



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 juin 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ESKÉTAMINE IDD – Examen – Inscription

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Concernant le Professeur Martinez, il n'a pas été identifié de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts. Je la fais entrer.

(Valéria Martinez rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Madame Martinez. Merci de vous joindre à nous et de nous consacrer un peu de temps pour évaluer l'ESKÉTAMINE. Nous allons dans un premier temps donner la parole à notre chef de projet. Ensuite, vous interviendrez en tant qu'expert externe. Nous avons aussi trois experts internes, le Professeur Bonnet, le Professeur Favory et le Professeur Mercier. Ensuite, nous aurons un temps d'échange. Comme il y a pas mal de rapporteurs, essayez tous d'être concis. Je donne la parole au chef de projet dans un premier temps.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Merci, Pierre. Le laboratoire HENUM sollicite l'inscription d'ESKÉTAMINE sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans quatre indications de l'AMM :

- l'induction et le maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques ;
- en adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale ;
- en anesthésie et soulagement de la douleur en médecine d'urgence ;
- en contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle.

Je vous rappelle que la S-kétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique, qui agit en tant qu'antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs NMDA, les récepteurs ionotropiques au glutamate.

ESKÉTAMINE IDD est un générique d'une spécialité de référence, mais qui n'a jamais été commercialisée en France ni évaluée par la HAS. À ce jour, en France, seule la kétamine racémique est disponible depuis de nombreuses années. Le laboratoire sollicite un SMR important, un ISP et une ASMR IV dans les quatre indications. Il appuie sa demande sur des publications issues d'une recherche bibliographique.

Je propose de passer la parole à Madame Valéria Martinez, anesthésiste et spécialiste de la douleur.

Valéria Martinez.- Je vous propose de lire avec vous le rapport d'expertise que vous devez avoir sous les yeux.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument, nous l'avons.

Valéria Martinez.- Je vais vous montrer un peu comment j'ai vu les choses. Je rappelle que cette molécule, la kétamine, est très ancienne, et pour nous elle est très spécifique par la préservation de la ventilation spontanée et la préservation hémodynamique. Actuellement,

elle est utilisée plutôt en anesthésie sur des choses spécifiques, en bloc ou en situation d'urgence. Il y a eu un grand regain d'intérêt pour cette molécule, la kétamine, dans les années 1990 avec l'analgésie multimodale et en tant qu'anti-hyperalgésian. C'est une molécule qui peut être à la fois utilisée en dose anesthésique pour une anesthésie et en dose subanesthésique en tant qu'analgésique anti-hyperalgésian.

Dans mon rapport, j'ai rappelé les recommandations actuelles de l'utilisation de la kétamine en France. Il y en a des nombreuses, au niveau de la SFAR notamment. Elle est utilisée très largement en anesthésie générale pour la douleur en analgésie multimodale et en anesthésie. On la préconise après l'induction de l'anesthésie pour ses effets de la douleur postopératoire immédiate, mais également dans la prévention de la douleur chronique. C'est une molécule qui est très utilisée dans notre pratique quotidienne.

En tant qu'anti-hyperanalgésique, parmi d'autres molécules, elle a une place de choix puisque dans la balance bénéfice/risque c'est l'une des plus favorables et l'une des seules qui pourraient avoir un rôle dans la prévention de la douleur chronique.

Ensuite, elle est intéressante en réanimation. Elle est classée comme analgésique et pas comme un hypnotique, c'est-à-dire avec un hypnotique en analgésie multimodale. La SRLF également la préconise dans ses recommandations pour les intubations en urgence en séquence rapide. Il y a également de nombreuses recommandations de la Société française de médecine d'urgence dans l'intubation rapide, dans les états de choc, les indications de cet ordre. Elle a donc beaucoup d'indications spécifiques, avec un rôle très important, et elle se positionne comme une molécule très particulière dans ces situations spécifiques.

Si nous regardons maintenant le dossier qui nous a été soumis, il y a beaucoup d'articles. Il y en avait 68, dont la majorité était sur la kétamine. Je vous ai fait une petite revue. Ils illustrent toutes ces efficacités de la kétamine : intérêt dans l'état de mal épileptique, dans certaines populations spécifiques, asthmatiques, en préhospitalier, en intubation d'urgence, etc. Vous avez cela très clairement écrit sur mon rapport.

Je vais m'attarder un peu plus longtemps sur ces articles qui évaluent la S-kétamine, qui nous intéresse aujourd'hui. Sur les 68 articles, il y en avait 17 qui s'intéressaient à cette S-kétamine, et j'en ai retrouvés qui n'étaient pas dans le dossier, mais assez intéressants pour que je les cite ici et qui sont tout à fait récents, dont une méta-analyse de 2021 qui regardait la S-kétamine versus placebo en périopératoire, et un essai contrôlé randomisé de 2019 en postopératoire sur la chirurgie du rachis, et qui montrait son intérêt également. Tout cela, c'est S-kétamine versus placebo. Vous avez dans ce tableau à peu près le nombre de preuves. Vous pouvez voir qu'il y a une revue systématique et à peu près 8 essais contrôlés randomisés intéressants à la S-kétamine versus placebo.

Quand on s'intéresse à ce que nous disent ces études sur les preuves sur l'efficacité en postopératoire immédiat et long terme, je me suis basée sur cette méta-analyse qui comprend 12 études et 900 patients. Elle rapporte son intérêt dans la douleur postopératoire immédiate, en diminuant également la consommation de morphine en postopératoire. Elle la place donc au même niveau que la kétamine, au même niveau de preuve à peu près. Nous avons quand même moins d'études et moins de patients dans cette méta-analyse par rapport

à ce que nous avons pour la kétamine, mais malgré tout nous sommes sur des niveaux de preuve, sur l'efficacité, qui sont comparables.

Quand nous regardons la tolérance en postopératoire immédiat, sur cette méta-analyse, il y avait 8 études qui s'intéressaient à cette tolérance, avec 675 patients. On voyait qu'en postopératoire immédiat, à 24 heures, il n'y avait pas plus d'effets psychodysleptiques avec la S-kétamine versus placebo. Là, si l'on compare de façon indirecte aux méta-analyses que nous avons à disposition, nous sommes un peu mieux, avec une tolérance supérieure, puisque les méta-analyses sur la kétamine le placent à une tolérance de 1 sur 20 à 1 sur 30 en effet psychodysleptique gênant en postopératoire.

Il y a une étude sur son bénéfice si on l'utilise de façon prolongée en postopératoire, avec une efficacité retrouvée. Ensuite, ce qui était intéressant, c'est ce que nous avons trois études qui s'intéressent au bénéfice de la S-kétamine administrée en péridurale ou en rachianesthésie. Je rappelle qu'actuellement, on ne peut pas administrer la kétamine en péridurale ou en rachianesthésie du fait de la toxicité de ses excipients. C'est quelque chose de nouveau, avec trois essais contrôlés qui rapportent une efficacité sur la prolongation de l'effet de la péridurale, avec une efficacité sur la douleur, avec moins de consommation morphinique. C'est un point intéressant.

Je voulais juste citer que sur les indications de l'AMM, il y a écrit « adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale ». Je trouve que ce n'est pas très clair, parce qu'il y a deux façons d'utiliser la kétamine. On peut l'utiliser par voie intraveineuse en adjuvant d'une anesthésie locorégionale, ou par cette voie péridurale ou intrathécale qui est intéressante, et à laquelle on n'a pour l'instant pas accès.

Il y a une quatrième étude qui s'intéressait à la S-kétamine en intrathécale. Elle n'est pas pertinente pour évaluer son efficacité parce que les groupes n'étaient pas comparables, mais elle nous rassure sur le fait que l'on peut l'injecter en intrathécale, avec une étude sur 40 patients sans augmentation des effets indésirables et des effets secondaires graves. Voilà pour cette partie de l'analgésie locorégionale.

D'autres études ont illustré son utilisation en population pédiatrique en sédation et montrent qu'elle est bien tolérée, avec pas plus d'effets secondaires. Il y a des bénéfices de la S-kétamine également non couverts par l'AMM. Ils ont illustré cela avec une étude contrôlée randomisée sur la douleur chronique, le syndrome douloureux régional complexe, qui est une maladie chronique difficile à traiter, et on a de plus en plus de preuves que la kétamine pourrait de temps en temps aider dans cette indication hors AMM. Dans cette indication hors AMM, l'étude la plus pertinente, la mieux faite, est cette étude qui comprend la S-kétamine, donc qui a administré la S-kétamine. Pour mémoire, son utilisation est préconisée dans le livre de bonnes pratiques de la SFETD et dans les recommandations américaines dans le cas de certaines réfractaires ainsi qu'en soins palliatifs.

S'agissant des bénéfices de la S-kétamine par rapport à la kétamine, quand on regarde le dossier des études, il y en a très peu qui ont été regarder face à face la S-kétamine versus la kétamine. Il y a trois petites études. Elles sont rares, l'effectif total est faible, avec 156 patients. Elles ont été faites chez l'adulte, avec à peu près 50 patients chez l'adulte, et chez le nouveau-né, avec 100 patients.

Elles sont petites, avec peu de patients inclus, mais malgré tout il semble qu'il y ait de réels bénéfices de cette S-kétamine sur le cognitif, c'est-à-dire un réveil plus rapide, une récupération de l'orientation qui semble plus courte, moins de fatigue, moins de troubles cognitifs après l'administration de S-kétamine par rapport à la kétamine racémique. Ce sont les points que je retiendrais sur son bénéfice par rapport à la kétamine.

Un autre point qu'il me paraît important de souligner, si je passe maintenant aux soins intensifs, est le fait que des études qui me sont rapportées montrent une efficacité en soins intensifs. Il n'y a pas de souci pour l'intubation, mais pour la perfusion de longue durée les études rapportent une durée médiane de perfusion très courte, de 2 jours, 3 jours, et ici dans l'étude à 4 jours. Or, dans le RCP il est écrit quelque part que les posologies en soins intensifs pourraient aller jusqu'à 4 à 6 semaines. J'attire l'attention d'experts. Il a été rapporté des toxicités hépatiques avec la kétamine, qui ont d'ailleurs été relevées par l'ANSM. J'imagine que vous les connaissez bien.

Récemment, il y a également deux études françaises, qui vont bientôt être publiées et qui sont donc soumises, dont une dont l'abstract a été publié, qui montrent cette toxicité pour des doses en continu à 300 milligrammes par jour, par exemple. Il y a des collègues qui l'ont utilisé pour la période du Covid pour la première fois pendant plusieurs jours et qui ont rapporté des cholangites sclérosantes doses-dépendantes et progressives. C'est un article qui va être soumis.

L'ensemble de tout cela me fait dire qu'en soins intensifs, il faut faire des courtes durées et ne pas la prolonger. Il ne faut pas aller vers ça, parce que je pense que c'est dangereux et que nous ne sommes pas en capacité de nous positionner sur la tolérance au long cours.

Dans le dernier paragraphe, j'ai regardé rapidement les éléments de pharmacovigilance. On voit que cette kétamine est de plus en plus utilisée. Elle est très utilisée en France, qui est une part du marché européen importante, sans qu'elle n'ait la S-kétamine. Quand on regarde les effets secondaires rapportés pour les deux molécules, la kétamine et la S-kétamine, et qu'on les rapporte au nombre de ventes, on est à des effets secondaires à peu près similaires, puisque nous avons 0,05 % d'effets secondaires pour la kétamine et 0,04 % pour la S-kétamine. On peut se poser la question de la significativité de cette tolérance.

Voilà ce que je pouvais dire. À mon avis c'est un service médical rendu, c'est certain. Si l'on se positionne sur l'amélioration du service médical rendu par rapport à la S-kétamine, je pense qu'il y a des preuves, de faible niveau mais qui montrent malgré tout qu'il y a peut-être quelque chose avec cette possibilité d'extension de son utilisation en adjuvant à l'ALR. C'est quelque chose d'intéressant. Il y a une meilleure tolérance cognitive, avec un niveau de preuve faible, un réveil de meilleure qualité et plus rapide, avec un niveau de preuve faible. Il faut vraiment revoir la durée d'administration maximum en USI de 4 à 6 semaines, car ce n'est pas compatible avec les données de toxicité hépatique récentes de la kétamine. Voilà mon point de vue.

Pierre Cochat, le Président. - Merci beaucoup. Ensuite, il y a nos experts. Peut-être que vous avez un rapport commun, d'ailleurs.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Non, nous en avons deux. Ce qu'a dit Valéria est très complet. En deux mots, cela fait cinquante ans que l'on utilise la kétamine comme agent d'induction d'anesthésie. Elle a maintenant été largement suppléante par le propofol, essentiellement du fait des effets adverses au réveil et notamment des phénomènes d'hallucination qui étaient extrêmement gênants.

Ensuite, plus récemment, sur les dernières années, une recherche académique s'est développée à des posologies largement inférieures. Au départ, les posologies anesthésiques sont de 2,5 milligrammes à 5 milligrammes par kilogramme. Là, on est à des posologies inférieures à 0,5 milligramme par kilogramme, essentiellement pour ses effets analgésiques liés à son action sur les récepteurs NMDA. Il y a beaucoup d'études et de méta-analyses qui montrent qu'il y a une réduction de la consommation d'opiacés en postopératoire et des effets secondaires associés à cette consommation, les nausées, les vomissements, les rétentions d'urine, les iléus postopératoires, etc. Il y a donc un gros intérêt de ce côté-là, en sachant qu'avec des posologies réduites, on observe beaucoup moins fréquemment ces effets d'hallucination.

Ensuite, les autres indications sont effectivement dérivées des propriétés pharmacologiques, à savoir notamment peu d'effet sur le système nerveux autonome, donc une bonne tolérance hémodynamique, d'où le développement des indications en médecine d'urgence et en réanimation, par exemple pour les inductions et les intubations, en sachant qu'en réanimation elle est utilisée aussi pour ses propriétés d'épargne en opiacés, avec les réserves qui viennent d'être exprimées sur l'hépatotoxicité.

On en vient maintenant à la S-kétamine. La kétamine est un mélange racémique, la S-kétamine est la forme lévogyre. La forme lévogyre est plus puissante et le rapport de dose est de 1 pour 2. Quel intérêt y aurait-il à utiliser la forme lévogyre ? C'est essentiellement d'avoir moins d'effets secondaires. De ce point de vue, il y a plusieurs éléments dans le dossier. Il y a d'abord la pharmacovigilance.

Juste pour mémoire, la kétamine est exclusivement commercialisée en France alors que dans d'autres pays, si nous prenons l'Allemagne, il y a un mix entre la kétamine mélange racémique et la S-kétamine. Cependant, quand on regarde les données de pharmacovigilance, pour faire court, on a un haut niveau de déclarations en France, avec de nombreux effets secondaires rapportés, et un bas niveau de déclarations dans d'autres pays qui utilisent les deux produits, avec une différence en faveur de la S-kétamine. Cependant, il y a un doute sur cette pharmacovigilance. Il y a notamment 7 % de décès déclarés imputés à la kétamine et on peut s'interroger quant à savoir si ce ne sont pas plutôt les circonstances d'administration. Il est donc assez difficile de pouvoir dire qu'il y a une supériorité de la S-kétamine malgré ces données.

En revanche, si l'on s'intéresse aux phénomènes de vie courante que sont les problèmes d'hallucination, là les études, comme cela a été dit, sont assez divergentes. Il y a des études qui disent qu'à dose équipotente il y a moins d'effets secondaires de type dysfonction cognitive en postopératoire avec la S-kétamine, et il y a d'autres études qui disent qu'il y en a plutôt davantage, ou autant.

Au total, je dirais que nous avons un effet identique et que l'amélioration du service médical rendu n'est pas évidente. Ce serait donc un SMR important, puisque c'est un agent anesthésique, et une ASMR qui n'est pas démontrée.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Je ne sais pas si ensuite c'était Jean-Christophe ou Raphaël.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai fait un rapport sur la pédiatrie et les urgences, mais il faut peut-être entendre Raphaël.

Raphaël Favory, membre de la CT.- Comme tu veux, Jean-Christophe. Nous avons échangé avec le chef de projet et j'ai commenté ce qu'avait commenté Francis Bonnet sur la kétamine et l'anesthésie. En fait, la réanimation est peu concernée, si ce n'est pour l'intubation. Ce qui n'est pas très clair, dans le dossier du laboratoire, c'est qu'ils nous parlent de douleur de l'intubation. Je pense qu'il faut distinguer l'intubation elle-même, c'est-à-dire le fait d'induire l'anesthésie pour intuber, auquel cas la kétamine rend un service important puisque cela permet d'intuber des patients qui sont en état de choc, parce qu'il y a une très bonne tolérance hémodynamique de la kétamine, mais pour rappel cette tolérance hémodynamique est liée au relargage des stocks de catécholamines endogènes. Il faut donc encore que le patient ait des stocks de catécholamines endogènes. Pour l'intubation, il y a clairement un service important.

