

**UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

ANNEE 2007

N°21

**THESE  
pour le  
DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Dorothée LIBEAU**

Née le 19 novembre 1982 à Nantes

.....

*Présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 2007*

**DOULEURS CANCEREUSES REFRACTAIRES ;  
PLACE DES ANTI-NMDA : REVUE DE LA  
LITTERATURE.**

**Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie**

**Membres du jury :**

**M. Gérard DABOIS, Professeur.**

**Mme Nathalie DENIS, Praticien hospitalier, Pneumologue.**

**M. Michel MYLONAS, Docteur en Pharmacie, Maître de stage.**

# **SOMMAIRE**

|   |    |
|---|----|
| Introduction .....  | 5  |
| <u>1<sup>ERE</sup> PARTIE : CONCEPT ACTUEL</u> .....  | 8  |
| I. LA DOULEUR/ GENERALITES .....  | 9  |
| I.1 LE CADRE LEGISLATION .....  | 9  |
| I.1.1 Le code de la santé publique- article L.112-4 .....   | 9  |
| I.1.2 La charte du patient hospitalisé- circulaire du 6 mai 1995 du Ministère de la Santé - article 2 ..... | 10 |
| I.1.3 Le plan triennal de lutte contre la douleur (1998-2000) DGS/DH n° 98-586 du 22 septembre 1998 .....   | 11 |
| I.1.4 Le plan quadriennal de lutte contre la douleur (2002-2005) DHOS/E n° 2002-266 du 30 avril 2002 .....  | 12 |
| I.1.5 Le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010) .....                          | 13 |
| I.2 DEFINITION DE LA DOULEUR .....  | 14 |
| I.2.1 Les composantes de l'expérience douloureuse .....   | 14 |
| I.2.2 Expérience douloureuse dans le temps .....  | 16 |
| I.2.2.1 La douleur aigue .....  | 16 |
| I.2.2.2 La douleur chronique .....  | 17 |
| I.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR [1, 8, 9] .....  | 18 |
| I.3.1 Elaboration de l'influx nociceptif et sa transmission périphérique .....                              | 18 |
| I.3.1.1 Nocicepteurs et transmission .....  | 18 |
| I.3.1.1.a) Médiateurs de la douleur .....   | 18 |
| I.3.1.1.b) Les mécanismes d'hyperalgésie .....  | 19 |
| I.3.2 Relais médullaire et modulation de l'influx .....   | 21 |
| I.3.3 Intégration du message douloureux et ses contrôles .....  | 24 |
| I.4 LES DIFFERENTES TYPES DE DOULEUR .....  | 25 |
| I.4.1 La douleur par excès de nociception .....   | 25 |
| I.4.2 La douleur neuropathique ou de désafférentation .....   | 26 |
| I.4.3 La douleur psychogène .....   | 28 |
| I.4.4 La douleur globale : un phénomène multifactoriel et complexe .....                                    | 29 |
| I.4.5 La place du psychologue dans la prise en charge des douleurs .....                                    | 30 |
| I.5 LA DOULEUR CANCEREUSE .....   | 31 |
| II. EVALUATION DE LA DOULEUR .....  | 33 |
| II.1 LES OUTILS .....   | 33 |
| II.1.1 Echelle d'auto évaluation .....  | 34 |
| II.1.1.1 Echelle visuelle analogique (E.V.A.) .....   | 34 |
| II.1.1.2 Echelle Verbale Simple (E.V.S.) .....  | 35 |
| II.1.1.3 Echelle Numérique (E.N.) .....   | 35 |
| II.1.2 Echelle d'hétéro évaluation .....  | 36 |
| II.1.2.1 Echelle DOLOPLUS 2 .....   | 36 |
| II.1.2.2 Echelle Comportementale d'Evaluation de la Douleur pour la Personne Agée (ECPA) .....              | 37 |
| II.1.2.3 Questionnaire douleur de St Antoine (QDSA) .....   | 37 |
| II.2 AVANTAGES ET LIMITES DES ECHELLES D EVALUATION .....   | 38 |

|  |    |
|--|----|
| III. APPROCHE THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE : STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS (S.O.R.) 2002 ..... | 39 |
| III.1 PRINCIPES GENERAUX .....   | 39 |
| III.2 TRAITEMENTS ANTALGIQUES MEDICAMENTEUX DES DOULEURS PAR EXCES DE NOCICEPTION .....                | 40 |
| III.2.1 Antalgiques de palier I (antalgiques non opioïdes) .....                                       | 40 |
| III.2.2 Antalgiques de palier II (opioïdes faibles) .....  | 41 |
| III.2.3 Antalgiques de palier III (opioïdes forts) .....   | 42 |
| III.2.3.1 Mécanismes d'action des opioïdes forts agonistes .....                                       | 42 |
| III.2.3.2 Co-administration des antalgiques .....  | 44 |
| III.3 TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES .....   | 45 |
| III.3.1 Les antidépresseurs tricycliques .....   | 45 |
| III.3.2 Les antiépileptiques .....   | 46 |
| III.4 TRAITEMENT DES DOULEURS CANCEREUSES REFRACTAIRES .....   | 48 |
| III.4.1 Implication des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate .....  | 48 |
| III.4.2 Place des antagonistes NMDA dans la prise en charge des douleurs .....                         | 49 |
| IV AUTRES APPROCHES THERAPEUTIQUES .....   | 52 |
| IV.1 DEVELOPPEMENT DE L'ANTALGIE INTERVENTIONNELLE .....   | 52 |
| IV.2 APPROCHES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSE .....   | 53 |
| V LA SEDATION EN PHASE TERMINALE DANS LA PRATIQUE DES UNITES DE SOINS PALLIATIFS .....                 | 55 |
| V.1 LE MOUVEMENT DES SOINS PALLIATIFS .....  | 55 |
| V.1.1 Définition des Soins Palliatifs .....  | 55 |
| V.1.2 Historique et textes officiels .....   | 56 |
| V.2 LA SEDATION EN PHASE TERMINALE .....   | 60 |
| V.2.1 Définition .....   | 60 |
| V.2.2 Les indications d'une sédation en phase terminale .....  | 62 |
| V.2.3. Modalités pratiques d'une sédation en phase terminale .....                                     | 63 |
| V.2.3.1 Une molécule de choix : le midazolam .....   | 63 |
| V.2.3.2 Induction d'une sédation .....   | 64 |
| V.2.4 Dérive de la sédation .....  | 67 |
| V.3 L'EUTHANASIE .....   | 68 |
| V.3.1 Définition de l'euthanasie .....   | 68 |
| V.3.2 Distinction entre deux démarches .....   | 68 |
| V.3.2.1 Démarche palliative .....  | 68 |
| V.3.2.2 Démarche euthanasique .....  | 69 |
| V.3.3 Ethique médical .....  | 69 |
| <u>2<sup>EME</sup> PARTIE : CONTEXTE DE LA DOULEUR CANCEREUSE REBELLE</u>                              | 71 |
| CAS CLINIQUE N°1 .....   | 72 |
| PRESENTATION DU PATIENT .....  | 72 |
| ANTECEDENTS .....  | 72 |
| TRAITEMENT A SON ENTREE .....  | 73 |
| PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR .....  | 74 |
| CAS CLINIQUE N°2 .....   | 77 |

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| PRESENTATION DU PATIENT.....   | 77                                 |
| ANTECEDENTS .....  | 77                                 |
| PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR .....  | 77                                 |
| <b>CAS CLINIQUE N° 3.....</b>  | <b>80</b>                          |
| PRESENTATION DU PATIENT.....   | 80                                 |
| ANTECEDENTS .....  | 81                                 |
| TRAITEMENT A SON ENTREE .....  | 81                                 |
| PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR .....  | 82                                 |
| <b>3<sup>EME</sup> PARTIE :DISCUSSION DE LA LITTERATURE.....</b>                     | <b>85</b>                          |
| <b>I. REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>  | <b>86</b>                          |
| I.1 REVUE DE LA LITTERATURE ISSUE DE MEDECINE PALLIATIVE PAR SALAS<br>S. (2004)..... | 86                                 |
| I.2 LES CORRESPONDANCES TRAITANT DE LA KETAMINE .....                                | 88                                 |
| <b>III. DISCUSSION DE LA LITTERATURE .....</b>                                       | <b>92</b>                          |
| <b>IV QUELLES PERSPECTIVES ? .....</b>   | <b>96</b>                          |
| <b>4<sup>EME</sup> PARTIE : QUELLES PERSPECTIVES ? .....</b>                         | <b>97</b>                          |
| <b>5<sup>EME</sup> PARTIE : CONCLUSION.....</b>                                      | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>   | <b>101</b>                         |

## Introduction

Aussi vieille que l'Humanité, la douleur des hommes remonte à la nuit des temps. Faute de savoir la traiter, diverses religions, philosophies et doctrines ont sublimé la douleur en lui attribuant des valeurs. Dans notre Société une des plus connues est celle du Judéo-christianisme considérant la douleur comme rédemptrice.

C'est seulement depuis quelques années qu'il a enfin été admis que la douleur n'est ni punition, ni rédemption mais qu'elle est inutile et nuisible. En effet, son soulagement pourrait bien jouer un rôle dans la guérison du malade.

Récemment plusieurs directives gouvernementales ont instauré une culture de lutte anti-douleur imposant ainsi à tous établissement de santé et professionnels de santé de préserver au mieux les patients de leurs douleurs mais aussi de leurs souffrances. [1]

Au cours de ma 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire mon premier stage fut réalisé dans l'unité des soins palliatifs, rattaché au pôle de Cancérologie de l'Hôtel-dieu à Nantes.

Dans l'unité les médecins ont pour objectif de prendre en charge les douleurs d'origine cancéreuses chez les patients en fin de vie. Ces douleurs sont le plus souvent mixtes associant douleurs nociceptives et/ou neuropathiques.

