

Les douleurs réfractaires

Robert Thiffault
Département de
Pharmacie
CHUS Sherbrooke

Plan

- Les différentes douleurs
- Algorithmes de traitement
- La kétamine
 - Soins palliatifs
 - Douleur réfractaire
 - Douleur incidente/courte durée
 - Examen/pansement
 - Douleur chronique
 - Douleur post-op
- Conclusion

Douleurs réfractaires

- Définition
 - Douleur qui ne répond pas aux traitements de première intention...!!!
- Traitements de première intention
 - Littérature en soins palliatifs disponible mais plus ou moins présentée sous forme « EBM »...
 - Ces traitements varient beaucoup d'un milieu à l'autre...
 - Selon l'expertise disponible dans le milieu
 - Selon les moyens (de moins en moins vrai)
 - Ex: pompe ACP + perfusion continue si le patient utilisait un opiacé en pré-op

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

Michèle 66 ans Néo Poumon

- Admise depuis 2 semaines pour douleur et diminution de l'état général
 - Mx osseuses multiples
 - Masse qui comprime le plexus brachial
- Principal inconfort
 - Douleur mixte
 - Épaule et bras D sous forme d'engourdissements 6/10 avec fréquents pics de douleur à 8-9/10
 - Non soulagée par les ED
 - Douleur osseuse à différents sites 3-4/10
 - Soulagée par les ED

Michèle 66 ans (suite)

- Médication et traitements
 - Hydromoph Contin 24 mg bid
 - Dilaudid ED 4 mg prn
 - Naprosyn 500 mg bid
 - Décadron 8 mg tid
 - Pantoloc 40 mg die
 - Calcitonine 200 mg bid SC
 - Lyrica 225 mg bid (dose maximale tolérée)
 - Méthadone 5 mg tid
 - Radiothérapie dose maximale reçue

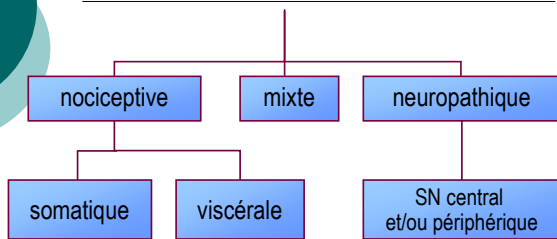
André 27 ans

- Histoire
 - Accident de chasse (Fx du fémur)
 - Lésion tissu nerveux
 - Pied tombant
- Analgésie post-op
 - Soulagement initial acceptable
 - Problématique après cessation ACP
 - Peu soulagé par analgésie conventionnelle
 - Pt incapable de débiter physiothérapie
 - Mobilisation même pour les AVQ difficile
 - Demande de consulte post-op JR # 7

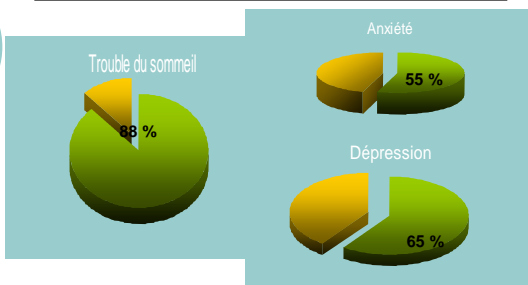
André 27 ans

- Histoire familiale
 - Jeune papa (garçon de 7 mois)
 - Famille habite à 1 heure du CHUS
 - Humeur laisse à désirer...
- Médication lors de la consulte
 - Héparine SC
 - Dilaudid 4 mg SC q 4 h + ED
 - Laxatifs
 - Lyrica 250 mg bid
 - Ativan 1 mg bid
 - Césamet 1 mg hs

Types de douleurs



Prévalence des symptômes associés à la douleur¹



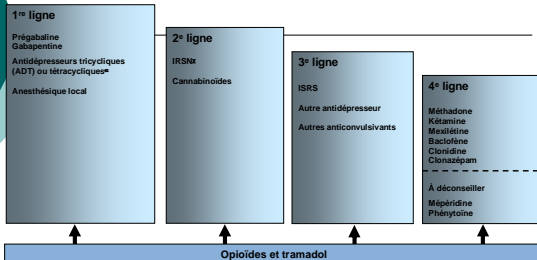
¹Adapté de Meyer-Rosberg et al. Eur J Pain 2001

Soulagement clinique...

- S'entendre sur des objectifs réalistes
 - Soins pall: le temps nous est compté...
- Soulager la douleur
 - La nuit
 - Au repos
 - Lors des activités quotidiennes
 - Lors des activités de loisirs
- Evaluer et réévaluer
 - Les effets analgésiques
 - Les effets secondaires...

Les douleurs neuropathiques (approche EBM)

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

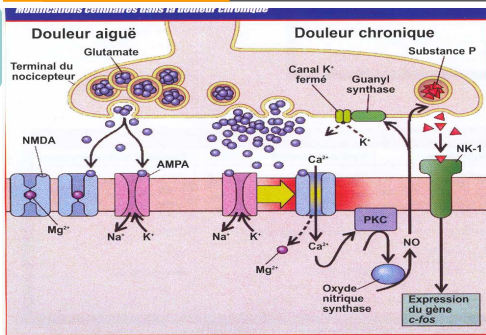


Pour les opioïdes et tramadol:
 Utiliser les courtes actions en 1^{er} ligne en association avec les autres agents de 1^{er} ligne en présence des situations suivantes :
 - soulagement rapide pendant la titration des agents de 1^{er} ligne (jusqu'à la posologie efficace);
 - épisodes d'exacerbation grave 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.

α, β, γ

Retour à la table des matières

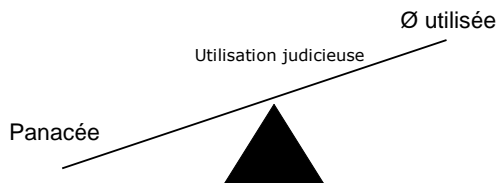
Le récepteur NMDA




Antagonistes du récepteur NMDA


- Méthadone
- Kétamine
- Dextrometorphan ???
- Amantadine (Symmetrel)
- Mémantine (Ébixa)

La kétamine en clinique






La kétamine



La littérature...

- Hocking and Cousins Anesth Analg 2003
 - 24 publications
 - 11 niveau 4; 2 niveau 3; 11 niveau 2
 - 493 patients
- Autres articles et consensus...
 - Kétamine non mentionnée sauf dans 1 article



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

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

	Voie orale	Voie I.V.	Voie I.M et voie SC* (*extrapolée de voie I.M.)
Absorption	Mauvaise absorption; 1 ^{er} passage hépatique important; biodisponibilité orale = 10-20%	Biodisponibilité = 100%	Biodisponibilité = environ 93%
Métabolisme	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	
Demi-vie	Norkétamine = 12h	Kétamine = 2-3h	Kétamine = environ 155 min
Début d'action	30minutes		15 minutes
Durée d'action	Variable : 6-12h Standard : 8h		30-40 minutes
Élimination	rénale		

Kétamine - pharmacocinétique

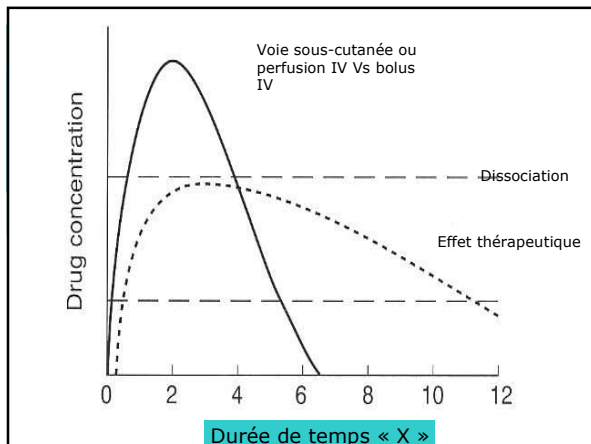
	Voie orale
Absorption	Mauvaise absorption; 1 ^{er} passage hépatique important; biodisponibilité orale = 10-20%
Métabolisme	Métabolisme hépatique qui produit un métabolite actif : norkétamine (concentration norkétamine = 2 X kétamine)
Demi-vie	Norkétamine = 12h
Début d'action	30minutes
Durée d'action	Variable : 6-12h Standard : 8h
Élimination	

Kétamine - pharmacocinétique

	Voie I.V.	Voie I.M et voie SC* (*extrapolée de voie I.M.)
Absorption	Biodisponibilité = 100%	Biodisponibilité = environ 93%
Métabolisme	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	
Demi-vie	Kétamine = 2-3h	Kétamine = environ 155 min
Début d'action	15 minutes	
Durée d'action	30-40 minutes	
Élimination		

Kétamine: équivalence

- Voie orale Vs SC
 - Rapport très contreversé
 - 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

- Dissociation: Perte sensorielle de la réalité
 - La tête est séparée du corps...
 - Hallucination visuelle + auditive
 - Notes de musique qui semblent « vivantes »
- Effets secondaires non présents
 - Effets cardiovasculaires
 - Hypersécrétion bronchiques

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...

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 selon la nécessité et augmenter ad 450 mg/jour
 - Métabolite avec longue demie-vie
 - Tenter l'administration tid sur le long terme
 - Tenter un sevrage très progressif au bout de quelques semaines
 - Fermeture du récepteur NMDA = réduction de la douleur et meilleure réponse analgésique de la thérapie plus conventionnelle

Pratique clinique...

- Kétamine posologie par voie orale
 - Solutions par voie orale
 - Non couvert par la RAMQ
 - 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 semaine à la fois)

Pratique clinique...

- Kétamine et opiacés...
 - Surdosage...~ opiacés ??? NON
 - Situations cliniques où le surdosage aux opiacés est déjà présent à l'ajout de la Kétamine
 - Ajout de la kétamine = diminution immédiate des opiacés pour certains milieux...
 - Ajout Kétamine = être prêt à diminuer les opiacés
 - Prévoyer 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 !!!!)

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 1...
 - Cessation brusque de la kétamine avec aucune manifestation de sevrage...sauf rebond de douleur...

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
 - Demander au pt s'il peut se mobiliser et si douleur ++ redonner 50% de la 1 ier dose sc
 - 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...

Situations urgentes

Soins palliatifs
Douleur aiguë/chronique
(post-op de qq jours/sem)

Pratique clinique...

- o Kétamine par voie SC ou IV (Urgence douleur)
 - o Pharmacocinétique semblable
 - o Voie SC plus accessible (CH longue durée)
 - o Pas de pompe/poteau....
 - o Dose administrée q4-6 heures
 - o Lorsque la dose est administrées et effets secondaires....
 - o Volume de l'injection acceptable (50 mg/ml)

Pratique clinique...

- o Kétamine par voie SC ou IV (Urgence douleur suite...)
- o Voie IV plus souple (bolus + perfusion)
- o Débuter avec un bolus
 - o 10-20 mg/50 NaCl 0.9% en 15-30 minutes
 - o Aucune réponse après 1er bolus ?
- o Débuter la perfusion après bolus
 - o 100 mg/100ml de NaCl 0.9% à 3 mg/heure (3 ml/heure) (250mg/250 ml NS si débit ↑)
 - o Dilution qui diminue les erreurs
 - o Réévaluer 4-6 h plus tard...redonner un autre bolus avant d'augmenter de nouveau la dose (6mg/heure)

Pratique clinique...

- o Kétamine par voie SC ou IV
- o Administration de Benzodiazépine (ou halopéridol ou) de routine car la posologie de la kétamine utilisée est élevée dès le départ
- o Soyez prêt à diminuer rapidement la posologie des opiacés
 - o Surdosage fréquent
 - o 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...

Alternatives...

- Marc
 - 42 ans LMA
 - Phase palliative très avancée
 - Nécessité d'agir rapidement
- Michèle
 - 66 ans Néo Poumon
 - Plusieurs alternatives
 - Facteur « temps » moins problématique...

Alternatives (suite)

- André
 - Kétamine par voie SC
 - Augmentation rapide ad 200 mg/jour
 - Diminution importante de la douleur
 - Dissociation
 - Diminution à 150 mg/jour
 - Reprise des mobilisations
 - Kétamine X 3 semaines puis diminution
 - Transfert dans sa région
 - Kétamine continuée ad 6 mois