S'agissant de la S-kétamine, par rapport à la kétamine pour l'intubation, je pense qu'il n'y a pas d'intérêt supplémentaire. Il n'y aura pas d'effet hémodynamique supplémentaire. Il n'y a pas d'effet supplémentaire sur la ventilation spontanée qui est préservée. Après, ce qui n'est pas très clair c'est qu'ils parlent de douleur de l'intubation. Parle-t-on de sédation en soins critiques ? Je pense que c'est hors champ. Le laboratoire ne demande pas cela, mais il a été rappelé qu'il peut y avoir une toxicité hépatique et effectivement, on l'utilise très peu de temps. Si l'on sédate des patients avec de la kétamine, ce sont essentiellement des patients qui sont en asthme aigu grave, avec une incidence qui devient extrêmement faible puisque les asthmatiques sont de mieux en mieux contrôlés.

C'est le même mécanisme. C'est aussi du relargage des catécholamines et un effet bronchodilatateur par les catécholamines. C'est vraiment une niche pour le côté sédation en soins critiques, si ce n'est pour prévenir des douleurs puisqu'il a été rappelé l'anti-analgésie, éventuellement comme coadjuvant. C'est pareil pour l'anesthésie locorégionale, même si ce n'est pas mon champ d'action actuel. Je ne suis pas sûr que le laboratoire nous parle d'injections intrathécales. Je pense que c'est plutôt de la sédation en cours d'anesthésie locorégionale. Si je résume, c'est un SMR important sur le côté anesthésique et sur certaines propriétés très propres à la kétamine par rapport à d'autres molécules, mais finalement la S-kétamine ne fait probablement pas mieux sur ce côté-là, ce qui fait que pour moi l'ASMR est, au mieux, faible. Au mieux, pour moi, c'est une ASMR IV.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je me suis premièrement focalisé sur les enfants, et deuxièmement sur les enfants surtout vus aux urgences. Je vous rappelle qu'une moitié des enfants avant l'âge de 16 ans consulte un jour ou l'autre dans leur vie pour une fracture

déplacée, un traumatisme, une plaie, qui nécessitent l'utilisation d'antalgiques. Par ailleurs, nous avons à traiter des otalgies, des céphalées, des crises vasoocclusives drépanocytaires, de la chirurgie abdominale, des appendicites aiguës, des occlusions, bref, tout un panel où il y a véritablement une avancée considérable lorsque les médecins au niveau des urgences, urgentistes ou de formation pédiatrique, savent manier des traitements contre la douleur.

Vient d'être publiée, dans l'European journal of Pediatrics de juin, donc cela vient de sortir, une évaluation dans 19 pays européens. 171 centres ont été consultés, avec 108 réponses. Cela couvre 5 millions d'urgences. On voit que la kétamine est utilisée largement en intraveineuse, puisque 89 % des sites l'utilisent, mais aussi par voie intranasale. C'est un point sur lequel je voulais insister. On utilise de plus en plus les médicaments, du fentanyl, du midazolam ou de la kétamine par voie intranasale, ce qui chez les petits enfants dispense d'utiliser une voie intraveineuse pour une analgésie courte.

Le dossier est remarquablement écrit, mais il donne finalement un contenu très pauvre pour convaincre que la S-kétamine, qui aurait une équipotence double et une demi-vie deux fois plus courte, ait un moindre avantage par rapport à la kétamine. Par conséquent, je vous recommanderais volontiers un SMR important, une ASMR V contrairement aux revendications du laboratoire, et pas d'ISP.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien, merci. Michel a une question.

Michel Clanet, le Vice-Président. - À propos de la pulvérisation nasale, vous avez parlé de beaucoup d'indications mais je voudrais vous rappeler que nous avons vu la S-kétamine en pulvérisation nasale il y a deux ans sous la forme du SPRAVATO et nous l'avons acceptée dans le contexte du traitement des dépressions résistantes aux électrothérapies. Nous avons déjà été confrontés à la réflexion sur la S-kétamine, et justement, dans ce contexte je voudrais revenir sur l'utilisation intrathécale. Utilisez-vous la S-kétamine par voie intrathécale ou dans les péridurales ? Qu'est-ce que cela apporte par rapport aux médicaments que vous utilisez habituellement ? Est-ce que la voie intrathécale ne donne pas des effets indésirables plus importants ? Est-ce que vous réduisez les posologies, etc. ?

Francis Bonnet, membre de la CT. - Il n'y a pas du tout d'usage courant, ni en intrathécale ni en péridurale, et notamment il n'y a pas d'étude sur la neurotoxicité directe qui autoriserait par exemple l'administration intrathécale. Maintenant, il y a des études académiques qui ont été faites sur les cinquante dernières années, qui ont été mentionnées par Valéria, et qui montrent qu'il y a une prolongation de l'effet des anesthésiques locaux, parce que c'est toujours en combinaison avec les anesthésiques locaux, que ce soit par voie péridurale ou par voie intrathécale, mais aujourd'hui il n'est absolument pas recommandé d'utiliser la kétamine en péridurale sans avoir d'étude de neurotoxicité.

Pierre Cochat, le Président. - Françoise ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente. - J'ai une question d'hépatologue. Madame Martinez a parlé de cholangites sclérosantes primitives, en plus de la toxicité hépatique qui est connue pour la kétamine. Pouvez-vous détailler un peu ? Cela m'intéresse.

Valéria Martinez.- Je ne peux pas vraiment détailler les études. Ce qui est sûr, c'est qu'il y a toujours eu une peur de cette kétamine, depuis les années 2017, sur son atteinte hépatique, avec les cas graves de doses toxiques qui sont arrivés chez les brûlés. Cela a fait réfléchir la communauté, je pense, qui l'utilise moins en continu en soins intensifs. C'est une drogue qui peut éventuellement être utilisée de façon répétée pour les pansements chez les brûlés, ce qui est très intéressant parce que les patients gardent leur respiration, et cela fait une analgésie de surface qui était parfois utilisée pendant très longtemps. Il y a eu des cas qui sont remontés.

Depuis, on l'utilise moins. Cela s'est réduit. Ce qui est étonnant, c'est que quand on regarde les posologies préconisées par l'AMM en réanimation, en soins intensifs, elles disent que l'on peut l'utiliser en continu, de 0 à 0,5 milligramme par kilogramme par heure pendant plusieurs jours, jusqu'à 4 à 6 semaines, et si on suit cela on est en dehors des clous sur les toxicités qui ont déjà été rapportées par l'ANSM et par deux dossiers en cours qui sont faits par des collègues, qui montrent que pendant la première vague, la kétamine a été utilisée en remplacement de certains hypnotiques et ont rapporté des problèmes de toxicité. Je crois qu'il y avait quand même eu 4 ou 5 cas de cette toxicité grave, de ces cholangites, sur une série de 50. Je peux vous envoyer les abstracts.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On va surveiller.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour bien comprendre le bénéfice potentiel de la S-kétamine par rapport à la kétamine racémique, je voulais savoir si la forme dextrogyre est totalement dépourvue d'effet biologique ou si elle a un effet biologique différent de la forme lévogyre, et si c'est bien connu.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est un rapport de 1 à 4 de l'effet entre dextrogyre et lévogyre. Pour parler cuisine, le mélange racémique fait un rapport de 1 à 2, puisqu'il y a autant de formes dextrogyres que lévogyres, par rapport à la S-kétamine.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Raphaël ?