Pour certains patients, les traitements antalgiques associés ou non à d'autres co-antalgique ne suffisent pas à soulager leur douleur. Face à une telle souffrance du patient l'équipe soignante ne possède pas d'autre solution que de se résoudre à une sédation, c'est-à-dire endormir le patient aux moyens de neuroleptiques pour stopper toute perception de la douleur.

Ainsi, dix pour cent des patients cancéreux présentent des douleurs réfractaires dues au cancer. []

De plus l'épidémiologie des cancers tend à augmenter, en effet chaque année environ neuf millions de patients cancéreux souffrent de douleurs dues à l'évolution de leur maladie. Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les estimations sont de quinze millions de nouveaux cas de cancers d'ici 2021 avec neuf millions de morts.

Pour cinquante pour cent des patients cancéreux la douleur évolue en même temps que la progression de la maladie. On note une augmentation des douleurs cancéreuses pour soixante quinze pour cent d'entre-elles à un stade avancé ou terminal de la maladie. Dans 40% à 50%, ces douleurs sont qualifiées de modérée à sévère et dans 25% à 30% elles sont décrites comme atroces. [2]

Au regard des statistiques il semble nécessaire de se pencher sur l'exploitation de toutes les molécules à potentiels antalgiques à venir et également sur celles déjà connues.

La kétamine, largement utilisée en anesthésiologie, a prouvée son efficacité depuis 1974 comme antalgique à des doses inférieures aux doses anesthésiques. C'est en 1990 que son emploi dans la douleur réfractaire a été décrit. Depuis la kétamine est utilisée comme adjuvant dans la douleur cancéreuse ne répondant pas aux traitements habituellement administrés. [3]

Actuellement, l'industrie pharmaceutique ne développe pas beaucoup de nouvelles molécules antalgiques, mais se consacre plutôt à l'élaboration de nouvelles molécules de chimiothérapie dont les rendements leur sont bien plus profitables.

Il est alors nécessaire d'optimiser l'utilisation des molécules déjà existantes mais parfois peu utilisées et d'en étudier les différentes associations possibles.

Seulement d'un point de vue éthique le terrain des soins palliatifs et donc la fin de vie n'est pas propice aux études en recherche clinique. Ainsi beaucoup de molécules sont utilisées de façon empirique sans réelle preuve d'efficacité, voir même sans autorisation de mise sur le marché.

Dans un premier temps, nous étudierons le thème de la douleur au cours duquel nous aborderons le cadre législatif mis en place par le gouvernement, nous définirons ensuite ce qu'est la douleur, en nous appuyant sur la physiologie de la douleur nous verrons les différents types de douleurs existantes et pour conclure nous aborderons la chronicisation de la douleur cancéreuse.

La méthadone, antagoniste des récepteurs NMDA, connue depuis les années soixante dix possède depuis 1995 une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication suivante : traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacées dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. D'après diverses études la méthadone tend à prouver son efficacité dans les douleurs rebelles d'origine cancéreuses.

# **1<sup>ERE</sup> PARTIE : CONCEPT ACTUEL**

# I. LA DOULEUR/ GENERALITES

## I.1 LE CADRE LEGISLATION.

Depuis quelques années, les pouvoirs publics se sont engagés dans une politique de lutte contre la douleur basée sur « la prise en charge globale du patient à toutes les étapes des processus de santé ». C'est aux travers différents textes réglementaires que cet engagement tend à s'affirmer.

### I.1.1 Le code de la santé publique- article L.112-4

**« Les établissements de santé publics ou privés, et les établissements sociaux et médico-sociaux, mettent en œuvre les moyens propres à prendre en charge la douleur des personnes malades qu'ils accueillent et à assurer les soins palliatifs que leur état requiert, quelles que soient l'unité ou la structure de soins dans laquelle ils sont accueillis. »**

Dans cet article, on retrouve la nécessité pour tous les établissements de santé de mettre en avant des moyens de prise en charge de la douleur, par la suite définis dans le projet d'établissement. Il s'agit là d'une politique incluant toutes les personnes malades quelque soit le service dans lequel elles sont hospitalisées.

### **I.1.2 La charte du patient hospitalisé- circulaire du 6 mai 1995 du Ministère de la Santé - article 2**

**« Les établissements de santé assurent les examens de diagnostic, la surveillance et le traitement des malades, des blessés et femmes enceintes en tenant compte des aspects psychologiques des patients. Ils leur dispensent les soins préventifs, curatifs ou palliatifs que requiert leur état et veillent à la continuité des soins à l'issue de leur admission ou de leur hébergement. Au cours de ces traitements et de ces soins, la prise en compte de la dimension douloureuse, physique et psychologique des patients et le soulagement de la souffrance doivent être une préoccupation constante de tous les intervenants. »**

Cette charte veut que tous les professionnels de santé soient moralement impliqués dans cette politique de lutte contre la douleur physique et psychologique.

