

## La kétamine dans le soulagement des douleurs

Anne-Marie Huot

Mots-clés : kétamine, douleur, NMDA

### Mise en contexte

Les douleurs neuropathiques sont souvent difficiles à soulager et l'usage d'un opioïde, associé ou non à un co-analgésique, n'est pas toujours suffisant pour bien les contrôler. Dans un contexte de cancer ou de soins palliatifs, toute douleur devient extrêmement importante à soulager. C'est pourquoi il faut savoir employer judicieusement les molécules adjuvantes. La kétamine en est un exemple : elle est de plus en plus utilisée, mais il n'y a pas beaucoup de documentation pour guider notre pratique. Cet article vise à répondre à la question « Quelle est la place de la kétamine dans le soulagement des douleurs et comment l'utiliser ? ».

### Introduction

Il est maintenant établi que les douleurs neuropathiques, qui sont souvent réfractaires, impliquent les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), situés dans le système nerveux central. À cause d'une stimulation répétée des fibres C et d'une douleur mal soulagée, ce récepteur entraîne une sensibilisation centrale, une augmentation et une amplification de la perception de la douleur, ce qu'on appelle *wind-up*. Le patient aura alors une réponse douloureuse démesurée lors des stimulations suivantes des fibres C<sup>1,2</sup>.

### Kétamine

La kétamine est principalement connue comme anesthésique. Cependant, depuis le début des années 1990, elle est aussi utilisée à des doses sub-anesthésiques pour son action analgésique<sup>3,5</sup>. Son mécanisme d'action implique divers récepteurs, mais c'est surtout son effet antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA qui est mis à profit<sup>4</sup>.

### Indications

Les indications de la kétamine pour combattre la douleur ne sont pas établies officiellement. La substance a été étudiée lors d'échecs aux opioïdes, lors d'hyperalgie ou de douleur neuropathique associée à de l'allodynie et lors d'une tolérance aux opioïdes se manifestant par une augmentation rapide des doses<sup>6</sup>. Elle a également été évaluée lors de douleurs liées aux changements de pansements, aux soins d'hygiène et infirmiers, lors de douleurs modérées à importantes malgré une augmentation ou une rotation d'opioïdes et lors de douleurs chroniques causées par des mécanismes inflammatoires et ischémiques<sup>2,6,7</sup>.

### Voie d'administration

Seules les voies d'administration intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM) sont inscrites dans la monographie, mais plusieurs autres voies d'administration ont été étudiées : sous-cutanée (SC), per os (PO), sublinguale, intranasale, topique, transdermique, intrarectale, épidurale et intrathécale<sup>7</sup>. La perfusion sous-cutanée continue (PSSC) est habituellement privilégiée, car elle facilite l'administration et permet un soulagement continu, mais les voies orale et IV sont également utilisées<sup>2</sup>.

### Propriétés pharmacologiques

La kétamine a un début d'action rapide. Son effet maximal est atteint en 15 minutes lorsqu'il y a administration par la voie sous-cutanée et en 30 minutes par voie orale<sup>2,3</sup>. La durée d'action moyenne de la kétamine est de huit heures, mais elle peut varier de six à 12 heures lorsqu'elle est administrée par voie orale. Par la voie sous-cutanée, elle est de 30 à 40 minutes<sup>8</sup>.

### Posologie

Le régime posologique de la kétamine est plus ou moins bien défini. En PSSC, la dose de départ est souvent de 0,1 à 0,15 mg/kg/h. Cette dose totale quotidienne peut aussi être répartie en quatre à six doses lorsque la kétamine est administrée par la voie orale ou par la voie SC intermittente<sup>2,3,6</sup>. En PSSC, la solution peut être utilisée pure ou diluée. Le débit est ajusté selon l'efficacité et les effets indésirables. Pour la voie orale, la solution injectable est utilisée. Elle est diluée dans du jus d'orange ou du cola afin d'en masquer le goût amer<sup>9</sup>.

### Effets indésirables

Les prescripteurs hésitent souvent à utiliser la kétamine par crainte des effets indésirables, particulièrement des effets psychomimétiques. À doses sub-anesthésiques, les patients expérimentent rarement des hallucinations ou une sensation d'irréalité, de la sédation, de la confusion et

---

*Anne-Marie Huot, B. Pharm., est candidate à la maîtrise ès Sciences en pratique pharmaceutique, option établissement de santé au Centre hospitalier universitaire de Québec*

de l'hypersécrétion salivaire ou bronchique. Il est également possible d'éprouver de la douleur au site d'injection s'il y a induration; une rotation plus fréquente du site d'administration est alors requise<sup>7,10</sup>. Plusieurs études ont démontré que, lorsqu'elle est prise à faible dose, la kétamine produit rarement d'effets secondaires et que certains de ceux-ci peuvent être prévenus par une prophylaxie adéquate (benzodiazépine, halopéridol, anti-cholinergique), par l'augmentation progressive de la dose et la diminution des autres analgésiques<sup>2-4</sup>. L'usage de la kétamine serait donc sécuritaire.

### Coût

La kétamine est un co-analgésique au prix relativement abordable. Une PSSC à 0,1mg/kg/h, coûte environ dix dollars par jour à la pharmacie d'hôpital pour un patient de 60 kg. Cependant, elle n'est pas inscrite sur le formulaire de la Régie de l'assurance maladie du Québec.

### Conclusion

Plusieurs études et rapports de cas montrent une diminution importante des douleurs réfractaires avec l'usage de la kétamine, comme il est mentionné dans une revue systématique qualitative<sup>10</sup>. Cependant, la pratique actuelle ne peut pas s'appuyer sur une riche documentation et il reste de nombreuses interrogations quant aux indications, aux doses et aux voies d'administration à choisir lorsque l'on veut essayer la kétamine. Les effets indésirables sont aussi trop souvent une limite psychologique à son usage; l'expérience semble démontrer que la plupart de ceux-ci peuvent être prévenus par une simple prophylaxie et une diminution adéquate de l'analgésie si la kétamine est efficace.

La révision de cet article a été effectuée par Michèle Plante et Julie Fortier, pharmaciennes au Centre hospitalier universitaire de Québec.

Pour toute correspondance :

Julie Fortier

Centre d'information sur le médicament (CIM)

CHUQ, site CIM

2708, boul. Laurier

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : (418) 654-2200

Télécopieur : (418) 654-2201

Courriel : julie.fortier@chuq.qc.ca

### Références

1. Mercadante S. Ketamine in cancer pain: an update. *Palliat Med* 1996;10:225-30.
2. Fitzgibbon EJ and Viola R. Parenteral Ketamine as An Analgesic Adjuvant for Severe Pain: Development and Retrospective Audit of a Protocol for Palliative Care Unit. *J Palliat Med* 2005;8(1):49-57.
3. Mercadante S, Lodi F, Sapiro M, Calligara M, Serretta R. Long-Term Ketamine Subcutaneous Continuous Infusion in Neuropathic Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:564-8.
4. Fitzgibbon EJ, Schroder C, Viola R. Low Dose Ketamine as an Analgesic Adjuvant in Difficult Pain Syndromes: A Strategy for Conversion from Parenteral to Oral Ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:165-70.
5. Benitez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martin A. A Retrospective Comparison of the Dose Ratio Between Subcutaneous and Oral Ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:400-1.
6. Strohscheer I. La Kétamine orale pour traiter la douleur sévère du cancer. *J Eur Soins Pall* 2005;12:54-6.
7. Slatkin NE, Rhiner M. Ketamine in the Treatment of Refractory Cancer Pain: Case Report, Rationale, and Methodology. *J Support Oncol* 2003;1:287-93.
8. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br J Anaesth* 1981;53:805-9.
9. Lossignol D, Obiols-Portis M, Body JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 2005;13:188-93.
10. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as Adjuvant to Opioids for Cancer Pain. A Qualitative Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:867-75.