



La kétamine: agent de dernière ligne ou agent sous-utilisé en soins palliatifs ?

Robert Thiffault
Département de
Pharmacie
CHUS Sherbrooke

Déclaration des conflits d'intérêt réels ou potentiels

Nom du conférencier: Robert Thiffault



Au cours des deux dernières années, j'ai eu ou j'ai, présentement, une affiliation, des intérêts financiers ou autres avec une entreprise commerciale ou je reçois une rémunération, des redevances ou des octrois de recherche d'une entreprise commerciale en lien avec le contenu de cette présentation :

Noms des entreprises	Type d'affiliation (Subvention, honoraires, conférenciers, actionnariat majoritaire, autres...)	Date
Purdue Pharma	conférencier	01-2015 (0 en 2014)
Aucun conflit pour cet atelier Vs médicaments de cette compagnie		
Cours (2) universités Formation sans support de cies		



Pour cet atelier particulier

- Demande adressée pour les conférenciers...
 - Intercation ~ 25% avec les participants
 - Partage d'information
 - Compléter/commenter/ajouter au cours de l'atelier...

Plan

- 2 cas patients...
- Place de la Kétamine (littérature + algo. de traitement)
- La kétamine
 - Soins palliatifs
 - Douleur réfractaire
 - Douleur incidente/courte durée
 - Examen/pansement
- Conclusion

Marc 42 ans LMA phase palliative

- Admission: Douleur + + +
 - « Poussée blastique » au niveau de la moëlle...
- Médicaments à son arrivée
 - Duragésic 300 mcg/heure aux 2 jours
 - Dilaudid 10 mg ED prn
 - Naprosyn 500 mg bid
 - Miacalcin NS bid
 - Lyrica 300 mg bid
 - Élavil 50 mg hs
 - Césamet 2 mg hs + 1 mg am

Marc 42 ans (suite)...

- Admission à l'étage (22h30)
 - Douleur 10/10 (bas du dos ad région dorsale)
 - Élançements fulgurants avec de courtes périodes d'accalmie ...
 - Le patient crie de douleur et réveille une partie de l'étage
 - Une chambre est improvisée près du poste des infirmières
- Médicaments à votre arrivée
 - Versed 5 mg sc aux 2 à 4 heures
 - Dilaudid 5 mg sc aux 30 à 60 minutes

Marc 42 ans (suite)...

- Situation à notre arrivée
 - Patient très sédationné
 - Douleur 11/10
 - Présence de plusieurs membres de la famille
 - Souffrance de la famille + unité de soins
 - Contexte où il faut agir rapidement
 - La médication de 4 ième intention peut aussi être utile en soins palliatifs

J.B. 35ans...

- Travaille sur une ferme
 - Mère de 4 enfants
- Accident banal...
 - Pied droit accroché par une porte de grange
 - Petite lésion qui est guérie au bout de 2-3 semaines
 - Douleur « inexplicquée » qui débute ~ 3-4 semaines après l'incident
 - Consultation auprès de l'équipe « GMF »
 - Dx: SRC ou CRPS
 - L'analgésie + coanalgésie de « A à Z »

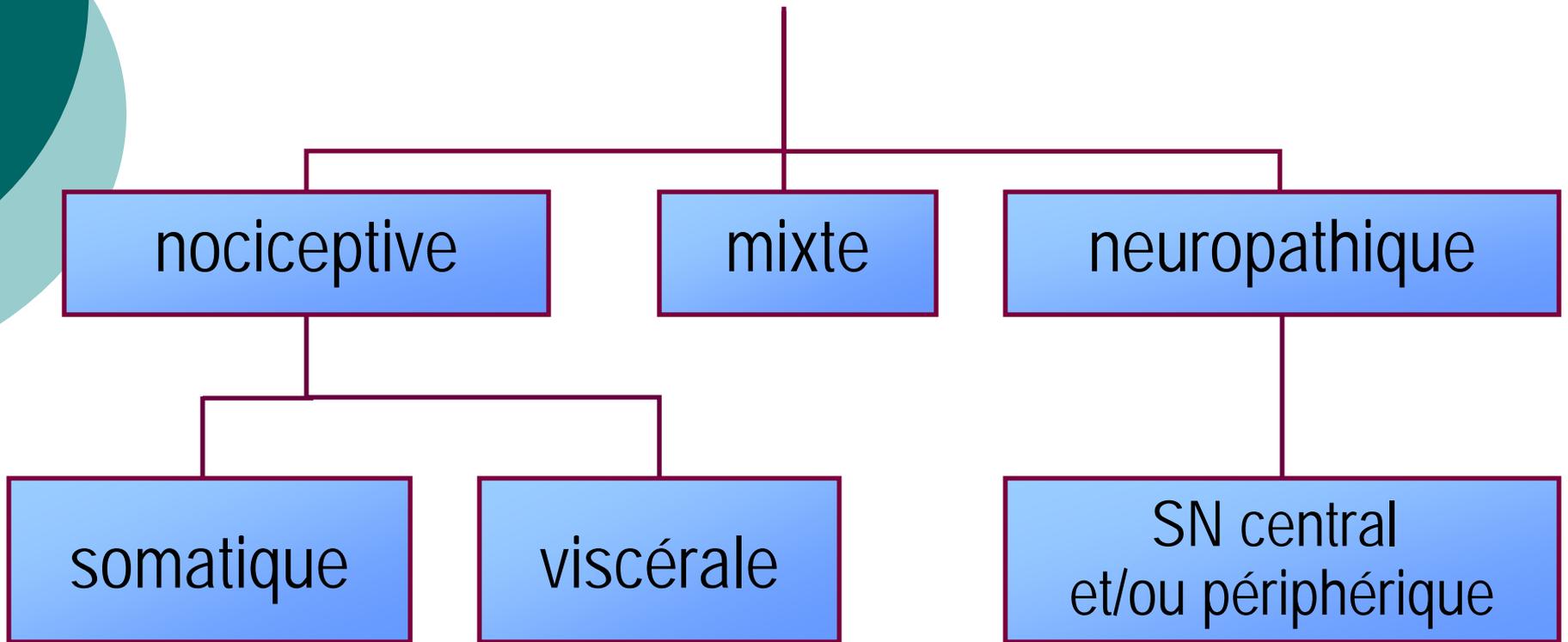
J.B. 35ans...

- Impact de la douleur...
 - Déplacement en chaise roulante
 - Elle peut se porter sur son pied sur de courte distance...
 - Sa famille a besoin d'elle
 - On lui dit: « Vous devrez probablement vous faire à l'idée que... »
- Référence à la clinique de douleur
 - Thérapie au miroir débutée mais non complétée...i.e « douleur »
 - Évaluation par le pH de la clinique ~ 16 mois après l'accident

J.B. 35ans...

- Première rencontre...
 - Patient et conjoint en état de choc
 - « La vie de J et de son conjoint » a beaucoup changée...
- Médication
 - Fentanyl 37.5 mcg/heure q 3 jours (ajustement)
 - Haldopéridol 1 mg tid (nausée)
 - Ondansétron 4-8 mg prn si halo. Inefficace
 - Laxatif
 - Coanalgésie + infiltrations cessés récemment

Types de douleurs





Les douleurs neuropathiques **(approche EBM)**

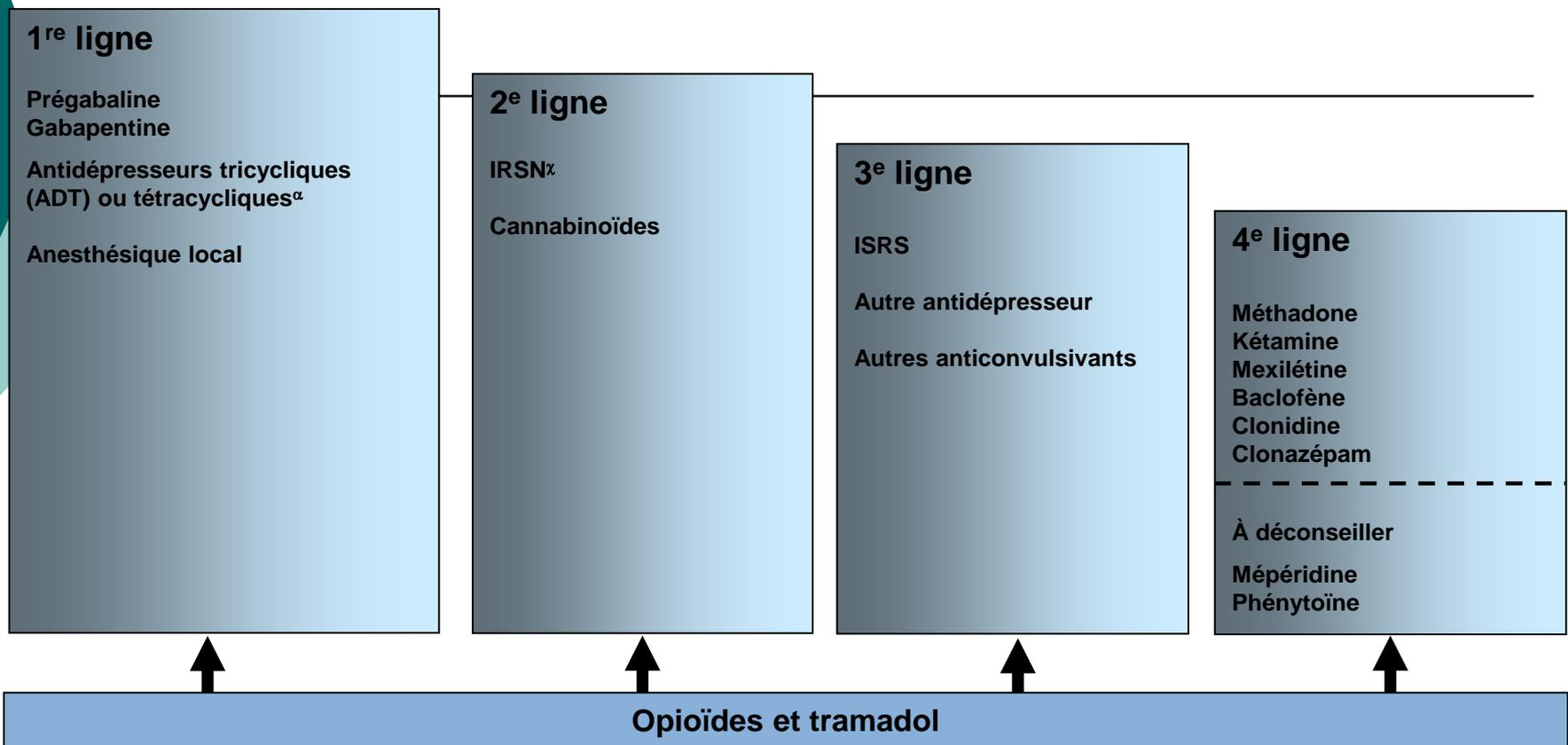
La littérature...

- Hocking and Cousins Anesth Analg 2003
 - 24 publications
 - 11 niveau 4; 2 niveau 3; 11 niveau 2
 - 493 patients
- Littérature surtout présente au niveau de l'anesthésie...

La littérature...

- Soins palliatifs
 - Littérature peu abondante
 - Guide de soins palliatifs
 - Guide « Victor Gadbois »
- Douleur chronique
 - Littérature un peu plus « abondante »
 - Cas patients
 - Études avec « n » patients restreintes
 - Consensus « d'experts »

Algorithme de traitement de la douleur neuropathique (actualité médicale mai 2008)



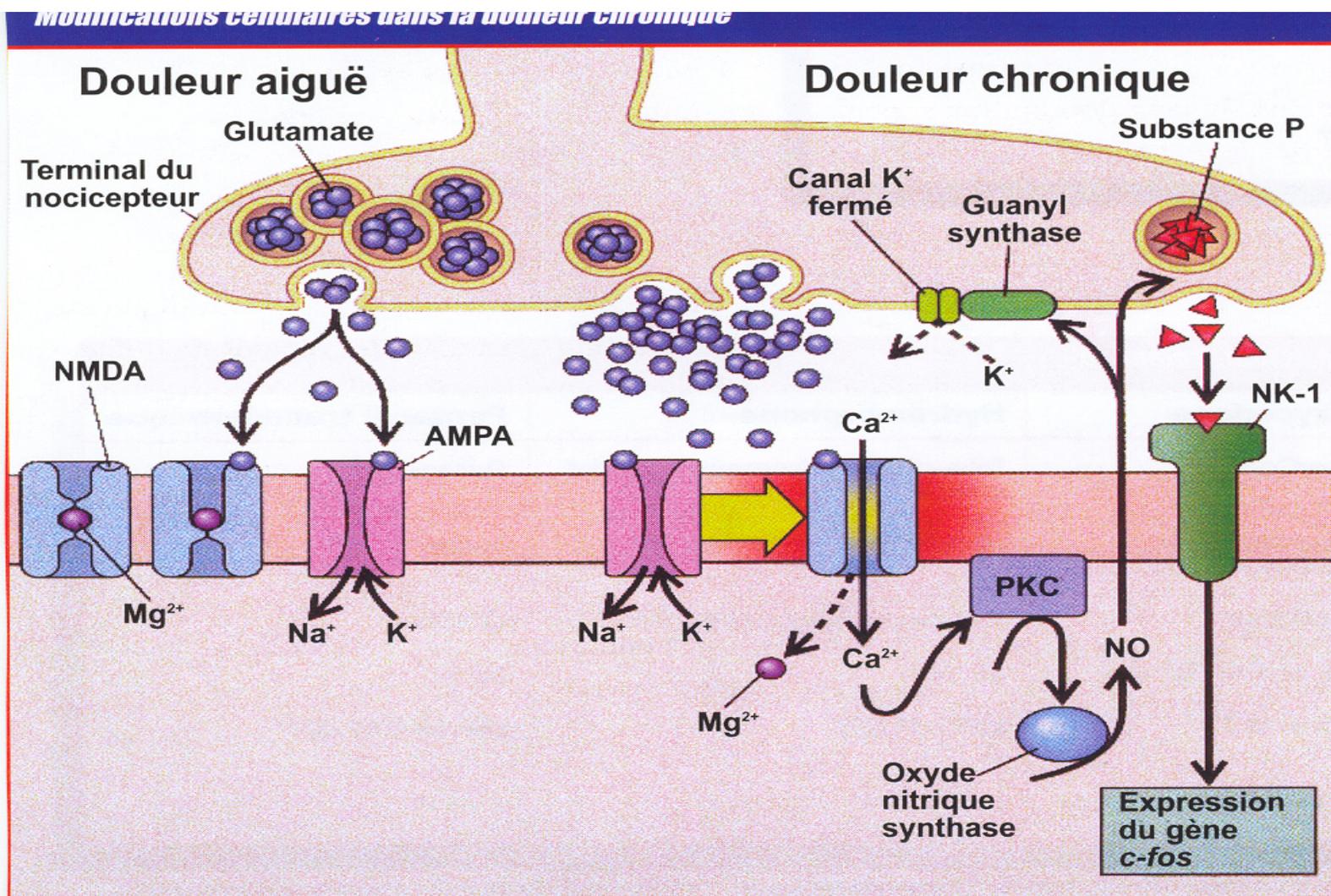
Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1^{re} ligne en association avec les autres agents de 1^{re} ligne en présence des situations suivantes :

- soulagement rapide pendant la titration des agents de 1^{re} ligne (jusqu'à la posologie efficace);
- épisodes d'exacerbation grave de la douleur / douleur neuropathique aiguë / douleur neuropathique liée au cancer.

Utiliser en 2^e ligne en monothérapie ou en association (lorsqu'une utilisation à long terme est envisagée, favoriser l'administration d'agents à longue durée d'action).

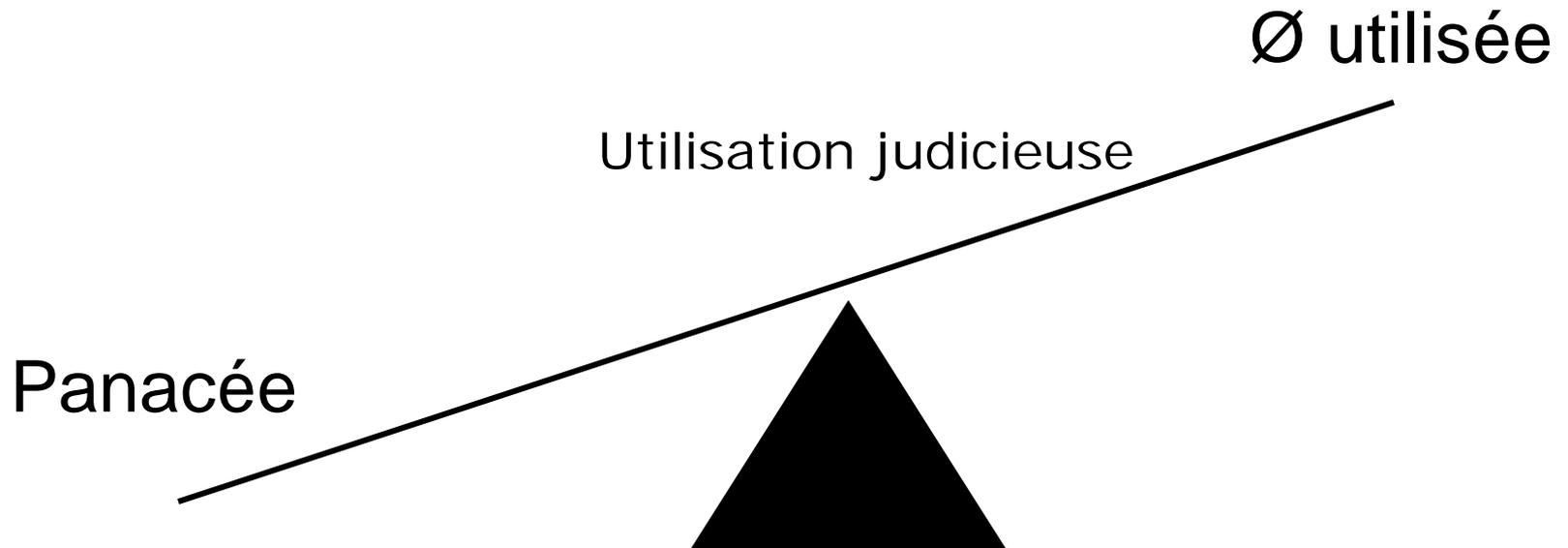
Le récepteur NMDA



Antagonistes du récepteur NMDA

- Méthadone
- Kétamine
- « Vieille littérature »
 - Dextrometorphan
 - Amantadine (Symmetrel)
 - Mémantine (Ébixa)

La kétamine en clinique



La littérature...

- Mécanisme d'action
 - Action centrale et périphérique
 - Antagoniste du récepteur NMDA
 - Récepteur opioïd, kainate
 - Recapture dopamine et 5Ht
 - Inhibe les canaux voltage dépendants Na et K
- Place dans la thérapie
 - Dernière ligne de traitement
 - Utile pour réduire l'allodynie et l'hyperalgésie
 - Effets secondaires
 - Littérature peu abondante Vs utilisation long terme
 - Formulation orale absente mais...

La littérature...

- Kétamine posologie par voie orale
 - 0.5 mg/kg à débiter au coucher
 - Augmenter par pallier de 0.5 mg/Kg
 - Posologie quotidienne moyenne 200 mg (niveau 2)
- Kétamine par voie IV (niveau 4)
 - 0.14-0.4 mg/Kg par heure

Kétamine - pharmacocinétique

	<i>Voie orale</i>	<i>Voie I.V.</i>	<i>Voie I.M et voie SC* (*extrapolée de voie I.M.)</i>
<i>Absorption</i>	Mauvaise absorption; 1 ^{er} passage hépatique important; biodisponibilité orale ≈ 10-20%	Biodisponibilité = 100%	Biodisponibilité = environ 93%
<i>Métabolisme</i>	Métabolisme hépatique qui produit un métabolite actif : norkétamine (concentration norkétamine = 2 X kétamine)	Métabolisme hépatique; il y a aussi métabolisme en norkétamine mais les niveaux de norkétamine sont 2-3 fois plus faibles que ceux obtenus avec la voie orale	
<i>Demi-vie</i>	Norkétamine = 12h	Kétamine = 2-3h	Kétamine = environ 155 min
<i>Début d'action</i>	30minutes		15 minutes
<i>Durée d'action</i>	Variable : 6-12h Standard : 8h		30-40 minutes
<i>Élimination</i>	rénale		

Kétamine: équivalence

- Voie orale Vs SC
 - Rapport très controversé
 - En pratique 3:2 PO:SC
- Voie SC Vs IV
 - Dose ~ équivalente par 24 heures
 - Cinétique (pic d'action) IV bolus beaucoup plus important que SC mais IV perfusion sur 24 heures ~ SC q 2-3 heures

Les effets secondaires

- Effets secondaires (anesthésie) selon la posologie et surtout selon le mode d'administration i.e 1-3 mg/kg I.V.
« bolus » à l'urgence...
 - Effets cardiovasculaires
 - C.I. à respecter...
 - Hypersécrétion bronchiques
 - Administration de glycopyrolate (Robinul)

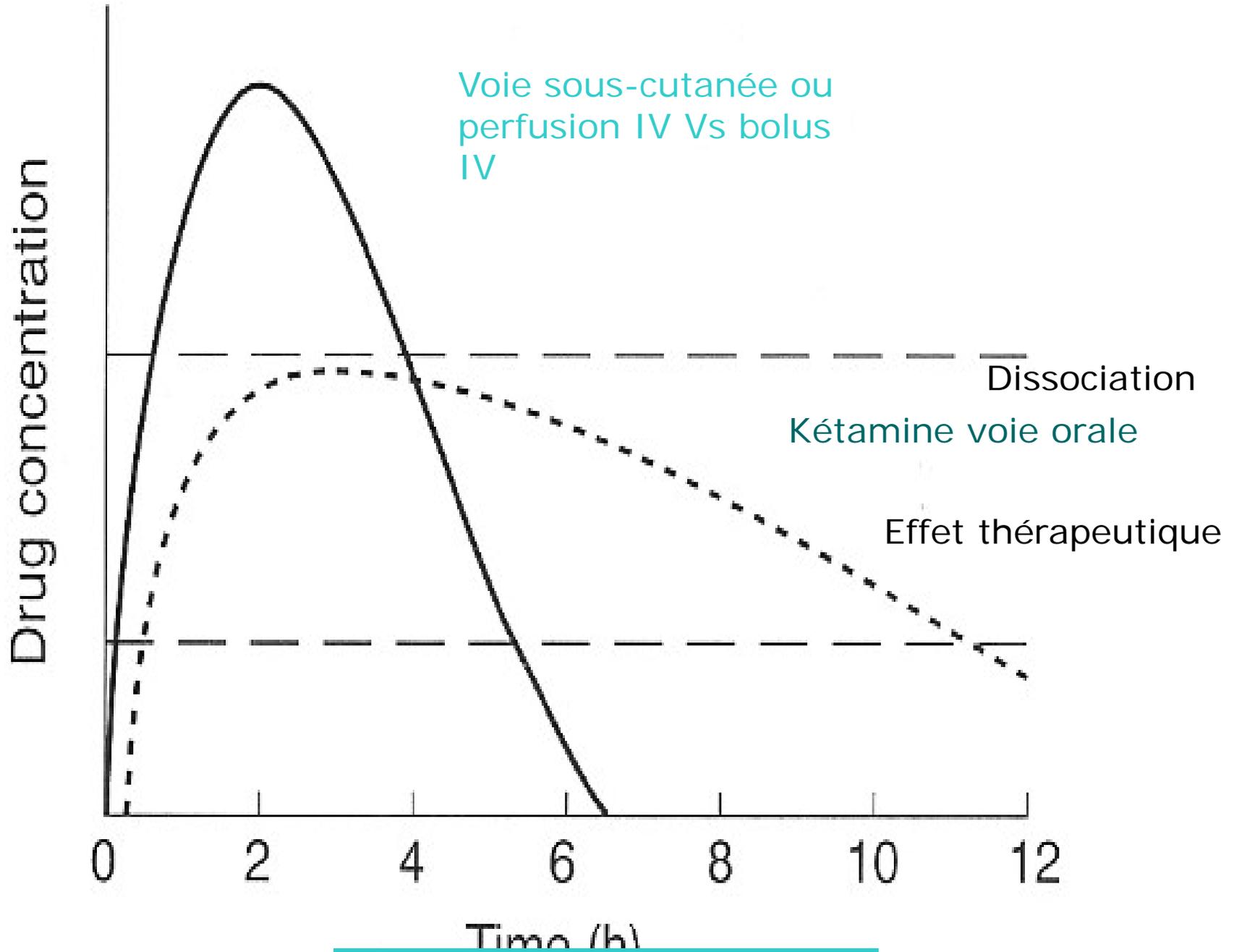
Les effets secondaires

- Dissociation: Perte sensorielle de la réalité
 - Rêves (cauchemars) en premier ???
 - « Euphorie »...
 - La tête est séparée du corps...
 - Hallucination visuelle + auditive
 - Notes de musique qui semblent « vivantes »
 - Rires/propos « particuliers dans des situations « tristes »...
 - Effet « stroboscope/décomposition du mouvement

Les effets secondaires

○ Dissociation

- Pts très anxieux seraient les plus à risque
- Manifestation à des posologies de 75 à 100 mg/jour et plus
- Prévoir une « prophylaxie » dès que l'on dépasse 50 à 75 mg/jour
 - Benzodiazépine ie Ativan ou Rivotril 0.5 mg à 1 mg bid
 - Haldol 0.5-1 mg bid ou Nozinan ou...



Voie sous-cutanée ou perfusion IV Vs bolus IV

Dissociation

Kétamine voie orale

Effet thérapeutique

Durée de temps « X »



Situations non urgentes

Douleur chronique

Soins palliatifs (contexte habituel)

Pratique clinique...

- Kétamine posologie par voie orale
 - 5-10 mg tid-qid
 - Doubler la posologie au bout de 2 à 7 jours ou augmenter de 2.5 mg tid-qid selon votre expérience
 - Début de l'effet analgésique habituellement lorsque la kétamine est à au moins ~ 80-100 mg par jour
 - Certains patients auront besoin de beaucoup plus (100-150 ad???) avant le début de l'effet
 - Certains répondront seulement par vois SC ou IV car l'effet du « bolus » sera nécessaire...

Pratique clinique...

- Kétamine posologie par voie orale
 - La posologie habituelle de la dose d'entretien est habituellement de 150-450 mg/jour administrée en 3-4 prises/jour
 - Métabolite avec longue demie-vie
 - En présence d'efficacité, conserver la kétamine pour plusieurs semaines
 - Les opiacés devront être diminués progressivement
 - Tenter un sevrage très progressif au bout de quelques semaines/mois de la kétamine
 - Fermeture du récepteur NMDA = réduction de la douleur et meilleure réponse analgésique de la thérapie plus conventionnelle
 - Suivi bilan hépatique si kétamine à long terme ???

Pratique clinique...

- Kétamine posologie par voie orale
 - Solutions par voie orale
 - Non couvert par la RAMQ
 - Pt d'exception et mentionner le coût !!!!! Facilite le remboursement !!!!!
 - Couvert par plusieurs Cies d'assurance
 - Couvert par la CSST
 - Utilisation de l'injectable (10 et 50 mg/ml) Vs poudre
 - Prélever chaque dose à partir de l'injectable (\$\$\$) et rediluer dans un jus ou cola (aucune stabilité)
 - Préparation à partir de la poudre (\$) et sirop simple 5 mg/ml (préparer 1-2 semaine(s) à la fois)

Pratique clinique...

- Kétamine et opiacés...
 - Surdosage de la kétamine (dissociation) très différent de celui des opiacés...
 - Préparez-vous à diminuer les opiacés sinon le surdosage des opiacés est quasi assuré!
 - Situations cliniques où le surdosage aux opiacés est déjà présent avant l'ajout de la Kétamine
 - Ajout de la kétamine = diminution immédiate des opiacés pour certains milieux...mais à ne pas faire si la surveillance est adéquate

Pratique clinique...

- Kétamine et opiacés...
 - Ajout Kétamine = être prêt à diminuer les opiacés (courte durée si possible) ou par prudence
 - Prévoir Rx opiacés...Sauter une dose si somnolence + + + ou difficulté de concentration ou si RR < 12 ou à 10 (selon votre confort et celui du patient !!!!!)
 - Ne pas diminuer la kétamine en présence d'effets secondaires opiacés !!!!
 - C'est la preuve que la kétamine est utile pour votre patient !!!!

Pratique clinique...

- Sevrage de la kétamine
 - Idéalement
 - Lent et progressif sur 2 à 4 semaines si possible
 - Contexte de douleur très difficile
 - Sevrage sur 4 à 8 semaines et plus
 - Contexte clinique où il faut cesser rapidement
 - Effets secondaires + + +
 - Contexte clinique qui évolue + + +
 - Embolie pulmonaire, infection chez pt avec d'intensité thérapeutique élevé...
 - Cessation brusque de la kétamine avec aucune manifestation de sevrage...sauf rebond de douleur...quelques cas vécus!!!!