Raphaël Favory, membre de la CT.- Pour revenir sur la toxicité hépatique et le Covid, il faut avoir un point de vigilance parce que lors de la première vague, le Covid était censé donner des atteintes hépatiques presque primitives ou des chocs et d'autres atteintes d'organes, ou des atteintes rénales, et en fait il y a beaucoup d'atteintes qui étaient reliées aux effets secondaires des antiviraux qui étaient prescrits et randomisés dans les études pour traiter le Covid. Je pense qu'il faut avoir un point de vigilance. Cela ne veut pas dire qu'il ne faut pas faire attention à la toxicité hépatique de la kétamine, mais il n'est pas exclu qu'il y ait des interactions avec les antiviraux qui ne sont plus utilisés depuis que l'on a montré que ce n'était pas utile. Je pense que ce serait à revoir hors contexte Covid et hors contexte d'antiviraux avec toxicité hépatique potentielle.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Par ailleurs, les cholangites sclérosantes post-réanimation sont une entité qui commence à être décrite dans d'autres circonstances, comme cela vient

d'être rappelé, et qui n'est pas bien comprise non plus. C'est effectivement un point de vigilance, mais voilà.

Pierre Cochat, le Président.- C'est multifactoriel.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est intéressant.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Valéria Martinez.- Je voudrais revenir sur l'intrathécale et le péridural. C'est vrai qu'actuellement on ne met pas la kétamine parce qu'il a été montré que la kétamine par voie péridurale était toxique. L'excipient est toxique en lui-même. Dans d'autres pays qui utilisent largement la S-kétamine, je crois qu'ils l'utilisent largement en péridurale. C'est quand même un petit plus d'avoir cette molécule pour pouvoir l'administrer en péridurale dans certaines pathologies chroniques ou aiguës. Par exemple, dans la chirurgie du thorax, on pourrait imaginer que cela prolonge l'efficacité et utiliser moins de dose d'anesthésiant en péridurale. Cette possibilité que nous donne cette S-kétamine me semble intéressante à avoir en France quand même.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je peux me permettre de dire que je ne suis pas du tout d'accord avec cela, parce que d'une part on peut avoir des effets comparables avec l'administration intraveineuse. C'est la première chose. Deuxièmement, il y a des compétiteurs qui sont largement utilisés en routine dans ces indications. À mon avis, il faudrait beaucoup plus d'études de safety pour aller dans ce sens. Je suis désolé de donner cette opinion.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci beaucoup pour votre contribution, Madame Martinez, et merci de vous déconnecter parce que nous allons finir de discuter et voter. Merci beaucoup, bon après-midi.

Valéria Martinez.- Au revoir.

(Valéria Martinez quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé, Jean-Christophe, ta question est arrivée juste au moment où je disais au revoir.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Avez-vous, dans le dossier, la moindre once de preuve que la S-kétamine, largement utilisée dans les pays germaniques et en Hollande, a une quelconque supériorité démontrée à la kétamine, en dehors d'une équipotence un peu inférieure et d'une demi-vie différente ? N'y a-t-il vraiment rien qui prouve que c'est supérieur ? On compare une kétamine utilisée en France avec une S-kétamine qui, pour des raisons historiques, est utilisée ailleurs. Êtes-vous d'accord avec cela ?

Raphaël Favory, membre de la CT.- Le fait qu'il y ait moins d'hallucinations et moins d'effets secondaires dysléptiques, qui sont liés au fait que sur le plan pharmacologique la kétamine ressemble à du LSD, est peut-être quand même intéressant, mais cela reste mineur. La demi-vie est déjà courte. La demi-vie est peut-être plus courte avec la S-kétamine, mais la demi-vie de la kétamine est déjà relativement courte, donc de ce côté-là, en termes d'amélioration, je

pense qu'il n'y a que les hallucinations un peu moins fréquentes. Je laisse Francis me corriger s'il n'est pas d'accord, mais je pense qu'il n'y a que cela qui peut éventuellement donner un petit plus à la S-kétamine par apport à la kétamine.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Sur le principe, c'est le fait d'avoir moins d'effets secondaires qui ferait l'intérêt, puisqu'à dose équipotente on a les mêmes effets. Peu importe de donner la moitié de la dose. L'intérêt est de savoir si l'on a moins d'effets secondaires. Je trouve que c'est difficile. La pharmacovigilance tendrait à démontrer cela, mais avec les réserves méthodologiques que j'ai indiquées. Par ailleurs, quand on prend les études les unes après les autres, ce n'est pas évident qu'il y ait moins d'effets de type hallucination, mais j'ai envie de dire que ce n'est pas très grave parce qu'aujourd'hui, la principale utilisation de la kétamine en anesthésie, n'est pas comme agent d'induction en dehors de quelques niches.

C'est essentiellement pour des effets d'épargne en opiacés, et aux doses qui sont utilisées, ces effets d'hallucinations sont quand même beaucoup moins fréquents que ce que l'on observait il y a quelques années. De ce point de vue, il n'y a plus de problème dans cette indication d'épargne morphinique de la kétamine. Au total, en termes d'amélioration du service médical rendu, je trouve qu'il n'y en a pas beaucoup même si pharmacologiquement la molécule est plus intéressante et il y a fort à parier qu'une fois qu'elle sera commercialisée, elle supplantera le mélange racémique.

Pierre Cochat, le Président.- Ok.

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'ai une question. La question est de savoir, par rapport à la discussion que nous avons eue vis-à-vis de l'anesthésie locorégionale et particulièrement intrathécale et péridurale, s'il faut garder cette indication ou si nous devons fragmenter le SMR.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je pense.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Dans mon rapport j'y étais opposé, et Valéria Martinez le dit un peu aussi, même si après il y a une divergence entre nous. En matière d'adjuvant de l'anesthésie locorégionale, il y a tellement de compétiteurs que cela n'a pas beaucoup d'intérêt aussi bien si l'on veut faire de la sédation pour accompagner l'anesthésie locorégionale que pour en prolonger l'effet. Il y a tellement d'autres produits que je ne vois pas bien.

Pierre Cochat, le Président.- Ce que dit Michel, c'est que dans l'avis il faut vraiment dissocier les deux.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord avec cela.

Pierre Cochat, le Président.- Il faut mettre tout ce qui est systémique et tout ce qui est locorégional.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il faut donc voter insuffisant dans ce contexte.

Pierre Cochat, le Président.- C'est notre proposition. Si vous êtes d'accord, nous pouvons voter dans les deux cadres, systémique et locorégional, entre suffisant et insuffisant pour chacun des deux cas. Ensuite, nous reviendrons sur celui où ce sera suffisant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ne pourrions-nous pas faire un vote insuffisant en miroir, pour aller plus vite ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est une idée aussi. Si tout le monde est d'accord pour un vote insuffisant en miroir, c'est une idée. Tu as raison. Nous n'avons pas parlé de l'ISP mais le laboratoire le demande.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je ne vois vraiment pas ce que cela apporte. Cela ne change rien au parcours de soins.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que cela n'apporte pas grand-chose.

Francis Bonnet, membre de la CT.- En France, cela n'a aucun intérêt. À l'échelle planétaire c'est très intéressant, parce que la kétamine est parfois le seul agent anesthésique dans certains pays. En France, cela n'a aucun d'intérêt.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a donc pas d'ISP.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Par contre, pour Francis Bonnet, la kétamine est largement utilisée dans les services d'urgence, et en particulier les urgences pédiatriques, parce que cela ne déprime pas la ventilation pour un geste court.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, d'accord.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je préfère que les enfants soient analgésisés plutôt qu'ils souffrent.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui. Il n'y a pas que cela comme analgésique, mais oui, d'accord, et chez les adultes c'est pareil.

Pierre Cochat, le Président.- Pour des gestes aussi. Je m'en servais beaucoup pour les biopsies rénales chez l'enfant. Cela marche très bien.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Voilà, donc il faut garder cette niche au niveau des urgences, et en particulier des urgences pédiatriques. La preuve, c'est utilisé largement en Europe.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Vous êtes donc d'accord pour le vote en miroir. Le Bureau proposait un SMR important pour les administrations systémiques de S-kétamine, une ASMR V et un vote insuffisant en miroir, et pas d'ISP. Nous commençons à voter sur l'ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Excusez-moi, je ne suis pas sûre d'avoir bien compris. Tu ne fais voter l'ISP que dans le systémique ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, de toute façon nous mettrons un SMR insuffisant dans le miroir, donc il n'y aura pas d'ISP. C'est donc ISP, SMR et ASMR dans le systémique, et vote miroir pour le locorégional.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR V. Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

Pierre Cochat, le Président.- Êtes-vous d'accord pour l'adopter sur table ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est bon pour notre chef de projet ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je vais revoir avec Francis Bonnet et Raphaël Favory pour voir comment justifier le SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons le repasser dans deux semaines.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire