



Douleur et Kétamine

Actualités thérapeutiques dans la douleur

Dr Delphine BAUDOIN

Responsable de l'Unité d'évaluation et de traitement douleur chronique

Equipe mobile support douleur et soins palliatifs

Centre hospitalier du Pays d'Aix – Centre hospitalier intercommunal Aix Pertuis

> Plan

I Mode d'action

- Généralités
- Nouveauté 2011

II Synthèses des connaissances

III Pratique en centre



> Introduction

L'adage « la vie commence à 40 ans » n'a pas beaucoup d'exemples pour un médicament.

Seules la morphine et l'aspirine appartiennent à ce club très fermé auquel aspire la kétamine.

> Rappel pharmacologique

Synthétisée la première fois en 1963, le S+isomère / R- isomère a une grande affinité pour le récepteur NMDA, associant capacité analgésique avec peu d'effet psycho mimétique.

> Brève histoire

Anesthésique très utilisé pour les amygdalectomies chez l'enfant, elle sera abandonnée pour des produits plus performants car cauchemar au réveil anesthésique pour un enfant sur dix.

Utilisé par les pompiers.

> Synthèse Update 2007 Pain

L'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA aux doses sub-anesthésiques en fait un produit actif :

1 - Contre la sensibilisation centrale = anti-allodynique et anti-hyperalgésique

2 - Contre la tolérance opioïde

plutôt que comme un analgésique d'action directe.

> Synthèse Update 2007 Pain

Listé par l'OMS comme faisant partie des médicaments essentiels de la douleur réfractaire du cancer.

Rôle important contre la douleur chronique cancéreuse et non cancéreuse neuropathique ou viscérale sur des données limitées.

Mais les usagers toxicomanes de kétamine ont des atteintes de la mémoire de travail, épisodique et sémantique voire des aggravations de symptômes dissociatifs.

> **Kétamine et douleur chronique non cancéreuse Pain 2008 (Bell)**

À dose sub-anesthésique, la kétamine est un adjuvant

1 - des opioïdes pour traiter une douleur réfractaire chez un patient cancéreux ;

2 - dans la douleur aiguë post-opératoire ;

3 - dans la douleur chronique réfractaire non cancéreuse en unité douleur (non reconnu par les autorités de santé).

> Suite BELL 2

L'analgésie de la ketamine n'est pas réversible sous naloxone et est liée à son action sur les récepteurs NMDA

permettant une épargne opioïde bien documentée à une dose inférieure à 30mg /24h (au-dessus pas d'efficacité supplémentaire).

Mais kétamine dérivée de phencyclidine
« Poussière d'ange » des toxicomanes.

> Suite BELL 3

Utile pour améliorer en urgence une douleur chronique rebelle avec allodynie ou hyperesthésie en recrudescence, la kétamine n'a pas fait la preuve de son innocuité en usage prolongé.

Effets II

Forte dose : >2mg/kg IV délire, déficit moteur, amnésie, anxiété, attaque de panique, manie, insomnie et hypertension, rare insuffisances hépatiques.

Abuseurs et usage répété : possibles altérations cognitives, addiction, cystites ulcéraives, atteinte rénale.

> PAIN 2009 Borsook

La kétamine diminue la transmission glutama-ergique et **redémarre les circuits cérébraux de rétrocontrôle de la douleur (remise à zéro) d'où un effet rémanent.**

Action antidépressive de kétamine (brûlures de guerre) et atténue les séquelles cognitives post-chirurgie cardiaque.

> PAIN 2009 Borsook

Questions +++

Efficace plutôt au stade précoce?

Y a-t-il un effet à long terme?

Standard d'utilisation?

> Kétamine et soins palliatifs Rouiller : Infokara 2008

Les incertitudes pharmacologiques,
l'incidence élevée d'effets secondaires à forte dose

E II

Court terme :

1- Psychomimétiques: vertige, diplopie, cauchemar, sensation d'ébriété, d'irréalité.. **prévenus par le calme et la prise de benzodiazépine**

2 - Tachycardie, hypertension ou salivation excessive

Long terme : ???

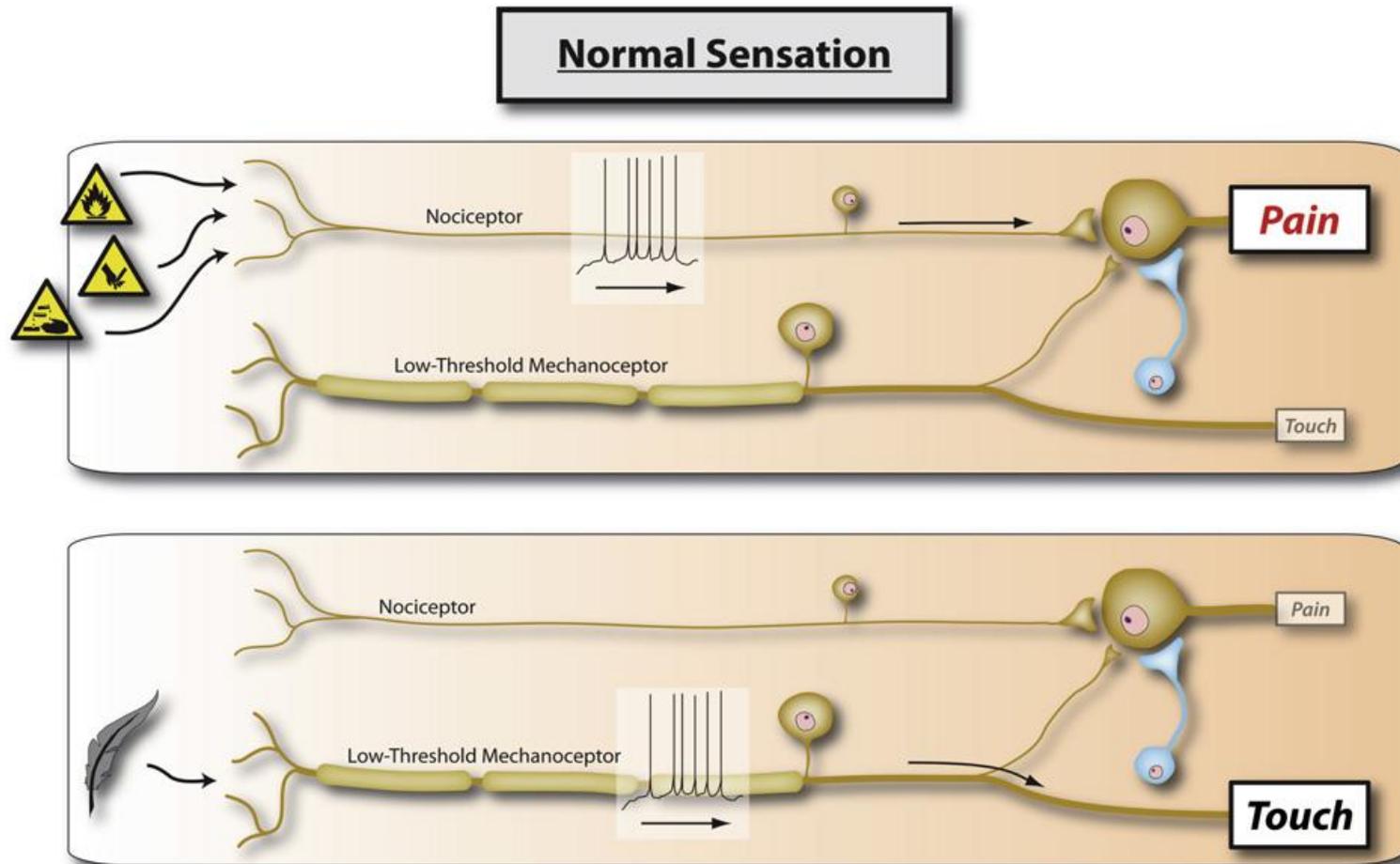
coanalgésique de llême intention

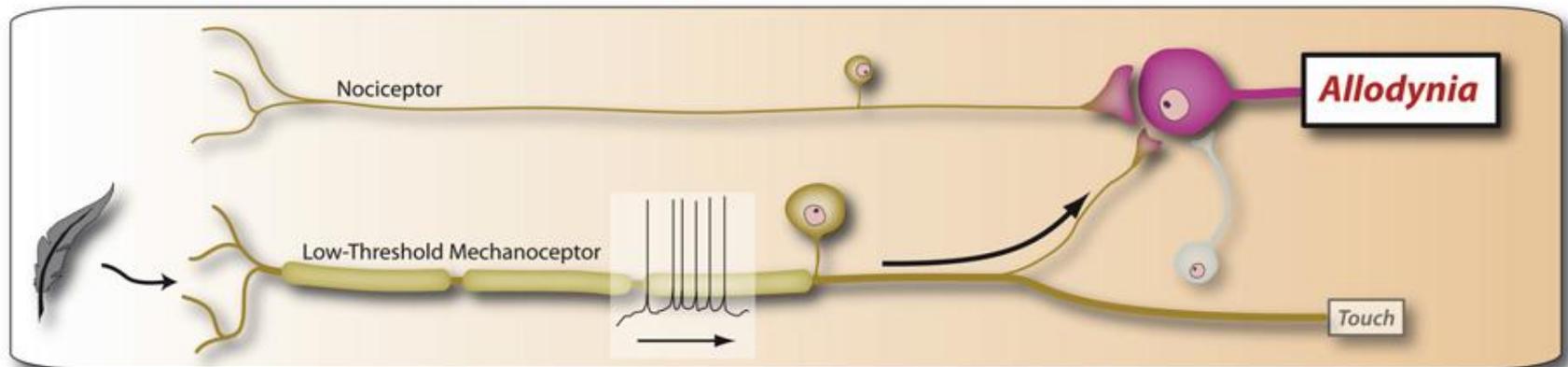
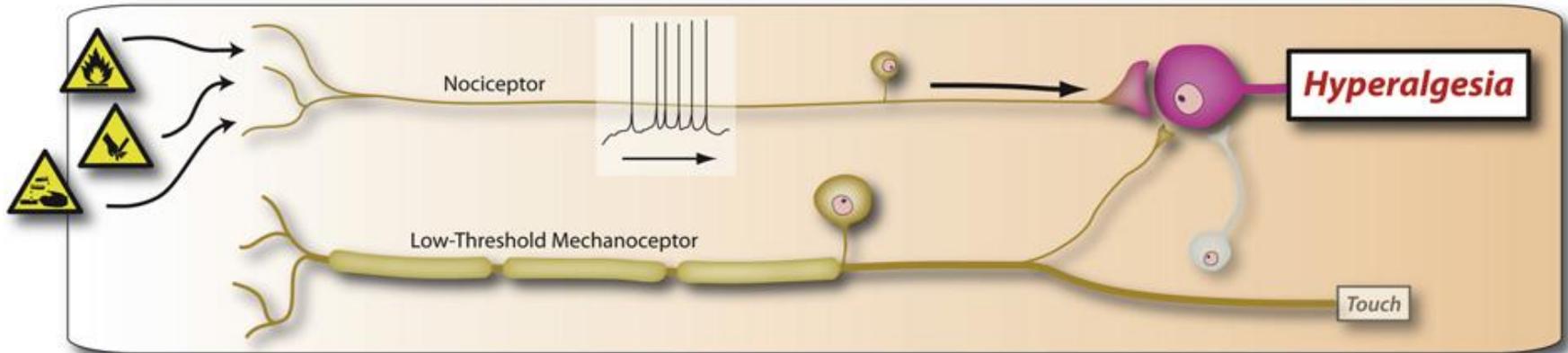
> CRSP Syndrome régional douloureux complexe

Preuve de l'efficacité de la kétamine dans les formes chroniques rebelles.

Différentes publications dans Pain en 2009.

> Sensibilisation centrale dans la douleur : conséquences pour la kétamine? Pain 2011 Harvard Medical School



Central Sensitization

La kétamine à faible dose empêche et limite les phénomènes de sensibilisation centrale.

> Recommandations de bonne pratique : douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte - Juin 2010

Agent anesthésique à forte dose et antalgique à faible dose

Indication :

- 1 - douleur réfractaire mixte en association à un traitement opioïde insuffisant ou mal toléré voie IV ou SC.
- 2 - soin douloureux : après échec Méopa et Opioïdes si l'anesthésie générale ne peut se faire.

> Suite Reco

EII

Attention : 2 dosages 50 et 250 mg dans 50ml

Dépendent dose et traitements associés

fréquents

Psychodysleptiques: hallucinations 5 à 30%

négligeables si

<0,15Mg/kg/j et si lieu calme + benzodiazépine

Dépression respiratoire par effet opioïde potentialisé

> Suite Reco

EII

Pour doses élevées:

Hypertension artérielle

Hypertension intracrânienne

Hypertonie musculaire

Hypertension oculaire

Hyper sialorrhée, hypersécrétion bronchique

Hépatotoxicité après fortes doses

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

Indication = deux indications

1 - Sevrage morphinique ou relance de l'efficacité morphinique dans douleur rebelle cancéreuse ou non cancéreuse ;

2 - Traitement d'un rebond /douleur chronique rebelle plutôt neuropathique avec allodynie ou hyperesthésie en co analgésique (échec ou relative perte d'efficacité des anti convulsivant ou antidépresseur utilisés).

> Expérience du Centre de la douleur d'Aix-en-Provence 2

Méthode

- 1) Objectifs sur **QCD** ou **sevrage**
- 2) les **contre - indications** et précautions:
Bilan cardiologique systématique préalable
et/ou hépatique et/ou avis psychiatre si épisode
confusionnel ou délirant
- 3) **Feuille d'information sur effets II et interdiction
de conduire le jour de la séance**

Questionnaire concis sur les douleurs (QCD) version courte

Nom Prénom

Date de naissance.....

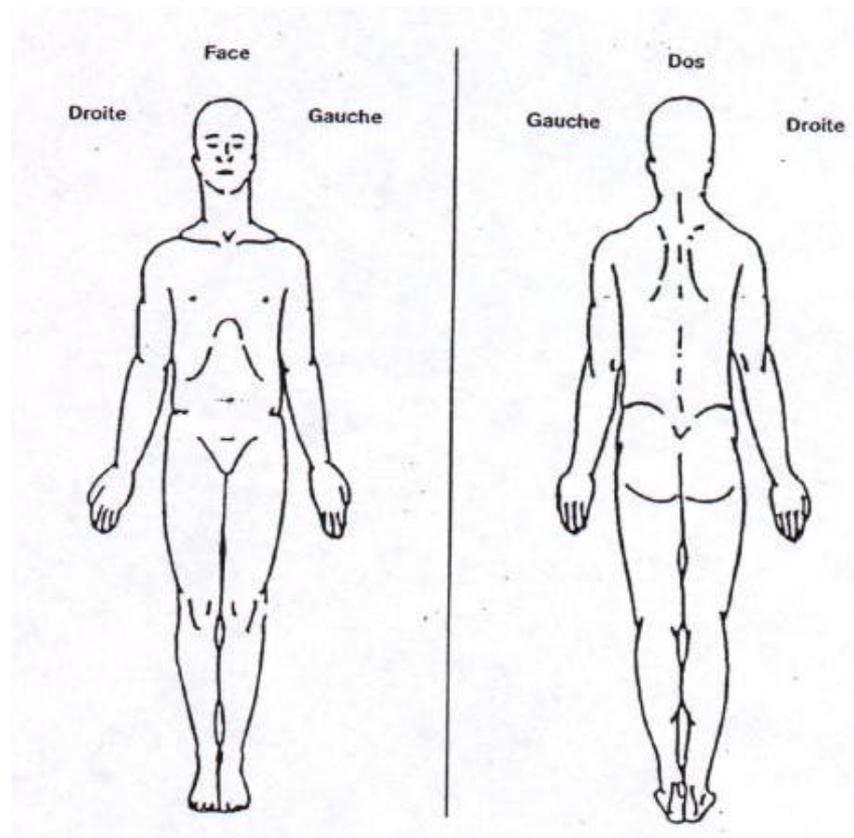
Date de la consultation

- 1) Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents) : **au cours des huit derniers jours** avez-vous ressenti **d'autres** douleurs que ce type de douleurs « familières » ?

① Oui ② Non

Si vous avez « non » à la dernière question, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes. Merci de votre participation.

- 2) Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps. Mettez aussi un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



- 3) SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **intense** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur									Douleur la + horrible que vous puissiez imaginer	

- 4) SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **faible** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur									Douleur la + horrible que vous puissiez imaginer	

- 5) SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur									Douleur la + horrible que vous puissiez imaginer	

- 6) SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur en **ce moment**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la + horrible que vous puissiez imaginer

- 7) Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

.....

.....

- 8) La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-il apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration										Amélioration complète

9) Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

a) Activité Générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas								Gêne complètement		

b) Humeur

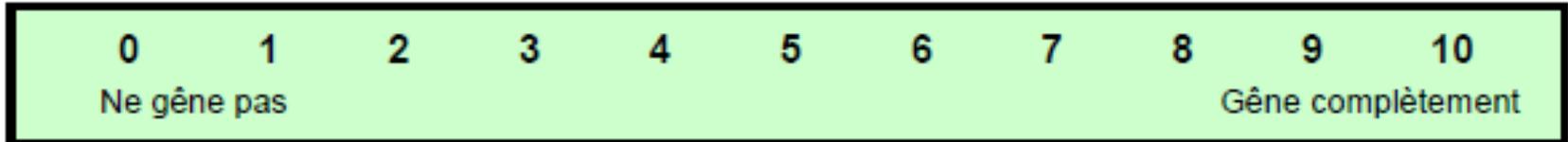
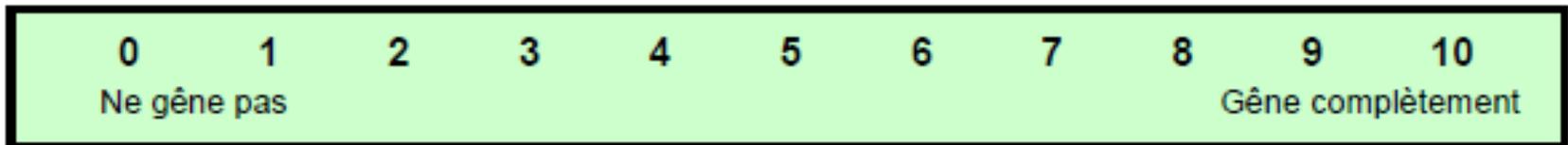
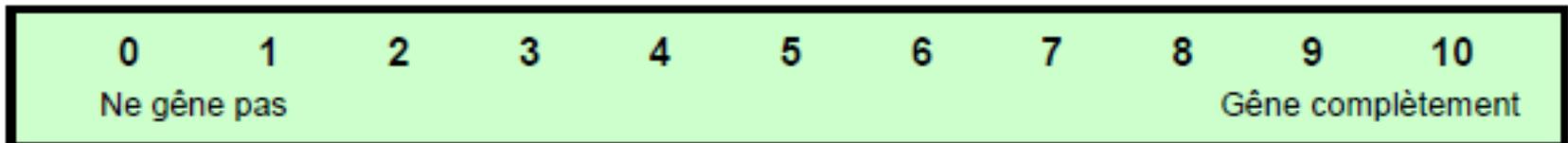
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas								Gêne complètement		

c) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas								Gêne complètement		

d) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas								Gêne complètement		

e) Relations avec les autresf) Sommeilg) Goût de vivre

DOCTEUR D. BAUDOIN
Medecin responsable
Neurologue

DOCTEUR E. BALDO
Praticien Hospitalier
Psychiatre

DOCTEUR H. SETTOUTI
Praticien Hospitalier

MARIE CHRISTINE VAINI
CATHERINE NIKONOFF
MIREILLE REHEL
Infirmières D.E.

SANDIE KREBS
VADO QUESNE
Psychologues

Médecins Attachés :

DOCTEUR V. ASSUERUS
Neurologue

DOCTEUR V. BERTOLINO
DOCTEUR R FERRY

Urgentiste
DOCTEUR S. DUBOIS

Information protocole Kétamine

La Ketamine est un anesthésique qui possède un effet Anti-hyperalgésique.*

Le phénomène d'hyperalgésie est lié à des mécanismes de sensibilisation* des neurones du système nerveux impliqués dans la douleur. La ketamine est efficace dans le traitement des douleurs neuropathiques*, elle augmente les effets antalgiques (antidouleur) des morphiniques.

La ketamine est aujourd'hui prescrite pour la prise en charge des douleurs chroniques rebelles cancéreuses et non cancéreuses pour lesquelles les traitements antalgiques classiquement utilisés ont été inefficaces.

Les effets secondaires décrits aux doses anesthésiques, effets psycho-dysléptiques comme des perturbations des sensations visuelles et auditives, sont rarissimes aux doses beaucoup plus faibles utilisées dans ce protocole.

Nous limitons le traitement 3 à 5 séances hebdomadaires compte tenu de l'absence d'étude sur les effets et les risques à long terme.

Seul, l'algologue (médecin de la douleur) référent, après réévaluation et présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire de douleur chronique rebelle peut prévoir 1 séance en cas de rechute douloureuse (au maximum une par trimestre).

Déroulement du protocole :

L'administration se fait par voie intraveineuse, à la seringue électrique, en 4 heures, en salle de soins de l'Unité Douleur.

- 1. perfusion IV de ketamine en 4 heures à la seringue électrique**
- 2. surveillance pendant 1 heure après l'arrêt de la perfusion.**
- 3. il n'est pas nécessaire d'être à jeun**
- 4. prendre les traitements habituels s'il y en a.**

Du fait d'un risque de diminution de la vigilance, nous vous signalons que la conduite d'un véhicule est formellement contre-indiquée.

***sensibilisation=sensibilité excessive des neurones à la douleur**

***hyperalgésie=hypersensibilité aux stimulations douloureuses**

***douleur neuropathique=douleur liée à une lésion du système nerveux périphérique ou central**

Fait à Aix en Provence le

Nom du patient :

Signature du médecin

signature :

- **Utilisation séquentielle de doses faibles** $<$ ou $=$ 0,5 mg/kg par 24heures 3 à 5 jours en continu en hospitalisation ou discontinu en hôpital de jour de douleur
- **Protocole**
- **1ère série:** 1 jour par semaine de 0,1 à 0,5 mg/kg en trois heures 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

Co antalgique de deuxième intention réservé aux unités douleurs et ou douleurs rebelles en soins palliatifs

2 indications :

- douleur neuropathique avec hyperesthésie et allodynie quel que soit la cause résistant aux traitements habituels ;
- tolérance ou sevrage morphinique

Merci pour votre
attention.

