HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
SYNTHESE D'AVIS
21 JUILLET 2021

eskétamine

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

Première évaluation

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

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

Avis défavorable au remboursement en adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale, au regard des alternatives disponibles.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge (qui comprend la kétamine) dans l'induction et le maintien de l'anesthésie générale, en anesthésie et soulagement de la douleur en médecine d'urgence et le contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

- **Induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques**

Prise en charge chez l'adulte :
Chez l'adulte, il n'existe pas d'unique stratégie d'induction et d'entretien de l'anesthésie spécifiquement recommandée, qu'elle soit réalisée en hospitalisation complète ou en ambulatoire. Néanmoins les anesthésiques administrés par voie IV sont préférés chez l'adulte. Les stratégies anesthésiques font l'objet de recommandations (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, SFAR) ; elles dépendent en particulier du type de patient et du type de chirurgie.

Tous les anesthésiques généraux administrés par voie IV et disposant d'une AMM dans cette indication (i.e. le propofol, l'étomidate, le thiopental, le midazolam et la kétamine) peuvent être utilisés, seuls ou en association.
Les anesthésiques halogénés (sévoflurane, desflurane, isoflurane), administrés en inhalation disposent également d'une AMM dans cette indication. L'halothane n'est plus utilisé.
De manière générale, il est recommandé de privilégier, en fonction du patient et de l'acte réalisé, les agents d'anesthésie à durée de vie courte, ce qui est le cas de la plupart des agents anesthésiques utilisés aujourd'hui.
Les curares responsables du blocage neuromusculaire, peuvent être associés pour faciliter l'intubation et le geste chirurgical.

Prise en charge chez l'enfant :
L'inhalation est la technique la plus utilisée en pédiatrie pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale :
- pour l'induction, le sévoflurane est l'anesthésique souvent utilisé,
- pour l'entretien, plusieurs agents anesthésiques peuvent être proposés dont le sévoflurane ou le desflurane.

Selon le type de chirurgie, sa durée et les risques associés, l'anesthésie par voie IV est privilégiée. Dans ce cas, le propofol, l'étomidate, le thiopental et la kétamine peuvent être utilisés.

Chez l'adulte et chez l'enfant, les morphiniques sont généralement utilisés pour prévenir les douleurs per et post opératoires. La SFAR recommande l'utilisation de la kétamine comme antalgique de première intention, administrée après l'induction anesthésique et en peropératoire, en administration continue. Néanmoins, le profil de tolérance de la kétamine limite son utilisation en particulier par le risque de manifestations psychiques et de l'allongement de la période de réveil.

Place de ESKETAMINE IDD (eskétamine) dans la stratégie thérapeutique :
En induction et en maintien de l'anesthésie générale, ESKETAMINE IDD (eskétamine) est un traitement de première intention, à utiliser seul ou en association à d'autres anesthésiques, chez les patients instables hémodynamiquement ou à risque de bronchospasme et en pédiatrie.

- **<u>Adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale</u>**

Prise en charge chez l'adulte
L'anesthésie locorégionale (ALR) repose sur l'utilisation d'anesthésiques locaux de la famille des aminoamides administrés par voie locale à proximité des nerfs périphériques, par voie péridurale ou intrathécale. Chez l'adulte, la lidocaïne et la mépivacaïne sont les anesthésiques les plus utilisés pour la chirurgie de courte durée. La ropivacaïne et la lévobupivacaïne sont utilisées pour les actes de longue durée ou nécessitant une analgésie postopératoire.
A ce jour, seuls le fentanyl et le sufentanil disposent d'une AMM dans cette indication. Les adjuvants les plus fréquemment utilisés en pratique clinique sont les morphiniques administrés par voie intrathécale, mais également la clonidine intrathécale ou périnerveuse en usage hors AMM.
Le midazolam et la dexaméthasone (IV) sont utilisés en adjuvant d'une ALR.
La kétamine n'est pas administrée par voie intrathécale car elle n'a pas d'AMM et il existe un risque de neurotoxicité.

Prise en charge chez l'enfant
En pédiatrie, comme chez l'adulte, les anesthésiques locaux habituellement utilisés pour l'anesthésie locorégionale sont des aminoamides. L'usage de la bupivacaïne est limité à la pratique de la rachianesthésie.
Comme chez l'adulte, la clonidine est utilisée en usage hors AMM administrée par voie péridurale ou intrathécale, ainsi que les morphiniques (morphine, fentanyl et sufentanil) administrés par voie périmédullaire ou péridurale pour l'obtention d'une analgésie.

Place de ESKETAMINE IDD (eskétamine) dans la stratégie thérapeutique :
En anesthésie régionale ou locale, ESKETAMINE IDD (eskétamine) n'a pas de place comme adjuvant des anesthésiques locaux dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.

- **<u>Anesthésie et soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence</u>**

Prise en charge chez l'adulte :
Dans un contexte d'urgence, plusieurs agents sédatifs et analgésiques peuvent être envisagés, néanmoins, les traitements à pharmacocinétique rapide sont favorisés.

L'ALR est la méthode privilégiée en première intention si le contexte le permet (douleur localisée accessible à un bloc anesthésique) ce qui n'est pas la situation la plus courante. Dans ce cas, les agents anesthésiques aminoamides sont proposés, notamment la lidocaïne, adrénalinée ou non, et la ropivacaïne.
Lorsque l'ALR est contre-indiquée et/ou que le recours à l'analgésie par voie générale est pertinent, il est recommandé d'utiliser :
- pour les douleurs faibles à modérées, des antalgiques de paliers I ou II utilisés seuls ou en association à d'autres thérapeutiques ;
- en traumatologie légère et pour les douleurs induites par les soins, un mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) ;
- en cas d'échec des analgésiques de paliers inférieurs et pour les douleurs intenses, il est recommandé de recourir d'emblée aux morphiniques intraveineux en titration, seuls ou en analgésie multimodale. Néanmoins, leur utilisation reste limitée : le fentanyl et le sufentanil ne sont pas recommandés pour l'analgésie du patient en ventilation spontanée et le rémifentanil et l'alfentanil sont insuffisamment évalués dans ce contexte.

La morphine est le produit le plus utilisé dans ce contexte.
Pour les patients en ventilation spontanée, les recommandations françaises préconisent les associations d'antalgiques dans le cadre de l'analgésie multimodale dans les situations suivantes :
- le MEOPA, la kétamine, le néfopam et/ou l'ALR en association à la morphine pour le traitement de la douleur en traumatologie ;
- le néfopam et/ou la kétamine en association aux antalgiques usuels pour le traitement des douleurs neuropathiques ;
- le midazolam en cas d'agitation persistante malgré une analgésie bien conduite ;
- la co-analgésie associant la kétamine, ainsi que l'analgésie locorégionale, en complément de la titration morphinique chez le patient sous morphiniques au long cours et chez le patient toxicomane.

La SFAR recommande l'administration de la kétamine par voie intraveineuse hors AMM pour l'analgésie des patients en ventilation spontanée.

Prise en charge chez l'enfant :
En contexte d'urgence pédiatrique, une analgésie, et si nécessaire une sédation, doivent être systématiquement mises en place en présence de douleurs ou lorsqu'un geste invasif doit être réalisé.
Tout comme chez l'adulte, le traitement de la douleur repose en premier lieu sur l'ALR avec la lidocaïne.
Si la mise en œuvre d'une analgésie par voie générale est requise, il est recommandé d'utiliser :
- pour les douleurs légères ou modérées, le paracétamol par voie orale ou IV et/ou la codéine par voie orale,
- en cas d'échec des analgésiques de paliers inférieurs ou en cas de douleurs d'emblée sévères, il est recommandé d'utiliser directement un analgésique de palier III (e.g. la morphine), pour obtenir une efficacité rapide,
- pour l'analgésie avant réalisation de gestes courts : la kétamine en voie IV lente ou par voie intramusculaire.

Place de ESKETAMINE IDD (eskétamine) dans la stratégie thérapeutique :
En anesthésie et soulagement de la douleur traités en médecine d'urgence, ESKETAMINE IDD (eskétamine) est un traitement :
- de première intention pour l'analgésie permettant la réalisation des gestes courts invasifs ;
- de deuxième intention pour l'anesthésie et l'analgésie des douleurs sévères, après la prise en charge par un AINS ou un opiacé, et en cas d'échec des analgésiques de paliers inférieurs pour les douleurs légères ou modérées.

ESKETAMINE IDD (eskétamine) peut être utilisé seul ou en association avec des analgésiques, notamment les opiacés.

- **<u>Contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation)</u>**

Prise en charge chez l'adulte :
Chez le patient ventilé, en structure d'urgence ou en réanimation, il est recommandé de débuter la sédation immédiatement après la réalisation de l'intubation trachéale.
Dans ses recommandations de 2010, la SFAR citait parmi les traitements les plus adaptés pour la sédation des patients ventilés : le midazolam et le propofol pour les hypnotiques, le fentanyl et le sufentanil pour les morphiniques. En 2018, la SFAR recommande également l'administration

intraveineuse hors AMM de la kétamine pour effectuer une co-analgésie en association à un morphinique.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr