyalgie (44%) et neuropathiques (29%). L'analyse des 1352 dispensations a mis en évidence une grande hétérogénéité au niveau des modalités d'usage : 91% d'utilisation quotidienne dans le cadre de soins palliatifs *versus* 33% dans le cadre de soins non palliatifs (dans le cadre de fibromyalgie plus de 15 fréquences d'administration différentes) ; l'utilisation par voie intraveineuse/PCA/pousse seringue électrique dans la majorité des cas (78%) dans le cadre de soins palliatifs *versus* voie sous cutanée (44%), orale (32%) ou orale et sous cutanée (20%) dans le cadre de soins non palliatifs. Un nombre important d'ampoules a pu être dispensé (supérieur à 30 ampoules pour 10 % des dispensations).

Conclusion Cette étude montre que les recommandations dans la douleur ne sont pas respectées avec des modalités d'usage très hétérogènes. Elle souligne l'urgence à une information ciblée et claire sur certaines utilisations hors AMM pour lesquelles aucune étude clinique robuste n'est disponible et pour lesquelles le risque de troubles liés à l'usage et le risque urologique, hépatique et biliaire est avéré.

Mots-clés - kétamine, douleur, fibromyalgie, addictovigilance