

Mémoire pour le Diplôme d'Etudes Spécialisées de Rhumatologie

---

Soutenu publiquement le 05/10/2018

---

Benoit Metayer

**Prise en charge de la fibromyalgie  
par des perfusions de kétamine :  
étude observationnelle**

B. Metayer, G. Cormier, Y-M.  
Pluchon, S. Varin, V. André, J.  
Dimet, M. Caulier, C. Cozic



- Prévalence France : 1,5%

Banwarth et al. Joint Bone Spine 2009

BM1

- Ratio Femme/homme : 2/1

Wolfe et al, J Rheumatol. 2011

BM2

- Critères diagnostique ACR de 2010 : WPI/SS

BM3

- Importance des symptômes associés à la douleur

Hansen W et al, Schmerz,2008

BM4

- Coût socio-économique

## Diapositive 2

---

- BM1** sur les nouveaux critères ACR  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM2** Ces derniers sont plus orientés sur les symptômes et permettent d'englober plus d'hommes, ils associent une évaluation du nombre de zones douloureuses corporelles (WPI) à une échelle de sévérité des symptômes associés (SS)  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM3** Bien que la douleur soit le symptôme prédominant dans la fibromyalgie, les troubles du sommeil et la fatigue ont une importance aussi grande, notamment sur la qualité de vie. Des troubles cognitifs, digestifs, urinaires, anxio-dépressif sont également fréquemment présents  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM4** retentissement est souvent important voir majeur sur le plan social, familial et professionnel conduisant souvent à des arrêts de travail prolongés voire demande d'invalidité.  
Benoit Metayer; 01/12/2017

# La Ketamine : un outil pour la douleur

BM5

- Perturbation des mécanismes centraux de contrôle des stimuli douloureux

Weigent DA et al, AM. J. Med. Sci.1998

BM6

BM7

BM8

- Récepteur NMDA : maillon essentiel de la sensibilisation centrale

BM9

BM10

- Utilisée depuis longtemps dans la douleur

Collins et al, Pain med. 2010

BM11

BM12

- Ketamine et fibromyalgie : 3 études seulement

Sorensen et al, Scand. J. Rheumatol., 1995  
Graven-Nielsen T et al, Pain, 2000  
Noppers I et al, Eur. J. Pain 2011

BM13

- Utilisée dans de nombreux centres hospitaliers

### Diapositive 3

---

- BM5** toutes les données actuelles laissent à penser que la Fm est liée à une perturbation des mécanismes centraux de contrôle des stimuli douloureux entraînant une diminution du seuil de perception de la douleur avec pour corollaire une hyperalgésie et une allodynie  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM6** Le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) joue un rôle pivot dans la transmission du message douloureux et dans le maintien de la sensibilisation centrale,  
Blocage non compétitif par la kétamine  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM7** Récepteurs NMDA impliqués dans la transmission et la répercussion des stimuli douloureux au niveau médullaire. Cet antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA diminue la fréquence et la durée d'ouverture du canal calcique couplé au récepteur et bloque la potentialisation à long terme  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM8** mais effet de la kétamine sur pleins d'autres voies une dizaine avec effets analgésique et antidépresseur  
  
et même une action épigénétique  
Benoit Metayer; 09/12/2017
- BM9** La kétamine est une molécule ayant une action sur les récepteurs NMDA. Elle est utilisée depuis longtemps dans la douleur malgré le peu d'évidence et d'études de qualité. Le récepteur NMDA fait partie des maillons essentiels de la sensibilisation centrale, responsable d'une modification des propriétés d'excitabilité du neurone.  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM10** D'autres études ont été réalisées dans d'autres pathologies dont plusieurs protocoles avec des perfusions répétées avec une certaine efficacité comme dans l'algodystrophie ou les douleurs neuropathiques périphériques pouvant faire suggérer l'intérêt d'injections répétées pour un effet à plus long terme  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM11** Dans la littérature seulement 3 études sont disponibles à ce jour concernant l'utilisation de la kétamine dans la fibromyalgie sur des effectifs faibles de moins de 15 patients. Ils montrent une réponse immédiate mais sans efficacité sur le long terme.  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM12** dont une seule contre placebo  
Benoit Metayer; 06/12/2017
- BM13** efficacité sur la dépression  
Effets secondaires et long terme  
niveau de preuve faible  
douleurs chroniques  
Benoit Metayer; 03/12/2017

---

## Objectif

---

- Evaluer l'intérêt des perfusions de kétamine sur le moyen terme chez le patient fibromyalgique.

- Etude observationnelle, ouverte, monocentrique, prospective
- Evaluation à 3 mois
- Service de rhumatologie du CHD de la Roche Sur Yon
- BM14
- 3 perfusions de 0,5 mg/kg de Ketamine réalisées sur 3 jours, pendant 6h

## Diapositive 5

---

**BM14** epuis le début de son utilisation, la kétamine est connue pour avoir un effet analgésique dès les faibles doses de 0,1 à 0,5 mg/kg.

Benoit Metayer; 03/12/2017

BM15

- Critères d'inclusion :

- Fibromyalgie selon les critères ACR 2010
- Première <sup>BM16</sup> perfusion de kétamine
- Bilan biologique normal < 6 mois

- Critères de non-inclusion :

- Bilan biologique anormal
- Critères ACR non remplis
- Antécédent de perfusion de kétamine
- Refus de la consultation à 3 mois

## Diapositive 6

---

**BM15** L'étude était proposé au patient à l'occasion de leur hospitalisation à leur arrivée lorsqu'ils étaient adressé pour des perfusions de ketamine dans le traitement d'une fibromyalgie par le centre anti-douleur de la Roche Sur Yon

Benoit Metayer; 06/12/2017

**BM16** permettant d'exclure toute autre pathologie

Benoit Metayer; 01/12/2017

**BM17**

- Echelle visuelle analogique de la douleur (EVA : 0 à 10) à J1, J2, J3
- Date de début des symptômes
- Date du diagnostic
- Date de la première prise en charge médicamenteuse

**BM18**

- Activité professionnelle / Arrêt de travail
- Effets indésirables
- Traitements concomitants

## Diapositive 7

---

**BM17** le jour même, en moyenne dans les dernières 24h et les 7 derniers jours  
Benoit Metayer; 01/12/2017

**BM18** et depuis combien de temps  
Benoit Metayer; 01/12/2017

BM19

- Echelle visuelle analogique de la douleur (EVA : 0 à 10)

BM20

- Activité professionnelle / Arrêt de travail
- Effets indésirables
- Traitements concomitants

## Diapositive 8

---

**BM19** le jour même, en moyenne dans les dernières 24h et les 7 derniers jours  
Benoit Metayer; 01/12/2017

**BM20** et depuis combien de temps  
Benoit Metayer; 01/12/2017

## Questionnaires à l'inclusion et M3

BM22

- Score WPI (Widespread pain index)

BM23

- Score SS (Symptoms Severity scale)

BM24

- Auto-questionnaire FIQ (Fibromyalgie Impact Questionnaire)

BM25

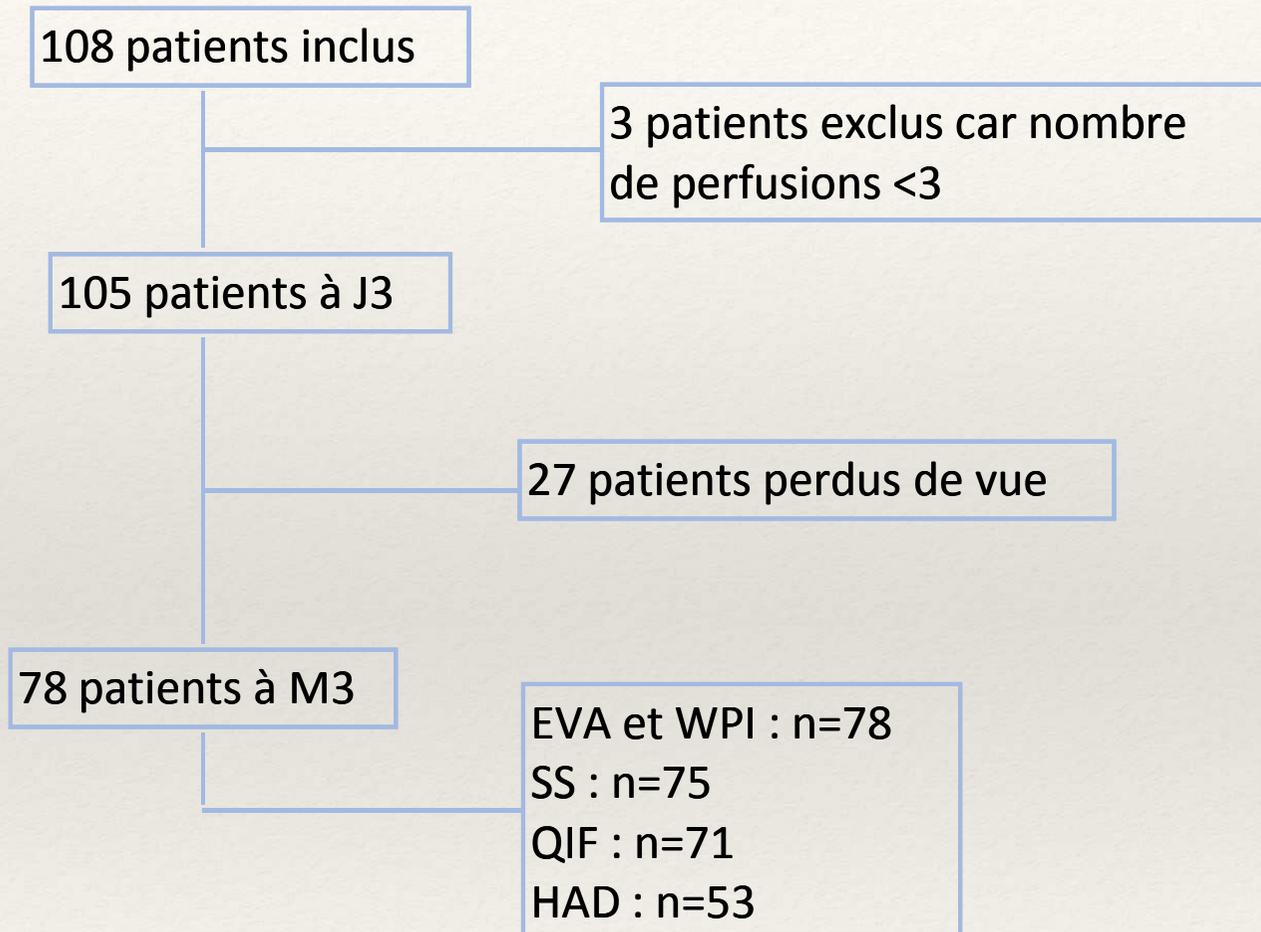
- Questionnaire HAD (Hospital Anxiety and Depression)

## Diapositive 9

---

- BM21** wpi et ss : pas validé pour le suivi  
Benoit Metayer; 06/12/2017
- BM22** permet une mesure quantitative de la douleur en notant le nombre de zones douloureuse dans les 7 dernier jours pour un score de 0 à 19  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM23** moyenne de sévérité de 3 symptômes (fatigue, somnolence et troubles cognitifs) étendue aux symptômes somatiques généraux pour un score allant de 0 à 12  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM24** impact de la fibromyalgie sur les capacités fonctionnelles du patient  
Il mesure la douleur, la fatigue et l'activité sur une période de 7 jours à l'aide de 20 items quantifié par des échelles numériques ou visuelles analogique  
Benoit Metayer; 01/12/2017
- BM25** Il comprend 14 questions : 7 relatives à l'anxiété (A) et 7 relatives à la dépression (D). Il faut additionner les scores obtenus à chaque question pour chaque type de symptôme. Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation est la suivante : 7 ou moins : absence de symptomatologie, 8 à 10 points : symptomatologie douteuse, 11 points et plus : symptomatologie  
Benoit Metayer; 01/12/2017

# Flow chart



## Caractéristiques

Caractéristiques	Total population : n=78	Missing data n(%)
Age (ans : mean $\pm$ SD)	48,4 $\pm$ 9,9	0
Sexe ratio (F/H)	8,5/1	0
Délai symptômes- diagnostic (ans : mean $\pm$ SD)	5,1 $\pm$ 7,4	6 (7,7)
Délai symptômes- traitement (ans : mean $\pm$ SD)	2,9 $\pm$ 3,9	4 (5,1)
Activité professionnelle, n (%)	29 (37.1)	0
Arrêt de travail, n (%)	23 (29.5)	0
Sans emploi, n (%)	19 (24.4)	0
Non déterminé, n (%)	7 (9,0)	0

Effet immédiat uniquement sur la douleur et à 3 mois sur les auto-questionnaires

Score	CC1		
	J1	J3	p
EVA (n=78)	5.4 ± 1.9	3,4 ± 2,36	<0,001
		<b>M3</b>	
		5.0 ± 2.3	0,11
WPI (n=76)	12.1 ± 3.8	10.4 ± 4.7	0.004
SS (n=75)	8.0 ± 2.2	5.5 ± 2.2	< 0.001
QIF (n=71)	53.3 ± 12.6	45.0 ± 16.2	<0.001
HAD (n=53)	21.1 ± 6.6	16.6 ± 6.8	<0.001

## Diapositive 12

---

**CC1** On pourrait mettre ici EVA à J3, non, plutôt qu'uniquement dans le texte ?  
CHD Chd; 03/05/2018

## Une amélioration importante (>30%) de la douleur diminue significativement l'impact de la fibromyalgie

### Résultats

	Variation EVA J1- M3 < 30% (n=58)	Variation EVA J1- M3 ≥ 30% (n=20)	p
Variation WPI J1-M3	-1.30	-3.05	0.20
Variation SS J1-M3	-2.39	-2.95	0.42
Variation FIQ J1-M3	-5.07	-18.35	0.003
Variation HAD J1- M3	-3.48	-7.85	0.054

## Diapositive 13

---

**BM26** Ils ont amélioré l'impact de la FM mais pas sur de motif significative des autres questionnaires notamment le score WPI

Benoit Metayer; 03/10/2018

## Effacité des perfusions de kétamine (sur l'EVA) était plus importante chez les patients avec un seuil initial élevé de douleur

	EVA initial < 7 (n=65)	EVA initial > 7 (n=13)	p
Variation EVA J1-M3	-0.16	-1.9	0.019
Variation WPI J1-M3	-1.57	-2.70	0.48
Variation SS J1-M3	-2.61	-1.15	0.056
Variation FIQ J1-M3	-8.37	-7.67	0.89
Variation HAD J1-M3	4.98	-2.70	0.37

L'amélioration importante de la qualité de vie a un impact sur l'amélioration de l'EVA et des autres autoquestionnaires

	Variation FIQ < 14 (n=32)	Variation FIQ > 14 (n=35)	p
Variation EVA J1-M3	-0.35	-0.85	0.034
Variation WPI J1-M3	-0.34	-2.87	0.032
Variation SS J1-M3	-1.44	-3.23	0.003
Variation HAD J1-M3	-0.75	-8.10	0.001

## Effets secondaires attendues et bénins

Symptôme	Patients n=108
Vertiges, n (%)	38 (35.2)
Somnolence, n (%)	38 (35.2)
Céphalée, n (%)	27 (25.0)
Nausée, n (%)	23 (21.3)
Désorientation, n (%)	4 (3.7)
Anxiété, n (%)	4 (3.7)
Hypertension artérielle, n (%)	1 (0.9)
Hypotension artérielle, n (%)	1 (0.9)
Dysphorie, n (%)	1 (0.9)
Hallucination, n (%)	1 (0,9)
Trouble de dissociation	0 (0)

## Consommation antalgique

- BM32
BM33
 Entre J1 et M3, 37% de patients ont pu arrêter leur traitement antalgique.
- Analyse des médicaments avec un niveau de preuve faible d'efficacité selon les recommandations Eular 2016

Population totale : n=87	J1	M3
Amytriptiline	35 <span data-bbox="1245 927 1319 959">BM27</span>	20 <span data-bbox="1615 927 1688 959">BM28</span>
Duloxetine	12 <span data-bbox="1245 1094 1319 1126">BM29</span>	8 <span data-bbox="1615 1094 1688 1126">BM30</span>
Tramadol	40	24 <span data-bbox="1615 1262 1688 1294">BM31</span>

## Diapositive 17

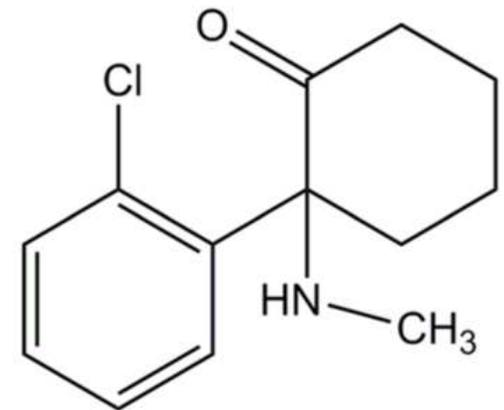
---

- BM27** dose moyenne 12.8 mg  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM28** dont 3 nouveaux  
et 13 arrêt a M1 et reprise a M3  
  
posologie similaire JO et M3  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM29** dose moyenne 66 mg  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM30** dont 1 nouveau  
5 arrêt a M1 avec 3 reprise a M3  
  
seulement 3 patients avec les 2  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM31** dont 1 nouveau  
Benoit Metayer; 08/12/2017
- BM32** consommation moyenne de traitement antalgique 3,5 à M3 vs 3,8 à J0  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM33** dont 3/4 sevrage en morphine  
Benoit Metayer; 08/12/2017

## La kétamine : un peu d'histoire

- Depuis 1970 : anesthésique efficace avec maintien des réflexes de protection des voies aériennes supérieurs, effets secondaires minimes
- 2 type de kétamine : R(-) et S(+) isomères
- En France : mélange racémique des deux isomères
- Voie d'administration : IV, IM, intranasal, PO, rectal

BM34



## Diapositive 18

---

**BM34** seulement 17% d'absorption  
Benoit Metayer; 26/03/2018

BM35

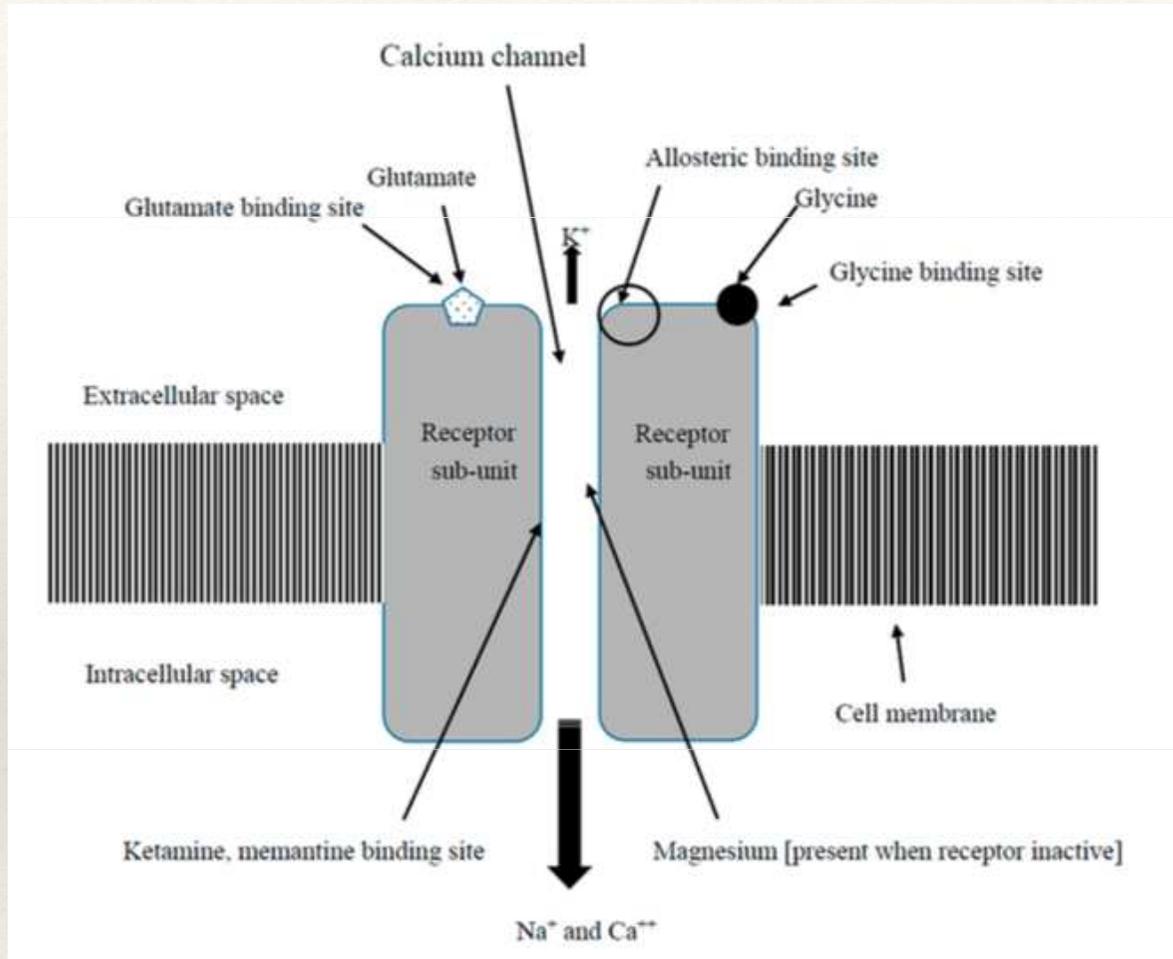
BM36

BM37

Discussion

# Récepteur NMDA : maillon essentiel de la sensibilisation centrale

BM38



Antagoniste non compétitif

## Diapositive 19

---

- BM35** Le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) joue un rôle pivot dans la transmission du message douloureux et dans le maintien de la sensibilisation centrale,  
Blocage non compétitif par la ketamine  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM36** Récepteurs NMDA impliqués dans la transmission et la répercussion des stimuli douloureux au niveau médullaire.  
Cet antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA diminue la fréquence et la durée d'ouverture du canal calcique couplé au récepteur et bloque la potentialisation à long terme  
Benoit Metayer; 03/12/2017
- BM37** mais effet de la kétamine sur pleins d'autres voies une dizaine avec effets analgésique et antidépresseur  
  
et même une action épigénétique  
Benoit Metayer; 09/12/2017
- BM38** mécanisme allostérique : diminue la fréquence d'ouverture du canal  
  
blocage direct du canal : réduit le temps d'ouverture  
  
allostérique : La fixation de la molécule effectrice induit un changement de conformation spatiale de la protéine enzymatique.  
Benoit Metayer; 26/03/2018

# De nombreuses autres cibles

BM39

## Antagonism/Inhibition

NMDA receptors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dissociative anesthesia, amnesia (Oye et al., 1992)</li> <li>• Inhibited sensory perception (Oye et al., 1992)</li> <li>• Analgesia (Oye et al., 1992)</li> </ul>
HCN channels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypnosis (Chen et al., 2009; Zhou C. et al., 2013)</li> </ul>
Calcium channels (L-type voltage-dependent)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative cardiac inotropy (Baum and Tecson, 1991)</li> <li>• Airway smooth muscle relaxation (Yamakage et al., 1995)</li> </ul>
Voltage-gated sodium channels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decreased parasympathetic activity (Irmaten et al., 2002)</li> <li>• Local anesthetic effect (Frenkel and Urban, 1992; Haeseler et al., 2003)</li> </ul>
BK channels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgesic effects on neuropathic pain (Hayashi et al., 2011)</li> </ul>

## Agonism/Activation

Opioid receptors (particularly $\mu$ , $\delta$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Central antinociception (Finck and Ngai, 1982; Pacheco et al., 2014)</li> </ul>
AMPA receptors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapid antidepressant effects (Zanos et al., 2016)</li> </ul>
GABA <sub>A</sub> receptors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anesthetic properties (Irifune et al., 2000)</li> </ul>

*NMDA, N-methyl-D-aspartate; HCN, Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide; BK, Large-conductance potassium channels; AMPA,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; GABA<sub>A</sub>R,  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor.*

## Diapositive 20

---

**BM39** Les récepteurs AMPA sont des récepteurs ionotropes activés par le glutamate dans la densité postsynaptique des synapses glutamatergiques, les plus abondantes du système nerveux central

Benoit Metayer; 22/05/2018

# Une utilisation hors AMM pour la prise en charge de la douleur et des pathologies psychiatriques

BM40

## Anesthesia

### Advantageous settings:

- Hemodynamic instability
- Pediatric patients
- Uncooperative patients
- Traumatic brain injury
- Bronchospasm
- Battlefield/Mass casualty

## Analgesia and sedation

### Acute settings:

- Procedures
- Burns
- ED Agitation/Pain
- Post-operative pain

### Chronic settings:

- Cancer pain
- CRPS
- Phantom limb pain
- Fibromyalgia
- Ischemic pain
- Migraines

## Psychiatry and neuroscience

### Emerging use:

- Depression
- Suicidal ideation
- PTSD

### Model BM41

- Schizophrenia
- Consciousness

ED, emergency department; CRPS, complex regional pain syndrome; PTSD, post-traumatic stress disorder. Please see text ("Clinical Uses in Medicine" Section) for associated references.

## Diapositive 21

---

- BM40** peu basé sur les évidences, nombreux protocoles différents, en train d'exploser dans son utilisation  
Benoit Metayer; 26/03/2018
- BM41** utilisé ++ dans les modèle animaux de schizophrénie meme si elle n'explique pas tous les modes d'actions de la schyzophrénie  
Benoit Metayer; 26/03/2018

# Quels effets secondaires au long cours?

BM42

- Hypersalivation Orsssen and Domino, Anesth. Analg., 1966

- De type vestibulaire : nausée, vertiges, vomissements

- Mortalité par surdosage rare

BM43

- Abus à long terme : atteinte du bas appareil urologique

BM44

BM47

- Quelques cas d'atteinte hépatiques Hewitt et al, International Anesthesia Research Society, 2017

BM45

BM46

- Symptômes dissociatifs, hallucinations

- Utilisation à long terme de Kétamine peut induire des symptômes proches de la schizophrénie ainsi que des troubles cognitifs

Liu et al., Brain Res. Bull, 2016

## Diapositive 22

---

- BM42** effet de relaxation myocardial : 20mg/kg donc de la marge!  
augmentation TA et FC  
Benoit Metayer; 26/03/2018
- BM43** troubles vésicosphinctériens, cystite chronique  
Benoit Metayer; 27/03/2018
- BM44** effets réversibles  
Benoit Metayer; 26/03/2018
- BM45** symptômes de depersonnalisation ou derealisation : une des raisons pour lesquels elle est utilisé comme  
drogue  
Benoit Metayer; 26/03/2018
- BM46** résolutifs 2h après l'utilisation de kétamine  
Benoit Metayer; 26/03/2018
- BM47** meme à des doses sous anesthésiques, ici pour une utilisation pour une algodystrophie, dose cumulative de  
1,7g  
Benoit Metayer; 26/03/2018

## La kétamine : aussi un stupéfiant

BM49

- La drogue du poney, special K, vitamine K, Kit Kat...
- Consommation : poudre
- Effets recherchés : effet anesthésique, euphorie, effet dissociatif
- Consommateurs multi-usage



BM50

## Diapositive 23

---

- BM48** Utilisée de manière récréative en France dans le cercle fermé des milieux hospitaliers depuis les années 1970  
2  
, la kétamine n'a vu sa diffusion augmenter en Europe qu'à partir des années 1990 où elle a pénétré le milieu festif techno, soit indirectement en étant employée comme adultérant dans certains comprimés d'ecstasy, soit directement sous forme de poudre de kétamine à pri popularisée dans les milieux gays et les free-parties au milieu des années 2000  
Benoit Metayer; 26/03/2018
- BM49** espace festif club bing londrès, consommation de kétamine, soit 40%  
médecins les premiers utilisateurs, augmentation de la consommation depuis les années 9à mais reste marginal à des consommateurs multi usage  
Benoit Metayer; 21/05/2018
- BM50** ket riding ou les nouveaux voyages immobiles  
Benoit Metayer; 21/05/2018

# Kétamine is the new black !



Effet immédiat seulement,  
pour une durée de 2 à 3 semaines

aan het Rot M, Biol Psychiatry. 2010  
Nathan H.Wray, Mol. Psychiatry, 2018



reat

most viewed



'They deserve no mercy deals briskly with accus 'women of Isis'



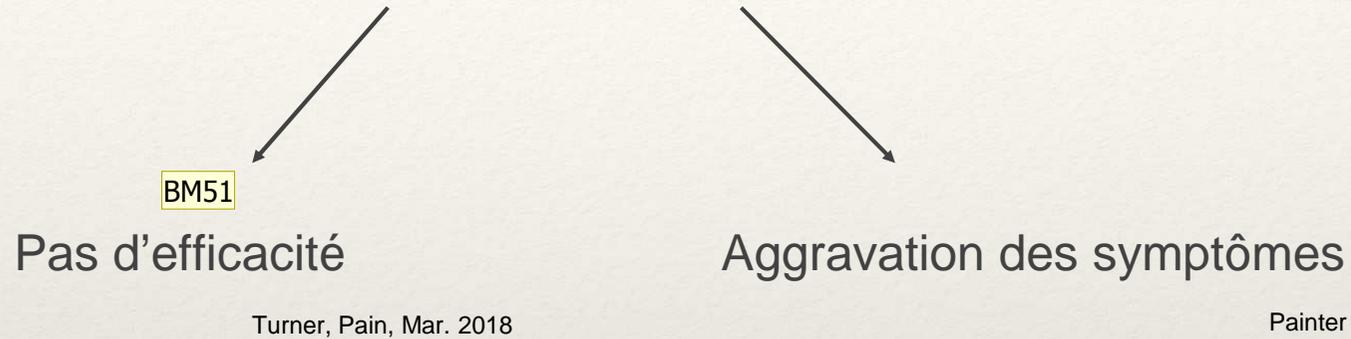
'Weird, odd, a dumpster Trump's North Korea su coin ridiculed

**A one-off dose of the drug could help alcohol addicts reduce their intake by 'erasing' drink-related memories, say psychologists testing treatment**

# La ketamine : utile dans le sevrage d'opioïdes

- Utilisation chronique d'opioïdes : 11% des patients fibromyalgiques

Painter JT, Clin. Ther. 2013



## Diapositive 25

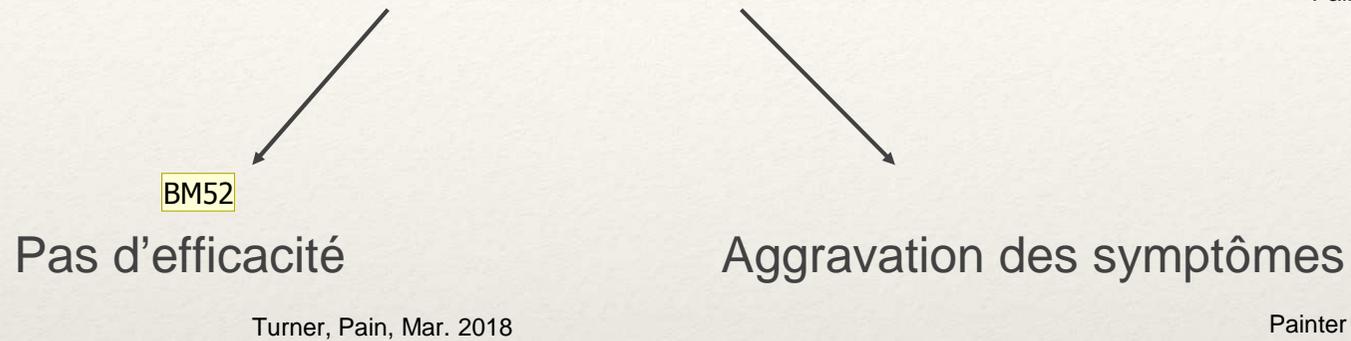
---

**BM51** au mieux  
Benoit Metayer; 30/03/2018

# La ketamine : utile dans le sevrage d'opioïdes

- Utilisation chronique d'opioïdes : 11% des patients fibromyalgiques

Painter JT, Clin. Ther. 2013



Turner, Pain, Mar. 2018

Painter JT, J Clin Rheumatol. 2013

- Hyperalgésie induite par les opioïdes : en partie liée au récepteur NMDA

Mion, G., CNS Neurosci Ther 2013

## Diapositive 26

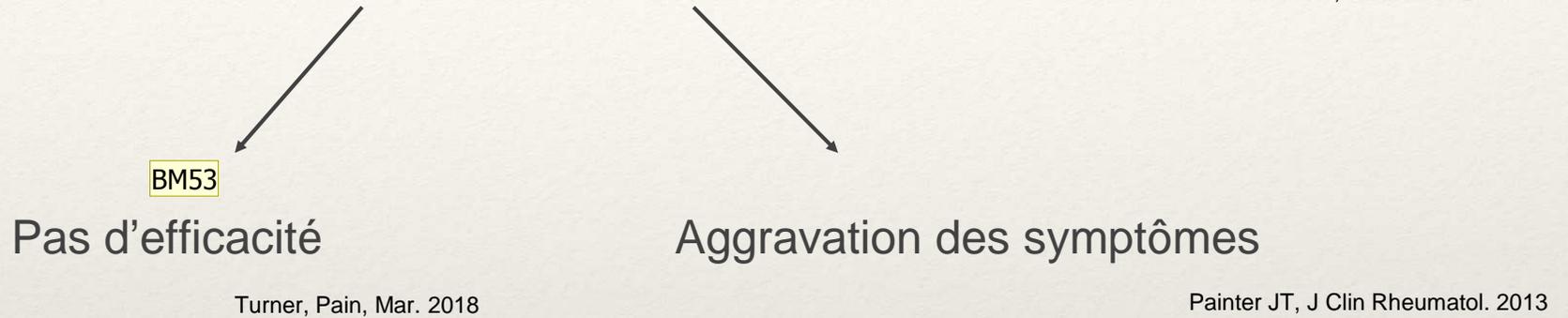
---

**BM52** au mieux  
Benoit Metayer; 30/03/2018

# La ketamine : utile dans le sevrage d'opioïdes

- Utilisation chronique d'opioïdes : 11% des patients fibromyalgiques

Painter JT, Clin. Ther. 2013



- Hyperalgésie induite par les opioïdes : en partie liée au récepteur NMDA

Mion, G., CNS Neurosci Ther 2013

→ Donc utilité de la kétamine dans le sevrage d'opioïdes?

BM54  
Quinlan J. Pain Med 2012

Koyuncuoglu H, Open Pain J 2011

dans notre étude : sevrage de 3 patients sur 4

## Diapositive 27

---

**BM53** au mieux  
Benoit Metayer; 30/03/2018

**BM54** 21. Quinlan J. The use of a subanesthetic infusion of intravenous ketamine to allow withdrawal of medically prescribed opioids in people with chronic pain, opioid tolerance and hyperalgesia: Outcome at 6 months. Pain Med 2012;13:1524-1525  
22. Koyuncuoglu H, Dizdar Y, Aricioglu F, et al. Use of ketamine in ameliorating opioid withdrawal symptoms during an induction phase of buprenorphine. Open Pain J 2011;4:13  
Benoit Metayer; 16/05/2018

## 3 études : dont la 1er en 1995 !

- Pour les 2 premières études :
  - 1/ perfusion unique de 30 minutes
  - 2/Dose : 0,3 mg/kg
    - BM55
    - BM56
  - 3/Effectifs faibles (11 et 15 patients)
    - BM57
  - 4/ Effets immédiats

