

Intérêt de la kétamine dans la douleur chronique



N.Tantast , N.Fellah
Département d'anesthésie Réanimation
CHU Bab el oued

Introduction

PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT



Douleur chronique : OMS/ IASP

Douleur qui dure ou réapparaît pendant plus de 3 mois. .

Douleur chronique primaire: Une maladie en soi.

Une incapacité (invalidité) ou une détresse émotionnelle

Douleur chronique secondaire: Symptôme d'une maladie sous- jacente.

Douleur chronique OMS 2019

Kétamine et douleurs chronique

- ❑ Actuellement, le traitement médical des douleurs chroniques est plutôt décevant
- ❑ depuis quelques années, regain d'intérêt particulier à l'utilisation de la kétamine de pour la prise en charge de la douleur chronique
- ❑ Utilisation fréquente :
 - douleur chronique réfractaire aux traitements classiques
 - aucun consensus ou recommandation

Kétamine et douleurs chronique

plusieurs Etudes : efficacité et sécurité de la kétamine dans les douleurs chroniques,

mais :

- Hétérogénéité des pratiques d'usage :
(doses, voies d'administration, durée et fréquence)
- Manque d'essais cliniques de haut niveau de preuve
- Peu d'informations sur la sécurité d'emploi

Kétamine

Synthèse : 1962

Anesthésie générale:

- anesthésie dissociative (déconnection)
- analgésie profonde et prolongée
- stimulation cardiovasculaire et respiratoire.
- conservation des réflexes pharyngés et laryngés,
- parfois phénomènes psychomimétiques au réveil

Adjuvant à l' anesthésie générale +++

doses sous-anesthésiques : effet analgésique puissant

- Inhibition des récepteurs N-méthyl-D-aspartate
- Amélioration des voies inhibitrices descendantes



Kétamine

Quelques études (*, **):

Action plus durable sur la perception de la douleur :

- chez certains patients , effet analgésique rémanent : bénéfice plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.
- Inhibition irréversible des récepteurs NMDA : modification à long terme la sensibilité douloureuse.

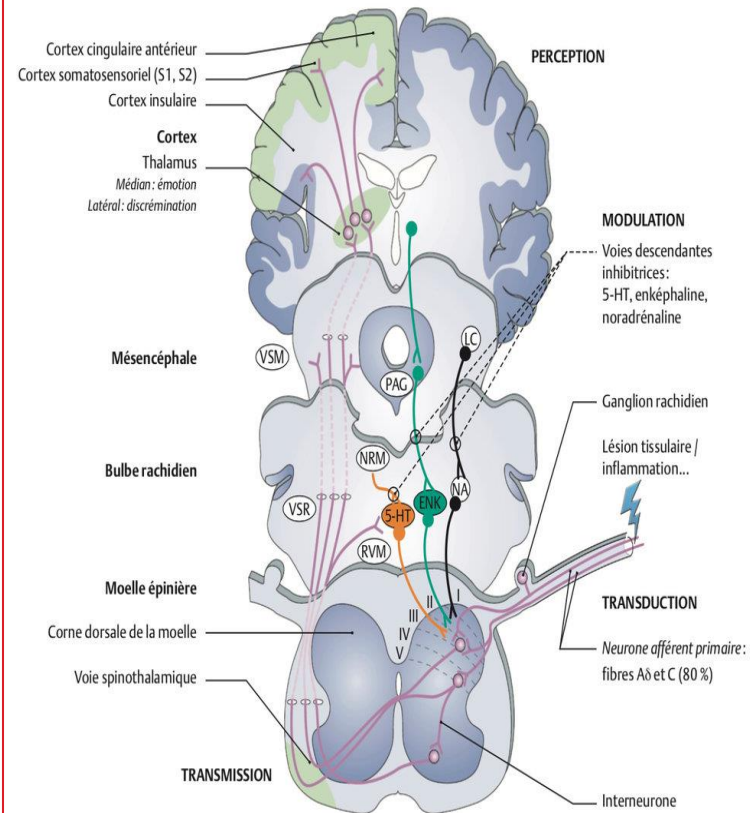
* Benitez-Rosario MA et al. J Pain Symptom Manage 2003 : 25 : 400-401

** Pasero C, McCaffery M. Ketamine. American Journal of Nursing, April 2005: 105: 4, 60-64.

Physiopathologie des douleurs chroniques

3 phénomènes :

- ❑ Augmentation de l'excitabilité neuronale ;
- ❑ réorganisation structurale du système nerveux:
plasticité du SNC
↓
Sensibilisation centrale
- ❑ réduction des contrôles inhibiteurs de la transmission du message douloureux



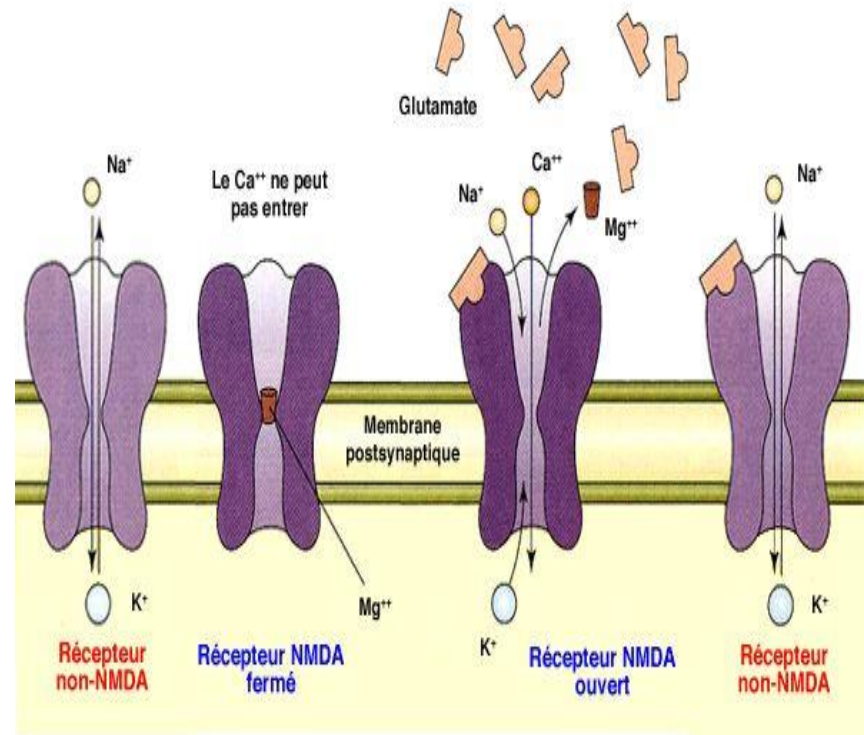
Chronicisation de la douleur

Le récepteur NMDA (N-Méthyl –D- Aspartate)

Plasticité neuronale

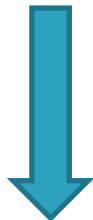
sensibilisation centrale

Les systèmes pro-nociception et anti-nociception sont débalancés: éveil des récepteurs NMDA

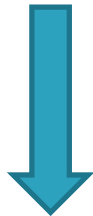


Mécanisme d'action de la kétamine

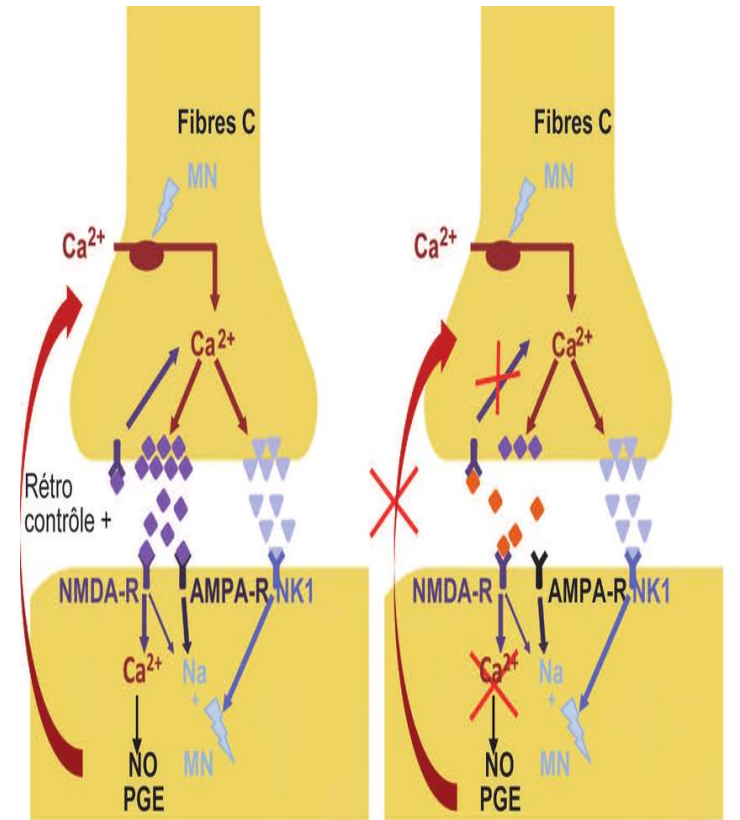
- Action antagoniste sur récepteurs NMDA



Inhibition du mécanisme de rétrocontrôle positif des récepteurs NMDA



Limitation la sensibilisation centrale



MN : Messages Nociceptifs ◆ Glutamate ◆ Antagoniste NMDA ▼ Substance P

Le Bars et Willer 2004).

Kétamine

Péri opératoire :

- ↓ douleur ,
- ↓ consommation d'opioïdes
- prévention chronicisation de la douleur

Elargissement des indications :

- Douleurs aux urgences
- Douleurs neuropathiques chroniques rebelles
- Traitement des dépressions résistantes

Mis en ligne le 8 octobre 2018 Mise Au Point : Comité douleur-ALR

Indications chez l'adulte

Kétamine : fait partie de l'arsenal thérapeutique

Douleurs prolongées et chroniques non cancéreuses

des revues de la littérature 2003 *, 2009 **, 2013***

- syndrome douloureux régional complexe,
- douleurs post zostérienne
- les douleurs de membre fantôme

Douleurs cancéreuses

2 revues systématiques : kétamine IV

31 essais contrôlés randomisés 381 patients

- douleurs chroniques rebelles

*

Tawfic QA. t. J Opioid Manag. 2013

** . Agence Nationale Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) - Juin 2010.

*** . J Palliat Med. 2004 Jun;7(3):419–22.

Indications chez l'adulte

- ❑ **bénéfice à court terme :**

douleurs neuropathiques périphériques et centrales

- ❑ **bénéfice sur plusieurs semaines:**

administration ponctuelle de kétamine

douleurs neuropathiques centrales et le syndrome douloureux régional complexe

Indications en pédiatrie

Douleurs chroniques

Peux données

- En 2013 : Bredlau : une étude pilote prospective

12 Enfants :

- maladie de Crohn, pancréatite chronique, migraine, scoliose, spina bifida...
- kétamine par voie orale : 14 jours doses 0,25 et 1mg/kg/dose
- 7 enfants : ↓ au moins deux points des scores de douleur.

douleur cancéreuse

- cas cliniques (2001- 2012).
- 7 enfants et adolescents en phase terminale de pathologie maligne, hématologique traités opioïdes
- 6 : voie intraveineuse continue doses initiale 0,05 à 0,1 mg/kg/h
- 1 : voie orale dose de 3 mg/kg/j en trois prises
- Tous : amélioration qualité vie (parfois reprise des activités)

Indications en pédiatrie

Cette littérature constituée uniquement de cas cliniques et de séries de très faibles effectifs est très insuffisante pour permettre de recommander l'utilisation de cette molécule dans cette indication en pédiatrie et nécessiterait d'être étayée par des publications avec un niveau de preuve supérieur.

- Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study. J Pediatr. 2013
- A controversial drug for neonates. Semin Perinatol. 2007

Indications

Algérie : CHU Bab el oued :

- Fibromyalgies
- douleurs du membre fontome
- Douleurs neuropathiques diabetiques

Etude en cours ...

Recommandations



France : Absence d'AMM

AFSSAPS 2010 et actualisation HAS en 2020) :

Kétamine : douleurs rebelles en situations palliatives avancées dans le cadre de la douleur cancéreuse en association avec un opioïde si :

- ✓ opioïde insuffisant ou mal toléré
- ✓ soins douloureux, après échec des thérapeutiques habituelles

Plusieurs études sont en cours (études OKAPI, KETAPAIN..... : préciser modalités pratiques d'utilisation posologies efficaces profil des patients répondeurs.

Tawfic QA.. J Opioid Manag. 2013 Oct;9(5):379–88. 19.

Agence Nationale Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) - Juin 2010.



Recommandations

USA : 2018

- ❑ L'indication de poursuivre kétamine si amélioration de la douleur et/ou de la qualité de vie du patient de plus de 30 % à moyen terme ; cette évaluation doit être tracée dans le dossier médical du patient

- ❑ l'intérêt de poursuivre des administrations répétées de kétamine sur du long terme, doit être régulièrement réévalué (réunion de concertation pluridisciplinaire) avec traçabilité dans le dossier médical

- ❑ Il est recommandé de réaliser un bilan hépatique régulièrement lors des administrations répétées de kétamine.

Doses usuelles et posologie

La concentration plasmatique efficace : 20 et 100ng/ml

En administration parentérale (iv ou s/c)

0,125 à 0,3 mg/kg/h .

Per os

30 et 1000 mg par jour (en moyenne **200 mg**) en une ou plusieurs administrations journalières

Protocoles thérapeutiques

Per os

Clinical experience with oral ketamine

[M C Enarson](#)¹, [H Hays](#), [M A Woodroffe](#) 1999 May;17(5):384-6

100 mg/jour, en plusieurs prises, puis adaptation la posologie en fonction du résultat obtenu, augmentant les doses par paliers de **40 mg/jour** jusqu'à ce que le bénéfice du traitement soit probant, ou jusqu'à ce qu'apparaissent des effets secondaires insupportables

Back IM, Palliative Medicine Handbook, On-Line Edition, 2004-2007 BPM Books, Cardiff (GB).

10 mg 4 fois par jour, augmente suppléments de **10 à 50 mg**, de **1 à 4/ jour**
+ benzodiazépine (effets anxiogènes) : 2 mg de diazepam 2 heures avant la première prise de kétamine, puis 2 mg au coucher pendant 3jours.

Protocoles thérapeutiques

Plante M. & Nadeau C., La kétamine, Bulletin de pharmacie de la Maison Michel-Sarrazin (Québec), décembre 2005.

«dose-test» sous-cutanée de 10 mg de kétamine . Le passage à la prise orale s'effectue avec une dose initiale de 0,5 à 0,8 mg/kg/dose, administrée 3 fois par jour.

- Si kétamine + opiacé : réduction des doses de l'opiacé de 25 à 50%

Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2002 ; 23 : 60-65.

en association avec morphine per os :

0,5 mg par kg 3 fois par jour : douleurs neuropathiques réfractaires

•

Protocoles thérapeutiques

Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management : an evidence-based review. *Anesth Analg.* 2003 ; 97 : 1730-1739.

- a) Pas de contre-indiquée, avertir des effets secondaires, en particulier psychotropes
- . b) Tester l'efficacité et la bonne tolérance : 0,25- 0,5 mg/kg en iv directe lente (30 min.). l'évaluation de la douleur avant et après l'injection.
- c) Si l'essai est concluant : voie orale de 0,5 mg/kg en une prise le soir au coucher. Si nécessaire, augmenter la dose par paliers de 0,5 mg/kg jusqu'à ce que la douleur disparaisse ou que surviennent des effets indésirables.

Protocoles thérapeutiques

Jackson K, Ashby M, Martin P, et al. « Burst » ketamine for refractory cancer pain : an open-label audit of 39 patients. J Pain Symptom Manage 22 (4), 200 1: 834-842.

- lever significativement la tolérance aux opioïdes (wind down).
- soulager la douleur chez 50% même après l'arrêt de kétamine pendant au moins 8 semaines



Protocoles thérapeutiques

Voie S/C

Olfat Zekry : Subanesthetic, Subcutaneous Ketamine Infusion Therapy in the Treatment of Chronic Nonmalignant Pain .Clinical Trial J Pain Palliat Care Pharmacother 2016 Jun;30(2):91-8

70 patients

kétamine : perfusion sous-cutanée de 3 et 7 jours . Relai par pastilles sublinguales

- réduction significative de l'intensité de la douleur: moyenne EN 6,38 avant la kétamine à 4,60 après la kétamine ($P < 0,005$),
duré entre 3 mois et 6 ans.
- sujets sous opioïdes: réduction significative de la consommation d'opioïdes :
216 mg/jour à 89 mg/jour après la kétamine
- La réduction globale de la consommation d'opioïdes : 59 %.

Expérience du Centre de la douleur d'Aix-en-Provence



Perfusion IV de ketamine en 4 heures à la seringue électrique

Utilisation séquentielle de doses faibles $\leq 0,5$ mg/kg par 24heures 3 à 5 jours en continu en hospitalisation ou discontinu en hôpital de jour

Protocole

- 1 jour par semaine de 0,1 à 0,5 mg/kg trois à cinq semaines puis rappel tous les trois à six mois la première année selon évaluation à trois mois
- Si >un an, une fois par an trois jours à cinq jours aux doses maximales.

Conclusion

- La kétamine, seul antagoniste puissant du récepteur (NMDA) disponible dans l'arsenal thérapeutique, représente l'anti-hyperalgésique de choix ayant la meilleure balance bénéfice/tolérance
- Peut, dans quelques cas, apporter un soulagement à des patients souffrant de douleurs chroniques handicapantes et réfractaires.
- Les données à disposition sont encore en nombre insuffisant pour garantir un usage sûr et efficace du médicament dans ces indications
- Des essais cliniques avec bon niveau de preuve sont donc nécessaires pour déterminer les bénéfices antalgiques et les risques associés dans ce nouveau contexte d'usage.
- .



Thank you!