Pratique clinique...

- Kétamine SC Vs examen ou douleur de mobilisation (durée de plus de 30 min.)
 - Kétamine 0.5 mg/Kg 20-30 min avant l'examen
 - Posologie varie de 0.25 à 0.75 mg/kg
 - Attention: si votre patient reçoit déjà de la kétamine (po, SC ou IV) il faut réduire la posologie à 0.25 mg/Kg
 - Faire un essai la première fois afin de trouver la posologie
 - Demander au pt s'il peut se mobiliser 20-30 minutes après avoir reçu la kétamine et si présence de douleur ++ redonner 50% de la première dose sc et réessayer de nouveau la mobilisation douloureuse

Pratique clinique...

- Kétamine SC Vs examen (suite)
 - Ativan 0.5 à 1 mg (ad 2 mg) env. 20 minutes avant la kétamine
 - Pt collabore très bien...les yeux sont fermés mais répond bien aux demandes...
 - Durée de l'effet variable mais ~ 45-60 minutes et plus...
 - Il se peut que le patient se plaigne de douleur après la fin de l'effet de la kétamine selon la mobilisation/changement de pensement...
 - Gestion des ED à faire...



Situations urgentes

Soins palliatifs

Douleur aiguë/chronique

(post-op de qq jours/sem)

Pratique clinique...

- Kétamine par voie SC ou IV (Urgence douleur)
 - Pharmacocinétique semblable
 - Voie SC plus accessible (CH longue durée)
 - Pas de pompe/poteau....
 - Dose administrée q4h (ad q 6 H) heures afin de minimiser l'effet « bolus » de chaque dose de kétamine
 - Volume de l'injection acceptable (50 mg/ml) donc pas de problème pour le volume (SC)

Pratique clinique...

- Kétamine par voie SC ou IV (Urgence douleur suite...)
 - Voie IV plus souple (bolus + perfusion)
 - Débuter avec un bolus
 - 10-20 mg/50 NaCl 0.9% en 15-30 minutes
 - Le patient pourrait avoir une réponse partielle pendant l'administration du bolus
 - Selon la dose du bolus et surtout selon la vitesse d'administration du bolus
 - Ceci pourrait nous indiquer que la dose requise de kétamine sera plus faible que prévu...

Pratique clinique...

- Kétamine par voie IV (suite)
 - Aucune réponse après 1er bolus ?
 - Débuter la perfusion après bolus
 - 100 mg/100ml de NaCl 0.9% à 3 mg/heure (3 ml/heure)
 - Dilution qui diminue les erreurs car débit horaire = débit réel du soluté contenant la kétamine
 - Réévaluer 4-6 h plus tard...redonner un autre bolus avant d'augmenter de nouveau la dose (6mg/heure)
 - Mettre Kétamine 250 mg/250 ml de NaCl 0.9% dès que la vitesse est > 9 mg/heure et plus afin d'éviter le renouvellement fréquent de sacs de perfusion de kétamine...

Pratique clinique...

- Kétamine par voie SC ou IV
 - Administration de Benzodiazépine (ou halopéridol ou) de routine car la posologie de la kétamine utilisée est élevée dès le départ
 - Soyez prêt à diminuer rapidement la posologie des opiacés
 - Surdosage plus fréquent d'opiacés...
 - Posologie d'opiacé avec mention « ne pas donner si somnolence +++ ou RR < 10)

Place de la kétamine

- Agent à utiliser (voie orale) lorsque les Rx de première, deuxième et troisième ligne n'ont pu apporter les résultats attendus...
- Agent à utiliser (bolus + perfusion iv) pour le traitement des épisodes très « aigus » des douleurs neuropathiques lorsque rien ne fonctionne et que le patient doit être hospitalisé...

Revenons à Marc et JB

○ Marc

- 42 ans LMA
- Phase palliative très avancée
- Nécessité d'agir rapidement

○ JB

- Douleur chronique traitée en externe
- Voie orale de choix
- Posologie augmentée graduellement
- Pte utilisait de moins en moins les ED et la posologie de base de l'opiacé a dû être réduite suite à l'efficacité...

Questions ???