### **I.1.3 Le plan triennal de lutte contre la douleur (1998-2000) DGS/DH n° 98-586 du 22 septembre 1998**

Le programme de lutte contre la douleur instauré par B. Kouchner, secrétaire d'Etat à la Santé en 1998, est basé autour de quatre axes :

- « La prise en compte de la demande du patient
- Le développement de la lutte contre la douleur dans les structures de santé et les réseaux de soins.
- Le développement de la formation et de l'information des professionnels de santé sur l'évaluation et le traitement de la douleur.
- L'information du public » [4].

La mise en place de ce plan triennal a permis une prise de conscience individuelle et collective dans la lutte contre la douleur suggérant que « la douleur n'est pas une fatalité ».

En 2001, une évaluation du plan triennal menée par la société française de santé publique révèle des éléments encourageants comme des changements dans la prise en charge thérapeutique au niveau des médecins, une forte mobilisation du personnel soignant dans la prise en charge de la douleur des patients, etc...

#### **I.1.4 Le plan quadriennal de lutte contre la douleur (2002-2005) DHOS/E n° 2002-266 du 30 avril 2002**

Malgré ces points positifs des progrès restent encore à faire c'est pourquoi le secrétaire d'Etat à la Santé a mis en place un second plan visant à poursuivre les efforts déjà engagés dans cette lutte contre la douleur.

Ce nouveau programme de lutte contre la douleur tend à poursuivre les actions menées au cours du plan triennal tout en visant à améliorer la prise en charge des douleurs chroniques (douleurs cancéreuses, lombalgies, migraines) et la souffrance en fin de vie. Le plan quadriennal est basé sur « la douleur provoquée par les soins et la chirurgie, la douleur de l'enfant et la prise en charge de la migraine ». Les priorités nationales 2002-2005 sont centrées autour des cinq objectifs :

- « Associer les usagers par une meilleure information
- Améliorer l'accès du patient souffrant de douleur chronique à des structures spécialisées
- Améliorer l'information et la formation des personnels de santé
- Amener les établissements de santé à s'engager dans un programme de prise en charge de la douleur
- Renforcer le rôle infirmier notamment dans la prise en charge de la douleur provoquée » [5].

## **I.1.5 Le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010)**

Ce plan repose sur quatre priorités nationales :

- « Améliorer la prise en charge des douleurs des populations les plus vulnérables notamment des enfants et des adolescents, des personnes polyhandicapées, des personnes âgées et en fin de vie.
- Améliorer la formation pratique initiale et continue des professionnels de santé pour mieux prendre en compte la douleur des patients.
- Améliorer les modalités de traitements médicamenteux et d'utilisation de méthodes non pharmacologiques pour une prise en charge de qualité.
- Structurer la filière de soins de la douleur, en particulier celle de la prise en charge des douleurs chroniques dites rebelles, pour rendre plus efficace le dispositif. » [6].

Ce programme d'amélioration de la prise en charge de la douleur est en relation avec deux autres plans de santé publique, dont le plan cancer et le plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. En effet, pour ces deux plans, une des priorités majeures est le soulagement de la douleur des personnes malades.

## I.2 DEFINITION DE LA DOULEUR

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur se définit comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à un dommage tissulaire, réel ou potentiel ou décrite en terme d'un tel dommage. La douleur est toujours subjective. C'est indiscutablement une sensation ressentie dans une ou des parties du corps, toujours désagréable et qui de ce fait est une expérience émotionnelle ».

La douleur est donc un symptôme subjectif non vérifiable mais mesurable, médié par le langage verbal et non verbal. Il n'existe aucune concordance anatomo-clinique ni de marqueur biologique.

Enfin, il faut signaler que l'observateur d'une douleur ne peut en aucun cas jouer un rôle légitime dans sa mesure directe.

### I.2.1 Les composantes de l'expérience douloureuse

- La composante sensori-discriminative :

Elle correspond à l'ensemble des mécanismes neuro-physiologiques de la douleur assurant la détection du stimulus et de l'analyse de ses caractères qualitatifs et temporo-spaciaux.

Cette composante permet de prendre en compte la qualité, la durée, l'intensité et enfin la localisation du message.

- La composante affectivo-émotionnelle :

Elle reflète le retentissement de la douleur sur l'affect.

La douleur pourra donc être vécue différemment selon la personne malade. En effet, certains ressentiront la douleur comme source d'anxiété et d'autres la ressentiront comme source de dépression.

Il s'agit là du côté psychique de la douleur.

- La composante cognitive :

Elle atteste de l'ensemble des processus mentaux capables de conditionner la perception douloureuse ainsi que les réactions comportementales qu'elle détermine.

- La composante comportementale :

Elle correspond à la façon dont le patient exprime sa douleur avec des manifestations observables verbales ou non verbales.

C'est ce qui va permettre à la personne douloureuse d'assurer une communication avec l'entourage.

Il est indispensable, à la fois d'entendre la plainte douloureuse sur le plan physique, mais aussi d'en rechercher toutes les autres dimensions.

## I.2.2 Expérience douloureuse dans le temps

### I.2.2.1 La douleur aigue

La notion de douleur aigue fait référence à la durée de la douleur, inférieure à trois mois, plutôt qu'à son intensité, par opposition à la douleur chronique dont la durée est supérieure à trois mois.

Elle est le reflet d'un symptôme. C'est donc un signal d'alarme utile permettant d'informer le malade d'une lésion, d'une maladie ou d'un dysfonctionnement.

La douleur peut aussi être **induite** par des soins, il s'agit d'une douleur de courte durée causée par le médecin ou une thérapeutique dans des circonstances de survenue prévisible et susceptible d'être prévenue par des mesures adaptées; on l'appelle alors la douleur induite.

La douleur peut encore être **provoquée**; elle est dans ce cas provoquée intentionnellement par le médecin ou le soignant afin de faire un diagnostic en vue d'apporter des informations utiles à la compréhension de la douleur [7].

### I.2.2.2 La douleur chronique

On parle d'une douleur chronique quand elle se prolonge au-delà de trois et/ou six mois selon les auteurs. Son intensité est variable et redondante. La chronicisation de la douleur n'apporte aucune information à caractère diagnostique, elle doit au contraire être considérée comme un syndrome, une pathologie qui nécessite un traitement adapté. Il faut noter qu'une douleur chronique est un réel handicap pour le patient qui en souffre, car en plus d'affecter physiquement la personne, elle l'affecte psychologiquement et moralement.

Les douleurs chroniques ne constituent pas un groupe homogène c'est pourquoi deux groupes sont à identifier :

- Les douleurs liées à une pathologie évolutive comme le cancer ou le SIDA.
- Les douleurs chroniques, non malignes, liées à une pathologie non évolutive [8].

Certaines douleurs aigues peuvent se prolonger en douleurs chroniques. Ce passage peut trouver son explication dans le phénomène de la chronicisation de la douleur.

Il ne faut pas oublier que douleurs aigues et chroniques peuvent coexister. Par exemple, un patient ayant une douleur chronique (Echelle Numérique=6/10) peut présenter des accès douloureux paroxystiques (douleur aigue) qu'il évaluera sur l'Echelle Numérique à 10/10.

## I.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR [1, 8, 9]

### I.3.1 Elaboration de l'influx nociceptif et sa transmission périphérique

Le message douloureux est véhiculé par deux grands types de fibres :

- D'un côté, il existe les fibres A $\delta$  responsable d'une douleur vive et localisée. Elles témoignent de la douleur rapide.
- Et de l'autre côté, la douleur tardive véhiculée est par les fibres C responsables d'une douleur lente et diffuse.

#### I.3.1.1 Nocicepteurs et transmission

Le message douloureux résulte de la stimulation de nocicepteurs (terminaisons libres amyéliniques) très présents au niveau des tissus cutanés, musculaires et des parois viscérales.

Les nocicepteurs cutanés ont la caractéristique d'avoir un seuil de réponse élevé, une absence d'activité spontanée et une sensibilisation par stimulation répétée.

Une fois stimulé, l'influx sera transmis à la corne postérieure de la moelle par les fibres A $\delta$  entraînant ainsi une douleur localisée et précise.

#### I.3.1.1.a) Médiateurs de la douleur

La stimulation des nocicepteurs dépend des médiateurs qui sont libérés à partir des tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes), des macrophages et des terminaisons des fibres afférentes (substances P, *calcitonin gene related peptide* [CGRP]). On dénombre donc une grande quantité de médiateurs mais parmi eux on distingue :

- L'histamine, issue de la dégranulation des mastocytes, à l'origine d'une action prurigineuse puis douloureuse.

- Les prostaglandines, non algogènes, qui sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances.
- La bradykinine, maillon essentiel, provoquant une cascade d'évènement avec libération des autres médiateurs, augmentation de la perméabilité vasculaire et vasodilatation.

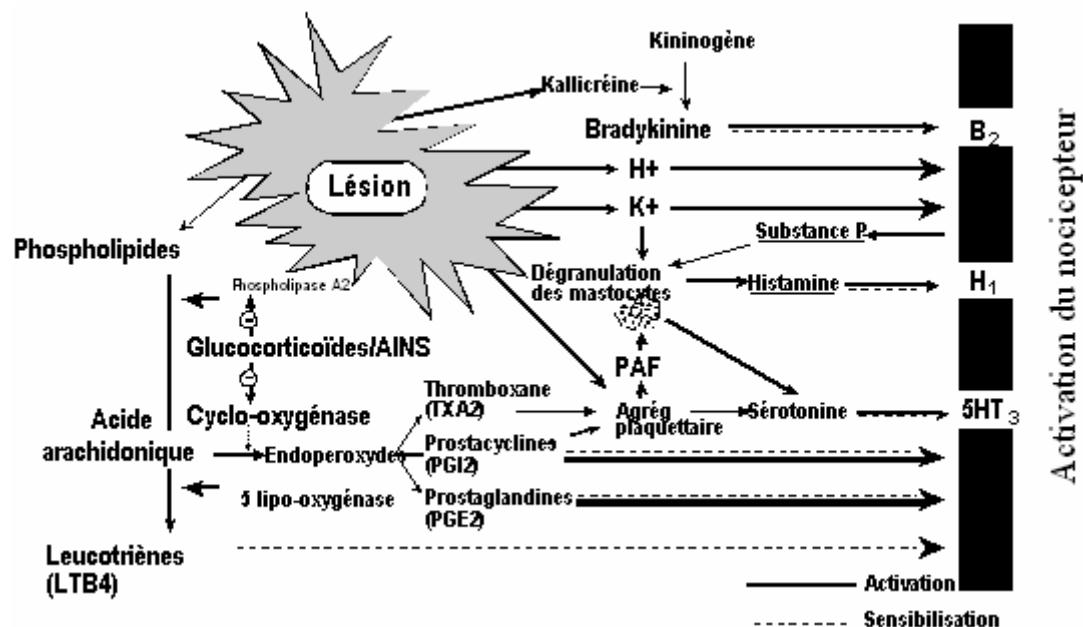


schéma 1: Génèse neurochimique de la douleur périphérique [10]

### I.3.1.1.b) Les mécanismes d'hyperalgésie

Les mécanismes d'hyperalgésies, au nombre de deux, sont à l'origine de l'amplification du message douloureux.

- L'hyperalgésie  **primaire** concerne les tissus lésés.

En effet, les médiateurs libérés à ce niveau contribuent à augmenter l'inflammation provoquant par la suite une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, des réponses exagérées aux stimuli habituellement non nociceptifs (allodynie), voir parfois une activité spontanée.

➤ L'hyperalgésie **secondaire** concerne les tissus péri-lésionnels.

L'amplification du message nociceptif est dans ce cas liée au réflexe d'axone correspondant à une libération en périphérie (par voie antidromique) des substances algogènes, créant ainsi une hyperalgésie en tache d'huile ou une hyperalgésie secondaire.

C'est donc en bloquant précocement les fibres nociceptives qu'une rupture du cercle vicieux de la douleur périphérique serait possible, empêchant de même l'installation des mécanismes d'hyperalgésie.

### I.3.2 Relais médullaire et modulation de l'influx

Les fibres rejoignent ensuite la moelle épinière par les racines postérieures.

Les fibres C et A $\delta$  vont aller se projeter au niveau des couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière (couche I, II et V), et vont également envoyer des collatérales aux étages médullaires sus et sous-jacents. Un recouvrement important des territoires différents est alors réalisé.

Les fibres A $\alpha$  et A $\beta$  se projettent aussi au niveau de la couche V.

Ainsi, les neurones de la couche V de la corne dorsale de la moelle épinière reçoivent des influx de toutes les catégories de fibres. Ces informations peuvent être cutanées, musculaires ou viscérales.

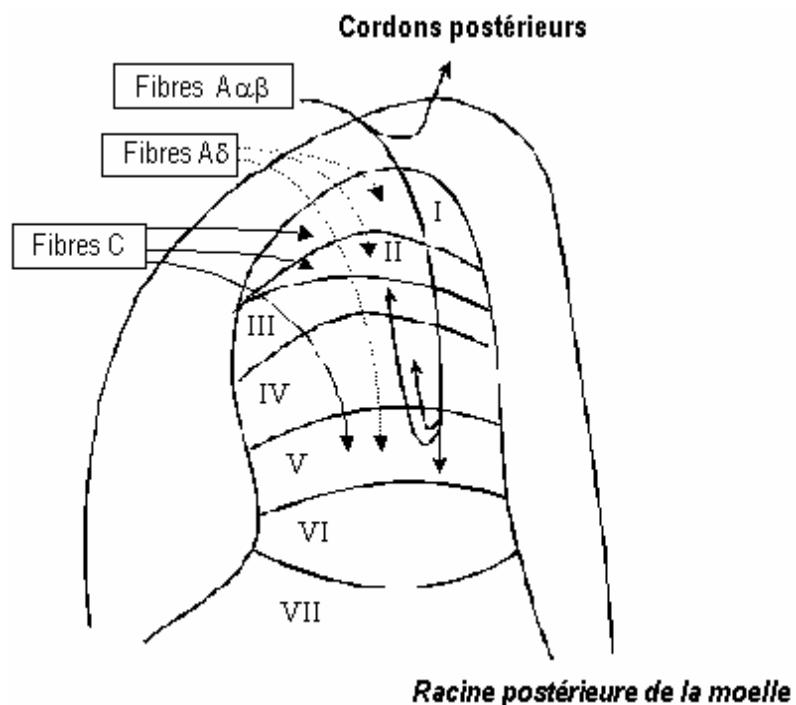


schéma 2 : Fibres afférentes douloureuses dans la corne postérieure de la moelle épinière [10]

Le relais médullaire peut être fait par deux types de neurones :

- Les neurones nociceptifs spécifiques localisés dans les couches superficielles I et II véhiculant des stimuli nociceptifs.
- Les neurones nociceptifs non spécifiques ou neurones convergents localisés dans les couches profondes V qui véhiculent à la fois des stimuli nociceptifs et non nociceptifs. Ces neurones convergents, présents dans la couche V, contiennent donc des informations à la fois cutanées, musculaires et viscérales.

Cet afflux d'informations sur les neurones convergents est à l'origine des douleurs projetées, douleurs rapportées par erreur lors de l'analyse corticale au métamère cutané (le plus largement représenté) alors que l'origine réelle est viscérale, articulaire ou musculaire.

Une fois la connexion synaptique établie, les fibres A $\delta$  et C libèrent des peptides (substance P, CGRP) et des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate). Il semble que ce soit la substance P et le glutamate qui joue un rôle important dans la transmission du message.

Les récepteurs au glutamate sont de plusieurs types : récepteurs AMPA, récepteurs NMDA, récepteurs kainate. Le récepteur NMDA est lié à l'entrée du calcium dans la cellule, son activation est contrôlée par la glycine et le magnésium. Ce récepteur est uniquement impliqué dans les modifications neuronales à long terme. Lors d'une entrée massive d'ion calcium dans la cellule, une cascade d'effets se déclenche. Des neurotransmetteurs sont alors libérés entraînant par la suite une dépolarisation post-synaptique lente et prolongée.

Une sommation des influx nociceptifs peut alors avoir lieu. La cellule devient hyperactivable, les canaux ioniques restent ouverts et la connexion synaptique est de ce fait perméable.

L'ensemble crée un dysfonctionnement neuronal avec possible destruction neuronale aboutissant à un accroissement de l'intensité douloureuse. C'est l'hyperalgésie centrale ou sensibilisation centrale.

Cliniquement en cas de sensibilisation centrale, des stimulations normalement non douloureux peuvent le devenir. Ce sont des allodynies.

Lors d'une douleur persistante celle-ci met en jeu des modifications neurochimiques durables qui vont expliquer la mémorisation et la pérénisation des épisodes douloureux.

En même temps que le relais médullaire s'effectue des contrôles inhibiteurs de l'information douloureuse au niveau de la corne postérieure sont également mis en jeu :

➤ Le contrôle de la porte ou théorie du « gate control ».

Cette théorie dit que les fibres tactiles A $\alpha$  et A $\beta$  exerceraient une action inhibitrice sur les fibres nociceptives A $\delta$  et C.

L'exemple du phénomène d'épilation tend à le démontrer. En effet, après retrait d'une bande de cire, le réflexe est d'apposer sa main sur l'endroit venant d'être fait.

➤ Le système opioïde.

Les récepteurs aux opioïdes sont répartis en trois catégories : récepteurs  $\mu$ ,  $\alpha$  et  $\kappa$ . On les retrouve en périphérie mais également au niveau du SNC. Les agonistes des récepteurs opioïdes  $\mu$  (les morphiniques) permettent de bloquer les stimuli nociceptifs. Dans notre organisme sont présent des peptides endogènes, les endorphines, capables de se fixer sur les récepteurs aux opioïdes mimant les effets de la morphine. Ces endorphines sont rencontrées le plus souvent dans les structures cérébrales impliquées dans la nociception.

### I.3.3 Intégration du message douloureux et ses contrôles

L'intégration des stimuli se passe majoritairement au niveau du cortex insulaire, de l'aire SII et du gyrus antérieur, et de façon plus inconstante au niveau du thalamus et l'aire SI.

Les réponses au niveau insulaire SII et thalamiques correspondent à la composante sensori-discriminative (description de manière précise) de la douleur alors que les réponses au niveau du cortex SI reflètent la stimulation nociceptive cutanée de surface.

L'intégration du message douloureux va déclencher des stimulations cérébrales à l'origine de contrôles inhibiteurs descendants. Plusieurs zones au niveau bulbaire ont été identifiées comme ayant une fonction analgésique. Ces zones sont principalement : la substance grise péréiaqueducale (SGPA), le noyau raphé magnus (NRM). Les fibres de ces zones vont exercer par l'intermédiaire de neuromédiateurs (substances opioïdes, sérotonine et noradrénaline) un effet inhibiteur sur les neurones convergents (couche V).

On comprend ici l'action double des opioïdes. D'une part leur action est de bloquer les réponses aux stimuli douloureux, et d'autre part leur action va permettre de renforcer le contrôle inhibiteur descendant de la douleur. De même, les antidépresseurs tricycliques, comme nous le verrons au chapitre III.2.1, peuvent jouer un rôle dans le traitement de la douleur du fait des mécanismes sérotoninergiques inhibiteurs descendants.

