

La fameuse “ Kétamine”

Redécouverte du bouton à quatre
trous

Yvon Beauchamp M.D., C.C.F.P.
Chefs des services de soins palliatifs
Hôpital Sacré-Cœur de Montréal
C.S.S .S. Bordeaux-Cartierville-Saint-Laurent
Professeur-Adjoint de clinique
Université de Montréal

Petite histoire:

Elle a été synthétisée pour la première fois par Calvin Stevens en 1962 pour les laboratoires Parkes Davis.

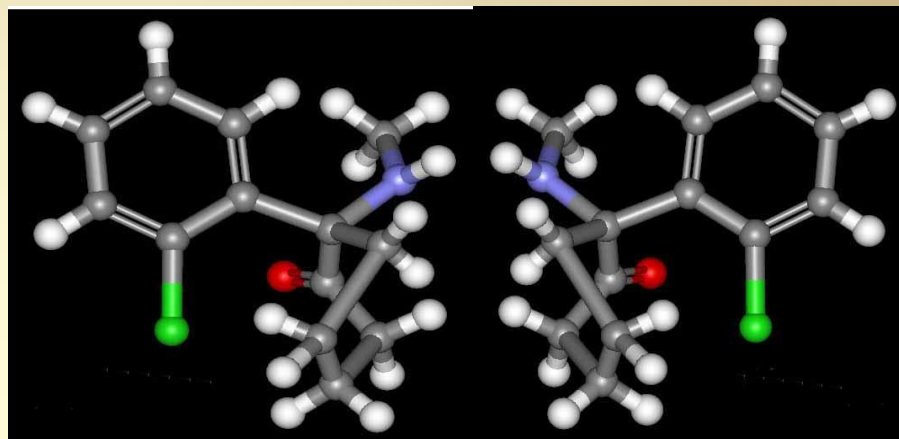
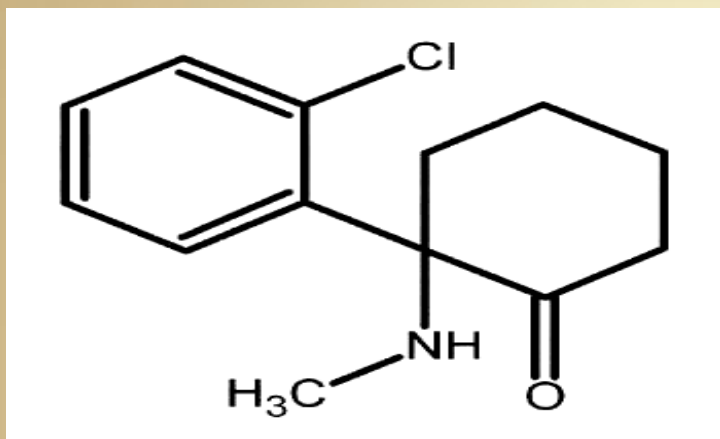
Elle est introduite en médecine vétérinaire dès 1965.

À partir de 1965, elle est utilisée pour les anesthésies brèves. Le professeur Edward Domino la décrit alors comme *anesthésiant dissociatif*.

Elle fut utilisée pour la première fois par les soldats américains durant la guerre du ViêtNam, mais on en évita rapidement l'emploi en raison de ses effets secondaires : elle provoque des sensations proches d'une expérience de mort imminente.

- Interagit avec plusieurs récepteurs
 - NMDA (blocage non compétitif) : Hypocampe et cortex pré-frontal et corne postérieure moëlle
 - opiacés (kappa)
 - muscarinique
 - monoaminergique

Différents visages



Kéta,
Ket,
K,
Spécial K,
Poudre
d'ange
Ketty,
Kit kat
Vitamine K



Arsenal thérapeutique

Première
ligne

Gabapentin-
Prégabalin

Opioïdes

Options et
deuxième
ligne

Topiramate

Carbamazépine

Lamotrigine

Keppra

Δ9-THC

D'autres
options

Antagonistes R-NMDA

Agonistes GABA

Chirurgie, Blocs, Neuro-stimulateurs

ASSOCIATION
MÉDICAMENTEUSE

Voie
Topique

Tramadol

Tricycliques
(antidépresseurs)

Citalopram

Paroxétine

Bupropion

Venlafaxine

Corticostéroïdes

Antagonistes Canaux Na

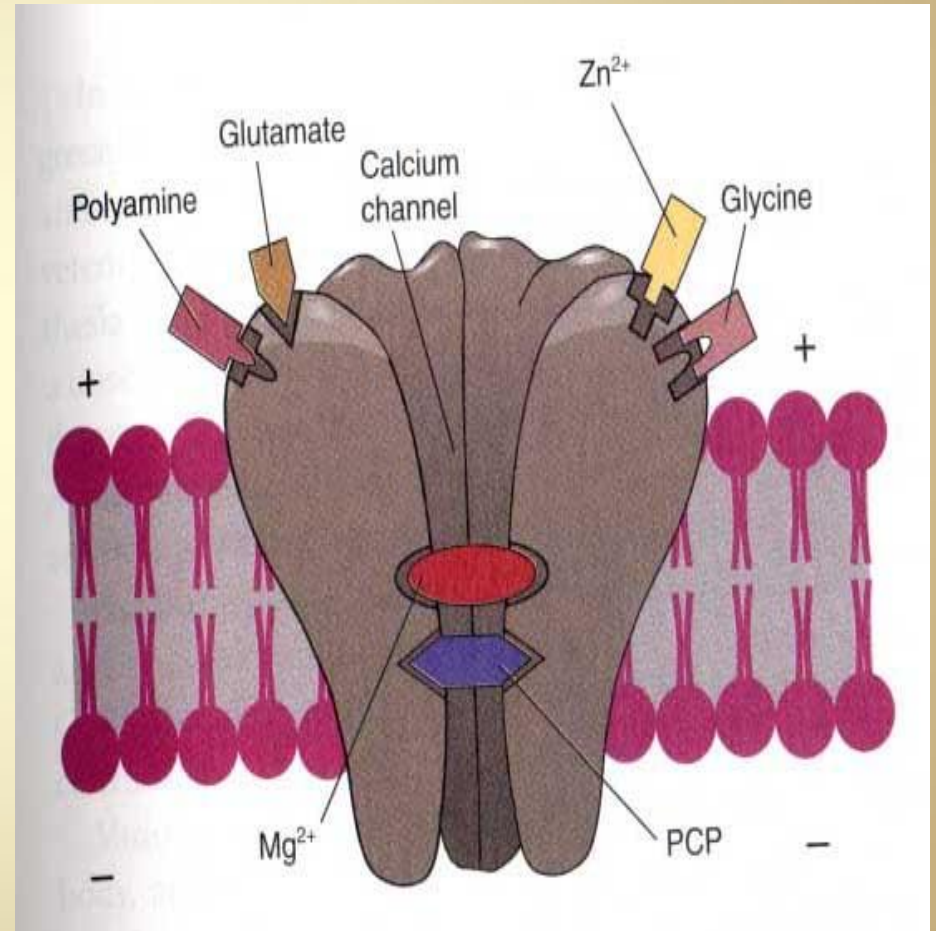
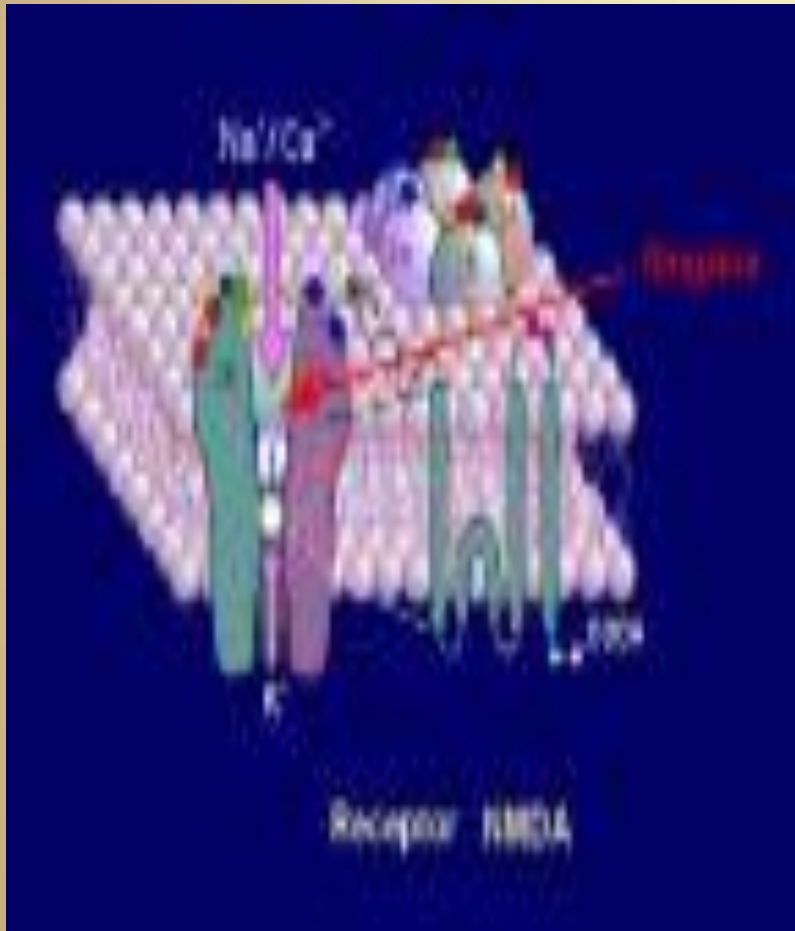
Antagonistes canaux Ca
neuraux intra-thécaux

Antagonistes des ^R NMDA

- Méthadone
- Ketamine 
- Mémantine
- Amantadine
- Sulphate de Mg
- DM

Forme racémique avec deux isomères
Kétamine S+ est 4 fois plus puissante
que la Kétamine R-

Le R-NMDA



1. Les récepteurs NMDA surtout mis en jeu si stimulation répétitive à haute fréquence--> wind-up ou dans les états d 'hyperalgésie
2. Autres mécanismes d'action ne concernent pas l' effet anti-NMDA:
 - fixation sur les récepteurs morphiniques
 - effet stabilisant de membrane
 - effet monoaminergique
 - effet cholinergique
 - blocage des canaux calciques

La cinétique

Étape	Per Os	Per I.V.	Per cutanée (si on se fie à la voie IM)
Absorption	Biodisponibilité 10-20 %	Biodisponibilité de 100 %	Biodisponibilité ~ 90 %
Foie	2C9 2B6 3A4 ⇒ Nor-kétamine (2-5 fois plus concentrée que Kétamine)	Deuxième passage: Nor-kétamine < 2-3 fois que par voie orale	
Élimination	Rénale		
½ T	Nor-kétamine ~ 12 heures	Kétamine: ~ 2-3 heures	Kétamine: ~ 2.5 heures
Début d'action	0.5 heure		0.25 heure
Durée d'action	6-12 heures		0.75 heure

Principaux substrats d'intérêt dans le traitement de la douleur

	Inhibiteurs	Substrats de haute affinité	Substrats d'affinité intermédiaire	Substrats de faible affinité	Inducteurs
2C9	Delavirdine Sulfapyrazone Fluconazole Sulfaphénazole	Célécoxib Warfarine	Ibuprofin Naproxen Diclofénac Phénytoïne Tolbutamide	Glyburide Irbésartan Losartan	
2B6	Désipramine Paroxétine sertraline				
3A4	Clarithromycine Fluconazole Érythromycine Métronidazole Miconazole Kétoconazole Jus de pamplemousse Itraconazole Troléandomycine	Diltiazem Vérapamil Indinavir Saquinavir Ritonavir Nelfinavir	Néfazodone Sertraline Nifédipine Amlodipine Félodipine Atorvastatine Lovastatine Simvastatine	Méthadone Diazépam Alprazolam Pravastatine Clopidogrel Sildénafil	Carbamazépine Phénytoïne

Analgésique

Antidépresseur

Anticonvulsivant

IPP

Hypnotique

Antipsychotique

Hypoglycémique

Cardiovasculaire

Hypolipidémique

Un peu de littérature

Drôle de molécule

Étudiée dans un nombre considérable de meta-analyses, d'essais et de revues systématiques : officiellement un agent anesthésique dissociatif

Visage à deux faces

A) Petite dose : effet anti-hyperalgique, anti-allodynique, anti-tolérance aux opioïdes. Donc on y trouve une indication pour traiter les résistances aux opioïdes, et les douleurs pathologiques dans lesquelles une sensibilisation centrale est impliquée. Comme tel ne peut être considéré comme un analgésique.

On lui trouve des qualités analgésiques préventives (mais non pré-emptive)

B) Haute dose: effet analgésique efficace et sécuritaire

Kétamine

- Littérature :

- Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain, Lemieszek A. et Luczak J.,

Source : J of Pain and Symptom Management vol 28, issue 2 August 2004 pp 100-102

- Ketamine in cancer pain: an update

- Les métabolites de la kétamine joueraient un rôle analgésique en emploi à long terme et jouerait un rôle de wind-down du R-NMDA. En plus d'un rôle synergique lors de l'emploi avec opioïdes.

Source : Palliat. Med. 1996 Jul;10(3): 225-230 Mercadante S.

Effet additifs de la Kétamine et des opioïdes:

- L'association [Kétamine – Morphine] potentialise l'effet antinociceptif de la morphine et atténue les phénomènes de tolérance.
- Les bloqueurs NMDA préviennent et / ou retardent la tolérance morphinique

Shimoyama anesthesiology 96

Kétamine

- Kétamine à doses subanesthésiques :
- En douleur cancéreuse
 - Combiné avec opiacé (case reports) (é.c.) 1
 - ↓ intensité de la douleur
 - ↓ besoins en opiacés

Source : Mercadante

Une revue de la littérature

RÔLE DE LA KÉTAMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

E. VISSERA, S.A. SCHUG, BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY 60 (2006) 341–348

La kétamine péri-opératoire:

en association avec une analgésie opioïde de base, soit en dose-bolus aussi petite que ~0.1 mg/kg, ou de façon parentérale lors de perfusion de 0.1– 0.2 mg/kg /H, a réduit les scores de douleur de moins de 1 cm (0- 10) sur EVA ad 48 H post chirurgie ;

Cette association a retardé la première demande analgésique de 16 minutes;

La quantité totale d'opioïde est diminuée de 30% ainsi que nausées et vomissements

Ces résultats sont statistiquement mais non cliniquement significatifs

Des études randomisées et contrôlées dans des situations spécifiques montrent une amélioration de la réadaptation avec des petites doses de Kétamine lors de chirurgies du genou;

S-Kétamine diminue la douleur et la quantité d'analgésie requise après des chirurgies abdominales mais est sans effet en ORL pédiatrique ou urologie pédiatrique; .

Une perfusion percutanée de petites doses de kétamine donne une meilleure analgésie, une fonction respiratoire améliorée, moins de sédation, de nausée et vomissement que des injections de morphine sous cutanée dans les traitements de douleur aiguë post-traumatique.

DOULEUR AIGUË POST-OP MAL CONTRÔLÉE

ANALGÉSIE PRÉVENTIVE OU ANALGÉSIE PRÉ-EMPTIVE

De petites doses, comme analgésie de sauvetage en post-opératoire pour des douleurs répondant peu aux opioïdes ont réduit les besoins en opioïdes et ont réduit les demandes dans les cas d'hyperalgésie lors de l'emploi de Remifentanyl en perfusion après une laparotomie.

La ketamine péri-opératoire a des vertus préventives (lorsque l'effet analgésique dure plus longtemps que la durée attendue) mais non pré-emptive (lorsque une analgésie donnée en pré-opératoire est plus efficace que le même traitement donné en post-op durant une phase aiguë post-op).

L'effet préventif analgésique de kétamine peut réduire l'incidence de douleur chronique post chirurgicale après une laparotomie, mastectomie et thoracotomie, mais non pas après une prostatectomie radicale ou un remplacement total du genou. Après une amputation l'incidence des douleurs fantômes fut réduite aussi mais sans confirmation statistique.

EN SITUATION DE DÉPANNAGE

[Ketamine-midazolam] fut plus efficace et a eu moins d'effets indésirables que [fentanyl-midazolam] ou [fentanyl-propofol] lors de réduction d'une fracture de hanche. L' ACP utilisant ketamine (10 mg) et midazolam (0.5 mg) per bolus avec 3–5 min, est une façon sécuritaire de soulager la douleur (SA Schug, personal communication).

EFFETS INDÉSIRABLES DURANT L'ADMINISTRATION D'OPIOÏDES SYSTÉMIQUES

Dans les méta-analyses, l'incidence d'effets adverses reliés avec l'emploi de kétamine (psycho-cognitifs, sédation, détresse, depression) lors de combinaison avec opioïdes est très bas, et ne diffère pas des contrôles traités avec opioïdes seuls.

L'incidence globale des effets secondaires impliquant le SNC lors d'emploi de petites doses de kétamine est de 10%.

Hallucinations: 7.4% (number-needed-to-harm [NNH] = 27).

L' emploi de Ketamine est associée avec des rêves plaisants:18.3% (number-needed-to-treat [NNT] = 12),

Cauchemards: 4% (NNH = 62),

Troubles visuels: 6.2% (NNH = 28)

Kétamine et effets psycho-cognitifs = dose-dépendants et peu fréquents avec des perfusions de 2.5 µg/kg/ min ou autour de 200–300 mg/24 heures .

SUBLINGUALE ET ORALE

Au bout de trois semaines de traitement pour douleur neuropathique.

La kétamine sub-linguale (25 mg) fut efficace pour des douleurs de pointe réfractaires à des entredoses de Morphine pour des patients recevant de l'analgésie intrathécale en douleur cancéreuse.

La kétamine Orale combinée à la Nitroglycérine transdermique diminue la consommation opioïde et les effets secondaires, mais n'avait pas d'effet sur les scores de douleur de patient avec douleurs cancéreuses recevant un opioïde. 78 % (7/9) utilisant de la kétamine oralement ont été améliorés dans des cas de douleur neuropathique cancéreuses

PREMIÈRE CONCLUSION

En situation peri-opératoire de petites doses systémiques de Kétamine ont des effets analgésiques insignifiants ainsi que des effets peu importants sur la diminution d'opioïdes et n'est par conséquent pas indiqué d'emploi routinier.

Son rôle majeur est anti-hyperalgésique et anti-allodynique, de même que pour prévenir la tolérance lors de l'emploi d'opioïdes.

Kétamine et douleur cancéreuse

Bien que la kétamine fasse partie de la liste des drogues essentielles de l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses réfractaires, une revue de Cochrane dit:

“ les bénéfices et fardeaux de l'ajout de la kétamine aux analgésiques puissants opioïdes ne sont pas encore établis “ par manque d'études adéquates randomisées et contrôlées

Le concept d'administration de doses sub-anesthésiques de kétamine dans le but d'améliorer les douleurs cancéreuses opioïdo-tolérantes, est appelée “Burst (par à coup) kétamine therapie” Deux petites études randomisées, contrôlées utilisant la voie IV et IT, en plus de petites études et de cases reports suggèrent que la kétamine améliore l'analgésie opioïdes en douleur réfractaire cancéreuse au prix d'effets secondaires . La perfusion de kétamine diminue les scores de douleur et le besoin en opioïdes dans 66% des cas de douleur réfractaire

« BURST » INTRA-VEINEUX EN DOULEUR CANCÉREUSE

Une étude ouverte de l'emploi d'un "BURST" I.V. (kétamine 100-500 mg/24 H X 3-5- jours) rapportait une amélioration en douleur cancéreuse; cette amélioration durait jusqu'à 8 semaines chez 61.5 % des patients dont la douleur était réfractaire à la morphine; les douleurs tant somatiques que neuropathiques répondaient.

Dans un autre groupe subséquent de 43 patients, il y a eu un taux de réponse positive à 51 % avec une bonne réponse pour les douleurs causées par une mucosite , les métastases osseuses et douleurs neuropathiques.

EFFETS PSYCHO- COGNITIFS

Les effets psycho-cognitifs désagréables sont doses dépendantes et surviennent dans 30.1% des cas.

Particulièrement le sentiment d'être défoncé, des étourdissement, ou hallucinations. Un case report décrit l'apparition d'une hyperalgésie corporelle totale et une allodynie après une cessation brusque de la perfusion de kétamine au bout de trois semaines.

Kétamine et douleur chronique non cancéreuse

La logique de l'emploi ne fait aucun doute mais les chiffres manquent quant à la performance sur du long terme

Hocking et Cousins, Anesth Anal 2003;97(6) dans une revue systématique: « Ketamine peut être employée plus efficacement si situation allodynique, hyperalgique ou hyperpathique »

En douleur viscérale:

Analgésie sur des modèles expérimentaux humains de douleurs mécaniques œsophagiennes ou coliques et pancréatiques, états de status angineux réfractaires aux autres traitements

SITUATION DE DOULEUR NEUROPATHIQUE PÉRIPHÉRIQUE OU CENTRALE

Dans une série de 21 patients sur kétamine per os:

38.1%: non réponse ou réponse équivoque

42.8%: cessation pour effets indésirables

14.3%: amélioration et emploi pour 1 an sans mauvais effet

Autre série: IV

Amélioration lors atteinte médullaire traumatique, SEP, Guillain-Barré, SDRC, douleur fantôme, douleur ischémique. Même en fibromyalgie ??

Autres indications testées: IN

Bonne réponse en aura migraineux et en migraine

Usage chronique et continu de la kétamine

Problèmes lors d'un emploi chronique de kétamine :

Absence d'étude avec beaucoup de patients lors d'emploi par voie per orale ou sub linguale.

Variation inter individuelle importante (répondeurs vs non répondeurs)

Y a-t-il de la tolérance ou dépendance? Ni l'un ni l'autre n'est encore sûr bien que des cas d'abuseurs ont été rapportés.

Plus grand enjeu:

Fréquence (50%) des effets indésirables que sont:

la sédation

Étourdissements

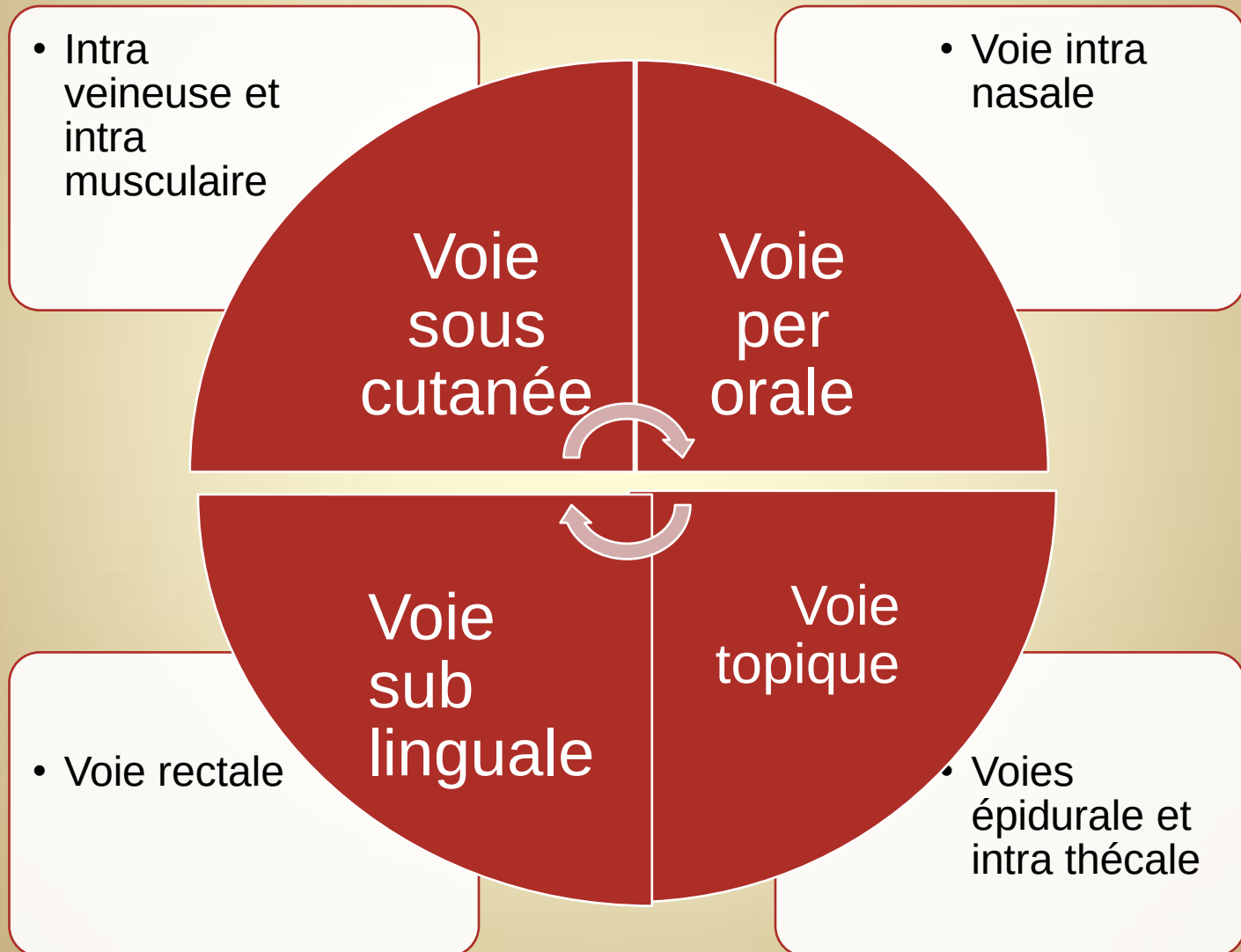
Hallucinations

Les effets à long terme sur la cognition et la mémoire:

Études en toxicomanie montrent une up-régulation du système dopaminergique D1 préfrontal impliqué de façon critique dans le jugement et la mémoire

Les effets psychotropiques incluent: flottement, dissociation, expériences de mort imminente, distortion du temps et espace, hallucination

Les voies d'administration sont multiples



Doit-on faire une dose test?

Kétamine

- Littérature :

- Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine
 - Une recherche dans la littérature serait en faveur d'une valeur équianalgésique de la voie per orale vs la voie parentérale de l'ordre de 30-40%. Les syndromes douloureux neuropathiques sont demeurés contrôlés avec des doses orales moindres de 30% des doses précédentes parentérales

Source : J Pain Symptom Manage. 2002 Feb;23(2): 165-170, Fitgibbon EJ, Hall P

Kétamine

- Posologie :

- Dose de départ faible: 30 – 60 mg/jour par voie orale ou s.c. Augmenter graduellement ad efficacité ou effets secondaires.
- Dose habituelle 120 – 480 mg/jour.
- Si le contexte le permet (hospitalisation)
- Débuter à la dose 0,05 mg/ kg/ heure s.c. en perfusion continue ou aux 4 hr. À augmenter de 0.025 mg/kg/hre q 24 hres
- Durée de la thérapie ?
- Goût de la solution injectable ...

Source : Friedman

Kétamine

- Kétamine à doses subanesthésiques¹: 70 kg
- bolus : 14 µcg/kg à 1000 µcg/kg (1-70 mg)
- perfusion : 1,0 - 14,0 µcg/kg/min (4-56 mg/hr)
(100-1300 mg/24 hr)
- En pré et post-opératoire (*preemptive*) (é.c.)
 - ↓ besoins en opiacés et/ou
 - ↓ intensité de la douleur
 - ↓ douleur résiduelle ad 6 mois post op ²

Sources : ¹ Schmid 1999, ² De Kock 2001

Kétamine et la douleur de pointe

- Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patient with chronic pain:
randomisée, double insu, contre placebo, crossover
 - Produit: hydrochloride de kétamine à 10% avec 0.002% de chlorure de benzalkonium avec pompe nasale donnant 0.1 ml de spray. Chaque vaporisation relâchant 10 mg de kétamine à raison de 1-5 vaporisation par douleur de pointe
 - Effet en 10 minutes, satisfaction chez 90% patients

Source : Daniel B. Carr, Daniel Brookoff et al., Pain 108 nu 1-2 march 2004; pp 17-27

Kétamine en association s.c.

- Ex: Nacl 0.9% 100cc avec Dilaudid 25 mg, kétamine 50 mg, ativan 4 mg ou Versed 25 mg
- Le tout : 4.4 cc/hre avec pompe en s.c.

La voie cutanée

Crème de Xylocaïne à 10% et de Kétamine à 1-2%
Appliquer qid

Douleur post herpétique

Névrome d'amputation

SDRC

Agirait en bloquant des canaux sodiques
périphériques et les R-NMDA

Problèmes des muqueuses

Mucosites:

ORL: carcinome lingual, RÖRx

Stratégie:

kétamine liquide 20 mg dans 5ml de salive artificielle (Moi-Stir); rince-bouche et cracher

Aucun consensus

Okon Thomas. Pain Physician May 2007; 10: 493-500

A) Protocole intermittent typique:

1. 0.25 – 0.50 mg/kg tid P.O. ou S.C.
Ou
2. 0.8 mg/kg/jr en doses divisées P.O., S.C.

B) Protocole par perfusion continue I.V. ou S.C. sans égard au poids

1. 100 mg/jr
ou
2. Bolus de 0.5 mg/kg en 30 minutes suivi d'une perfusion débutant à 2 mg/hre et titrée ad effet (Prommer)
ou
3. Escalade de bolus débutant avec 0.1 mg/kg I.V., ou 0.5 mg/kg S.C., doubler la dose q 15 minutes pour I.V. ou q 30-45 minutes pour S.C. ad amélioration de la douleur, puis continuer avec une perfusion avec la dose déterminée par cet essai (Fine)

c) Protocole pour douleur rebelle:

Perfusion I.V

100mg/24 h, première journée.

300 mg/24 h, deuxième journée

500 mg/24 h troisième journée

Cesser après 5 jours si insuccès

ou

titrer ad 700 mg/24 h

Jackson et al, Good et al

La prévention des effets psycho-cognitifs

Benzodiazépines:

Tableau comparatif p.o.:

Clonazépam: 0.25 mg

Alprazolam: 0.5 mg

Lorazépam : 1 mg

Oxazépam : 15 mg

Témazépam: 10 mg

Versed s/c

La conclusion

Premièrement un rôle en douleur pour lesquelles sont mises en évidences des allodynies et pour prévenir la tolérance et l' hyperalgésies aux opioïdes lors de douleurs neuropathiques sévères, ischémiques ou viscérales intractables.

Trouve une utilité en situation aiguë et peri-opératoire mais non en préemption

**Quelles sont vos
expériences ??**