

Kétamine et douleur : L'universelle panacée ou le geai paré des plumes du paon ?

Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (31), Dr Virginie PIANO, Draguignan (83)

Un récent article (*Regional Anesthesia and Pain Medicine* juillet 2018) [2] repose le problème de l'efficacité antalgique de la kétamine à l'aune de l'EBM (*Evidence Based Medicine*).

Depuis sa synthèse par Calvin Stevens pour les laboratoires Parke-Davis en 1962, ce produit décrit comme un anesthésique « dissociatif » (*E. Domino* 1969) est commercialisé en médecine vétérinaire et humaine (1966).

Largement utilisée en médecine de guerre (Vietnam), préfiguration de son indication en médecine de catastrophe, la kétamine révèle rapidement ses effets secondaires psychodysléptiques recherchés dans l'usage toxicomaniaque des années « Peace and Love ».

Une enquête écossaise de 2011 la classait en dixième position (*sur 19 substances*) pour le préjudice personnel et en neuvième position pour le préjudice sociétal, avant les amphétamines, la méthadone, le LSD et l'Ecstasy.

Malgré la sélection de ses indications anesthésiques, elle est mise à l'écart et classée au tableau des stupéfiants en raison de son usage détourné à des fins récréatives et addictives (*Avril 2017*) [1].

Le regain d'intérêt actuel s'explique par son usage en douleur aiguë et chronique à des doses infra-anesthésiques longtemps utilisées pour l'analgésie de surface (*incision d'abcès, pansements de brûlés*).

Que peut-on en dire à ce jour ?

Kétamine et récepteurs

Selon le type de douleur, le mécanisme d'action est différent.

En douleur chronique, la kétamine est présumée renverser la sensibilisation centrale et améliorer l'action des contrôles inhibiteurs descendants.

En douleur aiguë, la kétamine est antagoniste du récepteur NMDA avec une action concomitante sur les récepteur μ , GABA, muscariniques et monoaminergiques entre autres, l'effet sur le récepteur NMDA étant le mieux connu.

Enfin, citons l'activation du récepteur mTor responsable de la synaptogénèse des neurones pyramidaux du cortex préfrontal. Nous y reviendrons.

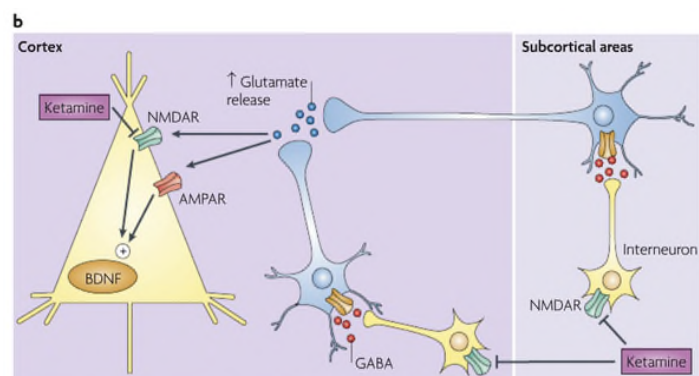


Figure 1 | Activation of the prefrontal network and glutamate release by psychedelics. a | The

Kétamine et douleur aiguë

Regional Anesthesia and Pain Medicine met d'emblée en lumière la difficulté de l'étude à savoir le manque d'homogénéité dans les échantillons de patients, la variabilité des posologies et la multiplicité des protocoles.

En dépit du balayage large des références (*Cochrane database, MEDLINE, EMBASE, Google scholar et l'examen de toutes les sources bibliographiques citées dans les articles*) d'une part, des nombreux

mots-clés et protocoles sollicités d'autre part, il apparaît difficile d'émettre des recommandations de grade élevé pour chaque question posée à propos de l'utilisation de la kétamine en douleur aiguë.

REGIONAL ANESTHESIA AND ACUTE PAIN

SPECIAL ARTICLE

OPEN

Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists

Eric S. Schwenk, MD,* Eugene R. Viscusi, MD,* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Anuj Bhatia, MD, MBBS,** Fred N. Davis, MD,††
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD§§

1. Quels patients seraient (« *should be, may be...* ») éligibles à la kétamine en douleur aiguë ?

Les patients devant subir une chirurgie douloureuse (grade B, niveau modéré), les patients consommateurs d'opioïdes (thérapeutique ou récréative) en vue d'une chirurgie (grade B, niveau faible), les patients drépanocytaires pendant ou hors des crises (grade C, niveau faible) enfin les patients affectés d'une apnée du sommeil pour limiter la consommation d'opioïdes péri opératoires (grade C, niveau faible) représentent les indications les plus pertinentes.

2. A quelle posologie peut-on administrer la kétamine à dose infra anesthésique dans ces indications ?

Les doses maximales de 0,35 mg/kg en bolus et de 1 mg/kg/h hors de tout monitoring sont préconisées (grade C, niveau modéré). Soulignons la modestie de ces recommandations en regard des standards jusqu'ici établis.

3. Qu'en est-il de la Kétamine en analgésie multimodale péri opératoire ?

Là encore, aux doses précitées, la kétamine peut être administrée avec les opioïdes (grade B niveau modéré) comme cela se pratique couramment.

4. Quelles sont les contre-indications à la Kétamine en douleur aiguë et en quoi diffèrent-elles de celles de la douleur chronique ?

La kétamine devrait être (« *should be* ») évitée en cas de pathologie cardio vasculaire non contrôlée, de grossesse et de pathologie psychotique (grade B, niveau modéré), d'insuffisance hépatique, d'hypertension intra crânienne ou intra oculaire (grade C, niveau faible). On retrouve les réserves connues vis-à-vis de l'utilisation prolongée de la kétamine.

5. De quelle preuve dispose-t-on pour l'utilisation par voie non parentérale (intra nasale ou orale) ?

La voie intra nasale peut être utile lors des difficultés d'accès veineux ou chez les enfants avec l'obtention d'une amnésie dont la part exacte dans l'effet analgésique décrit reste à déterminer (grade C, niveau faible). Quant à la voie orale, au vu de la biodisponibilité et des publications, les résultats relèvent de l'anecdote (grade C, niveau faible).

6. Et l'administration par PCA ?

En antalgique unique, il y a peu de certitude (grade C, niveau faible), et un peu plus en association avec un opioïde (grade B, niveau modéré) [4].

Kétamine et douleur chronique

Utilisée hors AMM en douleur depuis plus de 15 ans, prescrite à toutes sortes de patients douloureux (*fibromyalgie, algodystrophie, diabète, douleurs fantômes, séquelles post zostériennes, cancer, j'en passe et des meilleures*), à tous types de douleurs chroniques (*nociceptive, neuropathique, mixte*) autorisée en phase palliative pour les douleurs rebelles en complément d'un traitement opioïde insuffisant (AFSSAPS 2010) [10], administrée par toutes les voies possibles (*orales, IV, SC, IM*) voire imaginables (*intrathécale en dépit de la neurotoxicité de son solvant...*), de manière ponctuelle ou répétée, continue ou épisodique, en hospitalisation ou à domicile, avec ou sans monitoring, sans parler des doses utilisées qui semblent varier avec le patient, le moment, le thérapeute, les associations médicamenteuses, la kétamine antalgique permet de comprendre la difficulté d'isoler sinon un mode de prescription standardisé, tout au moins des tendances communes.

En fait, il semble exister, au vu de la littérature hétérogène, à la méthodologie insuffisante et au suivi étiqué, autant de protocoles que de thérapeutes, voire de patients.....

La SFETD a tenté de pallier à cet état de fait en émettant des recommandations qui ont le mérite de proposer un peu de rigueur dans les indications et l'utilisation en douleur chronique à savoir :

Réserver la kétamine aux douleurs réfractaires sévères et aux douleurs rebelles en situation palliative après échec des traitements recommandés (Recommandation 25)

Administration dans le cadre hospitalier après information complète du patient, bilan clinique tracé, avis psychologique ou psychiatrique ECG et bilan hépatique en cas de trouble de l'une de ces fonctions (Recommandation 26)

Administration IV sur une ou plusieurs heures avec surveillance ECG à partir de 0,5mg/Kg/H et prémédication par benzodiazépine au-delà de 1,5mg/Kg/J avec surveillance adaptée (Recommandation 27)

Poursuite du traitement uniquement si l'amélioration du niveau douloureux et/ou de la qualité de vie dépasse les 30% avec réalisation d'un bilan hépatique régulier (Recommandation 28)

Quant aux niveaux de preuve actuellement admis, ils sont faibles [4, 10].

Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité

Ketamine and chronic pain: A narrative review of its efficacy and its adverse events

Gisèle Pickering^{a,b,c,*}, Véronique Morel^{a,b},
Joelle Micallef^{d,e}

La conclusion de la publication de Gisèle Pickering et al. « **Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité** » (61 articles, 14 revues internationales) parue dans *Thérapie* le 19 juin 2018 est sans appel, à tel point qu'elle mérite d'être citée in extenso :

« *Le niveau de preuve des essais portant sur l'efficacité de la kétamine chez le patient douloureux chronique reste à ce jour faible. La description de l'efficacité ainsi que des effets indésirables reste vague avec de larges variations méthodologiques et du mode d'administration de la kétamine.*

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. »

On ne saurait être plus explicite...

« Eppur si muove » (Galilée)

Et pourtant, des effets bénéfiques sur les phénomènes douloureux sont constatés lors de l'introduction de la kétamine chez ces patients jusqu'alors mal soulagés par les autres thérapeutiques.....

Que penser ?

La douleur mobilise l'individu tout entier.

Nous savons que son évaluation n'est en rien le reflet d'une mesure mathématique comme l'EVA ou l'EN dans la mesure où les phénomènes psycho affectifs (*pour n'évoquer que ceux-là*) interfèrent avec l'intensité délivrée par le stimulus douloureux et le ressenti du patient.

L'EBM qui est utilisée pour évaluer l'effet de la kétamine sur la douleur ne peut être, en dépit de son impartialité, la méthode de mesure incontestable pour l'effet d'un médicament sur un phénomène aussi complexe.

L'évaluation subjective sort du champ d'application des méthodes utilisées (*il existe certes des outils mais d'application limitée*) et la douleur est un phénomène subjectif, d'autant plus qu'elle est chronique et multidimensionnelle.

Le double aveugle est difficile voire impossible à réaliser en douleur et on peut se retrouver confronté au paradoxe de l'EBM du parachute... Le résultat contradictoire entre l'effet observé et les niveaux de recommandation apparaît alors de manière claire.

Il est évident que des études incontestables avec des indications précises, des protocoles standardisés et des échantillons cohérents sont indispensables.

D'autant qu'une indication inattendue se fait jour...

Kétamine et dépression

Les publications récentes (2014, 2017) de l'efficacité de la kétamine par voie IV ou nasale sur des cas de dépressions sévères [6] avec des succès spectaculaires à court terme relancent l'intérêt de la molécule pour les phénomènes dépressifs associés à la douleur chronique. D'autant plus que le mécanisme d'action diffère de celui des antidépresseurs habituels et peut expliquer l'efficacité de la kétamine sur les échecs de traitement.

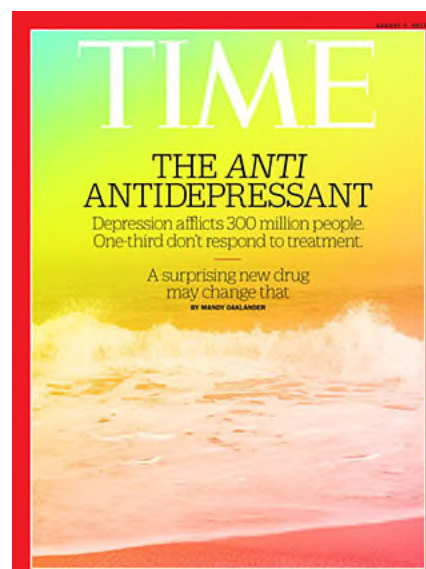
Toutefois, comme pour la douleur chronique, il convient de se montrer prudent du fait des effets secondaires indésirables.

Kétamine et effets indésirables

Les troubles psychodysleptiques, à type d'hallucinations, de décorporation (*out of body experience*), de sensation de mort imminente (5 à 30%), sensibles à l'administration de benzodiazépines sont bien connus après anesthésie à la kétamine.

Leur survenue est négligeable (*mais toujours possible*) dans l'utilisation en antalgie pour des posologies ne dépassant pas 0,15mg/kg/h.

Les usagers récréatifs présentent des troubles cognitifs comportementaux, mnésiques avec perte d'identité et de contact avec le réel, sensation décrite sous le nom de « K-Hole » qui peut mener, en cas de doses importantes au coma et au décès par dépression respiratoire.



Les autres effets indésirables en dehors des phénomènes addictifs sont rapportés pour des utilisations hors AMM.

- Troubles hépatiques par action sur la musculature lisse des voies biliaires allant de la simple cholestase à l'atteinte sévère voire mortelle (patients brûlés) pouvant imposer une transplantation hépatique dont plus de 50% des cas observés entrent dans le cadre des traitements de douleur chronique.
- Troubles urinaires avec atteinte du tractus de mécanisme probablement similaire aux troubles hépatiques lors d'exposition prolongée au produit.
- Troubles cardio-vasculaires (Tension artérielle, rythme cardiaque) pouvant aller jusqu'à l'arrêt circulatoire.
- Troubles neurologiques avec céphalées, convulsions, troubles de la conscience
- Troubles psychiatriques avec essentiellement des syndromes de sevrage.

Au total, quid de la Kétamine en douleur ?

En ce qui concerne la douleur aiguë, il semble y avoir peu de place pour le doute quant à son efficacité en dépit du manque de preuve indiscutable.

Le problème se pose de manière plus importante en douleur chronique du fait, d'une part de la faiblesse des preuves EBM et du caractère subjectif de nombreuses publications, même si, nous l'avons souligné, l'EBM peut difficilement s'appliquer pour « la maladie douloureuse chronique ».

Aussi, gardons-nous de « jeter le bébé avec l'eau du bain »...

En effet, les constatations factuelles des cliniciens et des patients devant l'amélioration clinique lors d'utilisation de la kétamine doivent faire réfléchir.

Si le problème est relativement simple en douleur cancéreuse (*encore qu'avec les survies de plus en plus longues des patients jusqu'alors condamnés à brève échéance...*), la prescription en douleur non cancéreuse expose à la survenue de complications pouvant mettre en jeu la santé voire la vie du patient, nonobstant le risque addictif.

De plus quelle est la place de « l'effet plaisir » dans le traitement de la douleur au long cours ?

Enfin, on ne peut s'empêcher de penser que l'opiophobie ambiante, tout droit importée de l'Amérique du Nord frappée de plein fouet par une épidémie d'addiction et d'overdoses aux opioïdes analgésiques, concoure à un regain de sympathie pour les traitements antalgiques non opioïdes.

Récemment, un éditorial du site Medscape titrait : « **Nonopioid Approaches to Pain : The hunt is on !** » (*Prise en charge sans opioïdes de la douleur : la chasse est ouverte !*). Cela en dit assez sur le sentiment actuel qui règne outre-Atlantique. Or, comme nous ne cessons de le rappeler, l'Europe et plus particulièrement la France, ne sont pas, et de loin, touchées par un phénomène d'une telle nature ou ampleur.

La kétamine sur la liste des stupéfiants

(Medisite)

L'ANSM rappelle qu'une augmentation du nombre d'abus a été recueillie par le réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) depuis 2002. Le Centre Régional de Pharmacovigilance rappelle qu'un "trafic international a été mis en évidence".

Depuis 2014, dix cas d'atteintes hépatiques graves ont été déclarées, dont quatre qui ont conduit à une transplantation hépatique.

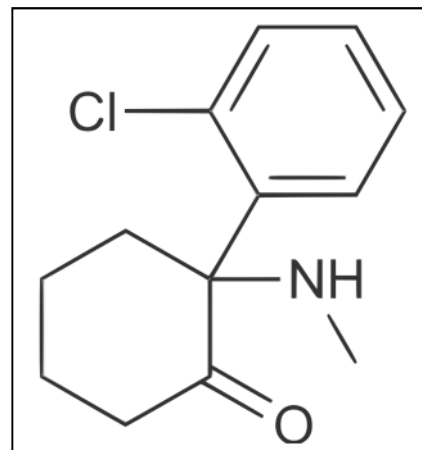
Selon l'ANSM, il s'agit d'atteintes cholestatiques de type cholangite qui peuvent être liées à l'administration de kétamine de façon prolongée et répétée (entre 1 et 5 mois de traitement continu) ainsi qu'à des posologies élevées, "dans la prise en charge de douleurs rebelles (dépassant 100 mg/jen continu sur plusieurs jours) et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés".

L'ANSM rappelle que son usage dans la prise en charge des douleurs rebelles et de certains soins douloureux a fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques en 2010 par l' Afssaps

Si la kétamine doit entrer dans la pratique, elle ne doit pas se faire au détriment d'une utilisation raisonnée des opioïdes, mais en apportant une solution thérapeutique complémentaire ou alternative, tout aussi raisonnée. Surtout pas en raison d'un sentiment d'opiophobie, exacerbé par les médias et intervenants de tous poils qui, lorsqu'on leur tend un micro, alimentent les peurs (*que fabriquent les journalistes*) et nourrissent le buzz médiatique, comme on a pu le voir ces dernières semaines.

La kétamine n'a sans doute pas fini de nous surprendre, mais dans l'immédiat et, au vu des effets indésirables et des risques addictifs, il convient, en attendant de futures études, de peser la balance bénéfice-risque de sa prescription.

« *Primum non nocere* »



Bibliographie

1. Comité technique de pharmacovigilance : Séance du 14 XI 2017
2. Consensus guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusion for Acute Pain Management From the American Society of regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine and the American Society of Anesthesiologists. *Regional anesthesia and Pain Medicine* 2018; 43 juillet 2018
3. Kétamine Georges MION 2ème édition 2012 Ed. Arnette
4. Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. G. Fond and al. *Psychopharmacology* 2014 231: 3663-3676
5. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Bell, Eccleston, Kalso. *Cochrane library* 2017
6. Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisation prolongée et/ou à doses élevées. ANSM 20 VI 2017
7. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *The Lancet psychiatry* 5 IV 2017
8. La médecine fondée sur les preuves : un outil de contrôle des soins de santé ? Application au traitement de la douleur. A. BERQUIN *Douleur et Analgésie* (2007) 2 : 64-72
9. L'usage de la kétamine en France 2012-2013 : observatoire français des drogues et des toxicomanies. Note du 10 VI 2014
10. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. Collins and al. *Pain medicine* 2010; 11: 1726-1742
11. Utilisation hors-AMM de la kétamine : Recommandations de bonnes pratiques dans le cadre de douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte. AFSAPS 2010
12. https://www.medscape.com/viewarticle/903359?src=wnl_edit_tpal&uac=231461ER&impID=1768484&faf=1