## Diapositive 28

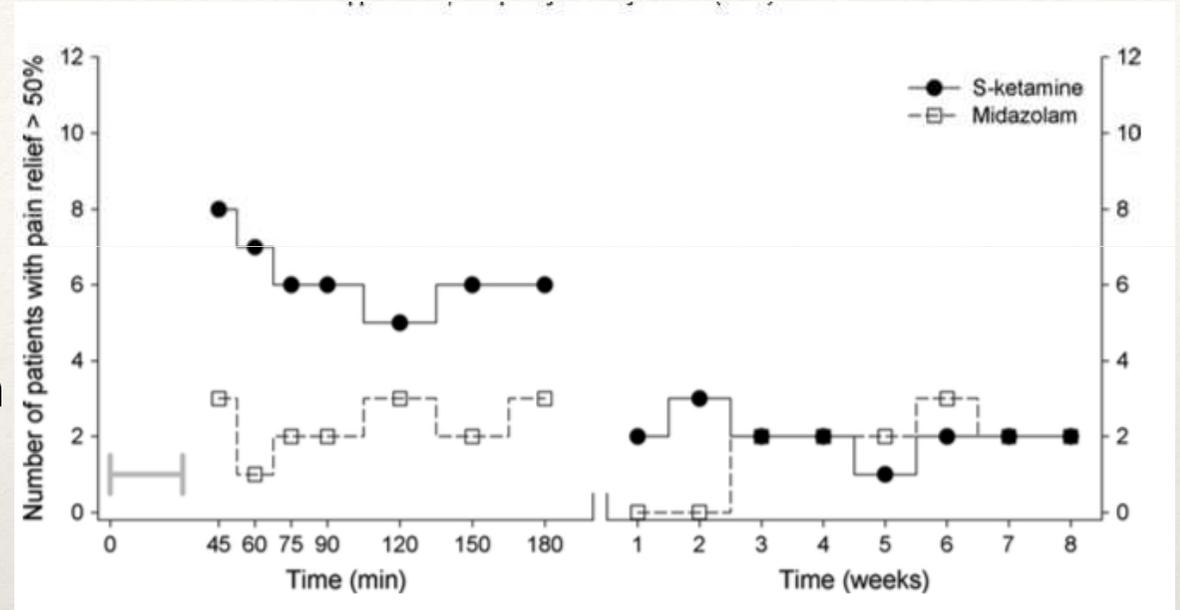
---

- BM55** 1/ 4 groupes dont 1 avec morphine, lidocaine et placebo, : effets immédiats qu'avec la kétamine, diminution de plus de 50% de l'EVA)  
Benoit Metayer; 28/03/2018
- BM56** placebo vs Ketamine 0,3 mg/kg  
Evaluation EVA et évaluation douleur après Injection produit saliné et électrostimulation : effets immédiats pour tous  
Benoit Metayer; 28/03/2018
- BM57** Pas d'évaluation à à moyen terme  
Benoit Metayer; 28/03/2018

## Etude la plus récente : Kétamine VS Midazolam

BM58

- 0,5 mg/kg de S-Kétamine
- Seulement 30 minutes de perfusion
- 12 patients par groupe



BM59

- Efficacité à court terme uniquement
- Effets secondaires psychomimétiques bénins et transitoires

## Diapositive 29

---

**BM58** soit équivalent de 1,0 mg/kg de forme racémique  
Benoit Metayer; 28/03/2018

**BM59** évaluation toutes les semaines jusqu'à 8 semaines  
Benoit Metayer; 28/03/2018

- ❖ Etude observationnelle
- ❖ Nombre de patients limité
- ❖ Difficulté du suivi et d'évaluation du patient Fm
- ❖ Diminution de la consommation de Tramadol et Duloxétine  
BM60
- ❖ Scores adaptés pour le patient fibromyalgique?
- ❖ Hétérogénéité des protocoles d'administration de la kétamine

## Diapositive 30

---

**BM60** SS WPI pas adapté pour le suivi  
Benoit Metayer; 16/05/2018

- ❖ SS et WPI non adaptés pour le suivi mais pour le diagnostic BM61
- ❖ Retentissement des variations du FIQ sur tous les autres scores
- ❖ Scores non utilisés : BM62
  - PGIC (Patient Global Impression of Change)
  - Brief Pain Inventory (BPI),
  - Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20),
  - MOS Sleep Scale
  - Multiple Ability Self-Report Questionnaire (MASQ; cognitive dysfunction)

## Diapositive 31

---

**BM61** score le plus à même à suivre les patients fibromyalgiques  
Benoit Metayer; 16/05/2018

**BM62** alue le changement sous l'effet de traitements pharmacologiques.  
Benoit Metayer; 16/05/2018

---

## Conclusion : la kétamine, une amie qui vous veut du bien... transitoirement

---

- Pas d'amélioration significative sur l'EVA
- Amélioration de la qualité de vie
- Impact du sevrage médicamenteux à prendre en compte
- Maladie difficile à évaluer en l'absence de critères objectifs et de son polymorphisme
- OKAPI : Enquête nationale des pratiques d'utilisation de Ketamine dans la prise en charge de la douleur

---

MERCI de votre attention

---

**TABLE 6. Summary of ASRA/AAPM/ASA Recommendations for Ketamine Infusions for Chronic Pain**

Recommendation Category	Recommendation	Level of Evidence*
Indications	<p>(1) For spinal cord injury pain, there is weak evidence to support short-term improvement.</p> <p>(2) In CRPS, there is moderate evidence to support improvement for up to 12 wk.</p> <p>(3) For other pain conditions such as mixed neuropathic pain, fibromyalgia, cancer pain, ischemic pain, headache, and spinal pain, there is weak or no evidence for immediate improvement.</p>	<p>(1) Grade C, low certainty</p> <p>(2) Grade B, low to moderate certainty</p> <p>(3) Grade D, low certainty</p>
Dosing range and dose response	<p>(1) Bolus: up to 0.35 mg/kg</p> <p>(2) Infusion: 0.5 to 2 mg/kg per hour, although dosages up to 7 mg/kg per hour have been successfully used in refractory cases in ICU settings</p> <p>(3) There is evidence for a dose-response relationship, with higher dosages providing more benefit. Total dosages be at least 80 mg infused over a period of &gt;2 h</p>	<p>(1) Grade C, low certainty</p> <p>(2) Grade C, low certainty</p> <p>(3) Grade C, low certainty</p>
Relative contraindications	<p>(1) Poorly controlled cardiovascular disease, pregnancy, active psychosis</p> <p>(2) Severe hepatic disease (avoid), moderate hepatic disease (caution)</p> <p>(3) Elevated intracranial pressure, elevated intraocular pressure</p> <p>(4) Active substance abuse</p> <p>(1) Oral ketamine or dextromethorphan, and intranasal ketamine can be tried in lieu of serial infusions in responders</p>	<p>(1) Grade B, low certainty</p> <p>(2) Grade C, low certainty</p> <p>(3) Grade C, low certainty</p> <p>(4) Grade C, low certainty</p> <p>(1) Grade B, low certainty for oral preparations, moderate certainty for intranasal ketamine</p>
Preinfusion tests	<p>(1) No testing is necessary for healthy individuals</p> <p>(2) In individuals with suspected or at high risk of cardiovascular disease, baseline ECG testing should be used to rule out poorly controlled ischemic heart disease.</p> <p>(3) In individuals with baseline liver dysfunction or at risk of liver toxicity (eg, alcohol abusers, people with chronic hepatitis), and those who are expected to receive high doses of ketamine at frequent intervals, baseline and postinfusion liver function tests should be considered on a case-by-case basis</p>	<p>(1) Grade C, low certainty</p> <p>(2) Grade C, low certainty</p> <p>(3) Grade C, low certainty</p>
Positive response	<p>(1) A positive response should include objective measures of benefit in addition to satisfaction such as <math>\geq 30\%</math> decrease in pain score or comparable validated measures for different conditions (eg, Oswestry Disability Index for back pain)</p>	<p>(1) Grade C, low-to-moderate certainty</p>
Personnel and monitoring	<p>(1) Supervising clinician: a physician experienced with ketamine (anesthesiologist, critical care physician, pain physician) who is ACLS certified and trained in administering moderate sedation</p> <p>(2) Administering clinician: registered nurse or physician assistant who has completed formal training in safe administration of moderate sedation</p> <p>(3) Setting: at dosages exceeding 1 mg/kg per hour, a monitored setting containing resuscitative equipment and immediate access to rescue medications and personnel who can treat emergencies should be used, although this dose may vary based on individual characteristics</p>	<p>(1) Grade A, low certainty</p> <p>(2) Grade A, low certainty</p> <p>(3) Grade A, low certainty</p>

\*Evidence was evaluated according to the US Preventive Services Task Force grading of evidence, which defined levels of evidence based on magnitude and certainty of benefit.<sup>2</sup>

ACLS indicates Advanced Cardiac Life Support; ICU, intensive care unit.

# Echelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énérvé(e)  
- La plupart du temps 3  
- Souvent 2  
- De temps en temps 1  
- Jamais 0
2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois  
- Oui, tout autant 0  
- Pas autant 1  
- Un peu seulement 2  
- Presque plus 3
3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver  
- Oui, très nettement 3  
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2  
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1  
- Pas du tout 0
4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses  
- Autant que par le passé 0  
- Plus autant qu'avant 1  
- Vraiment moins qu'avant 2  
- Plus du tout 3
5. Je me fais du souci  
- Très souvent 3  
- Assez souvent 2  
- Occasionnellement 1  
- Très occasionnellement 0
6. Je suis de bonne humeur  
- Jamais 3  
- Rarement 2  
- Assez souvent 1  
- La plupart du temps 0
7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)  
- Oui, quoi qu'il arrive 0  
- Oui, en général 1  
- Rarement 2  
- Jamais 3
8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti  
- Presque toujours 3  
- Très souvent 2  
- Parfois 1  
- Jamais 0
9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué  
- Jamais 0  
- Parfois 1  
- Assez souvent 2  
- Très souvent 3
10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence  
- Plus du tout 3  
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2  
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place  
- Oui, c'est tout à fait le cas 3  
- Un peu 2  
- Pas tellement 1  
- Pas du tout 0
12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses  
- Autant qu'avant 0  
- Un peu moins qu'avant 1  
- Bien moins qu'avant 2  
- Presque jamais 3
13. J'éprouve des sensations soudaines de panique  
- Vraiment très souvent 3  
- Assez souvent 2  
- Pas très souvent 1  
- Jamais 0
14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision  
- Souvent 0  
- Parfois 1  
- Rarement 2  
- Très rarement 3

**1-Êtes-vous capable de :**

(Veuillez entourer le numéro qui décrit le mieux l'état général dans lequel vous vous trouvez actuellement)

	Toujours	La plupart du temps	De temps en temps	Jamais
Faire les courses ?	0	1	2	3
Faire la lessive en machine ?	0	1	2	3
Préparer à manger ?	0	1	2	3
Faire la vaisselle à la main ?	0	1	2	3
Passer l'aspirateur ?	0	1	2	3
Faire les lits ?	0	1	2	3
Marcher plusieurs centaines de mètres	0	1	2	3
Aller voir des amis ou la famille ?	0	1	2	3
Faire du jardinage ?	0	1	2	3
Conduire une voiture ?	0	1	2	3
Monter les escaliers ?	0	1	2	3

**Au cours des 7 derniers jours,****2. Combien de jours vous-êtes vous senti(e) bien ?**

0	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

Si vous n'avez pas d'activité professionnelle, passez à la question 5

**3. Combien de jours de travail avez vous manqué à cause de la fibromyalgie ?**

0	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

4. Les jours où vous avez travaillé, les douleurs ou d'autres problèmes liés à votre fibromyalgie vous ont-ils gêné (e) dans votre travail ?

aucune gêne

gêne très importante

**Au cours des 7 derniers jours,**

5. Avez-vous eu des douleurs ? \_\_\_\_\_ douleurs très importantes  
aucune douleur
6. Avez-vous été fatigué (e) ? \_\_\_\_\_ Extrêmement fatigué(e)  
Pas du tout fatigué (e)
7. Comment vous êtes-vous senti(e) le matin au réveil ? \_\_\_\_\_ extrêmement fatigué (e) au réveil  
tout à fait reposé (e) au réveil
8. Vous êtes-vous senti(e) raide ? \_\_\_\_\_ Extrêmement raide  
Pas du tout raide
9. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ou inquiet(e) ? \_\_\_\_\_ Extrêmement tendu(e)  
Pas du tout tendu(e)
10. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ? \_\_\_\_\_ Extrêmement déprimé(e)  
Pas du tout déprimé(e)

\*  
\* \*

## Patients' Global Impression of Change (PGIC) scale.

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_

Chief Complaint: \_\_\_\_\_

Since beginning treatment at this clinic, how would you describe the change (if any) in **ACTIVITY LIMITATIONS, SYMPTOMS, EMOTIONS and OVERALL QUALITY OF LIFE**, related to your painful condition? (tick ONE box).

- 1 No change (or condition has got worse)
- 2 Almost the same, hardly any change at all
- 3 A little better, but no noticeable change
- 4 Somewhat better, but the change has not made any real difference
- 5 Moderately better, and a slight but noticeable change
- 6 Better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference
- 7 A great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference

In a similar way, please circle the number below, that matches your degree of change since beginning care at this clinic:

Much Better                      No Change                      Much Worse

0      1      2      3      4      5      6      7      8      9      10