## I.4 LES DIFFERENTES TYPES DE DOULEUR

### I.4.1 La douleur par excès de nociception

La douleur par excès de nociception résulte d'une cascade de mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques se résumant en trois étapes :

- Activation des nocicepteurs conduisant à l'élaboration du message nerveux puis passage dans la fibre nerveuse.
- Relais au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. C'est à ce niveau qu'amplification ou blocage du message peut avoir lieu.
- Intégration du message au niveau du cerveau provoquant une sensation associée à une émotion ou affection.

Dans le cas des douleurs par excès de nociception le système nerveux (SN) n'est pas altéré.

L'apparition de la douleur est généralement immédiate et la localisation des douleurs est fonction de l'organe lésé [9].

Ces douleurs sont habituellement réceptives aux traitements antalgiques usuels ; palier I, II, III de l'OMS décrits au chapitre « Approche thérapeutique ».

## I.4.2 La douleur neuropathique ou de désafférentation

Les douleurs neuropathiques semblaient plus rares mais elles étaient moins diagnostiquées jusqu'alors dans la maladie cancéreuse.

Elles sont dues à une lésion du système nerveux central (SNC) ou périphérique, et surviennent sans aucune stimulation des nocirécepteurs contrairement aux douleurs nociceptives. On les retrouve en général associées aux douleurs par excès de nociception. Chez les patients atteints de cancers, 80% d'entre eux présentent des douleurs mixtes associant douleur par excès de nociception et douleur neuropathique, résultant dans la plupart des cas d'une compression ou d'un envahissement tumoral [11].

Le diagnostic de ce type de douleurs est basé sur les caractéristiques sémiologiques particulières qui facilitent leur reconnaissance (cf. tableau 1). En effet, que les lésions rencontrées soit d'origine centrale ou périphérique, les signes cliniques d'identification sont fréquemment :

- Brûlures, décharges électriques
- Arrachements, élancements
- Fourmillements, engourdissements
- Picotements, démangeaisons

L'identification de ces douleurs s'effectue à l'aide de l'échelle DN4 (voir annexe I).

Les traitements antalgiques usuels sont habituellement insensibles à ce type de douleurs. On utilise donc des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine...) et des antiépileptiques qui répondent de manière plus efficace [1-7-9].

| <b>Douleur par excès de nociception</b>  | <b>Douleur neuropathique</b>  |
|--|---|
| Système nerveux normal sans lésions.   | Lésion nerveuse périphérique ou centrale.   |
| Rythme mécanique ou inflammatoire.   | Composante continue ou fulgurante.  |
| Régionale, sans topographie neurologique.  | Topographie neurologique périphérique ou centrale.  |
| Examen neurologique normal.  | Signes d'hypoesthésie ou d'hypersensibilité.  |
| <u>Caractéristiques descriptives :</u><br>serrement, écrasement en étau, broiement, étirement, torsion, arrachement, lourdeur. | <u>Caractéristiques descriptives :</u><br>élancement, en éclairs, décharges électriques, picotements, fourmillements, |

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques d'une douleur nociceptive et d'une douleur neuropathique [7].

### I.4.3 La douleur psychogène

La douleur psychogène est un paramètre à considérer absolument. Elle n'est reliée à aucune lésion apparente connue, pourtant elle entraîne chez le patient concerné un impact négatif sur sa qualité de vie et une réelle souffrance psychique.

Il s'agit d'une réaction émotionnelle plus ou moins intense qui évolue en fonction du vécu de la personne. On peut comprendre alors que les rapports psychiques et organiques sont étroitement impliqués. Une prise en charge psychologique de la personne est nécessaire pour obtenir de meilleur résultat en vue d'une diminution de l'intensité de la douleur [12].

La place des psychologues dans les services de médecine notamment dans les unités de soins palliatifs et dans les centres de la douleur permet d'avoir une approche différente permettant de considérer la personne dans son entier.

En effet, grâce à la relation patient/psychologue certains paramètres encore non exprimés par le patient vont être évacués les faisant se sentir libérés, accédant ainsi à une réalité nettement plus rassurante voir parfois réparatrice.

C'est ce travail en équipe qui va permettre de mieux comprendre le patient et donc d'adapter spécifiquement son traitement [13].

A noter que dans ces services à réputation difficile un psychologue est nécessaire pour les patients et peut s'avérer aidant pour les soignants.

Parallèlement, d'autres techniques non médicamenteuses seront détaillées au chapitre « Autres approches thérapeutiques ».

#### **I.4.4 La douleur globale : un phénomène multifactoriel et complexe**

A travers cette définition on comprend bien que la douleur est une expérience individuelle et subjective. C'est une sensation qui dépasse la notion de nociception car elle prend en compte diverses variables propres à chaque individu ; les facteurs familiaux, sociaux et culturels. C'est pourquoi une réévaluation globale de l'ensemble de ces paramètres est nécessaire. Le but étant d'obtenir la meilleure adaptation thérapeutique pour le patient.

Certains paramètres comme l'anxiété, la personnalité du patient voir les expériences douloureuses antérieures peuvent également concourir à influencer cette sensation de douleur.

C'est ainsi que l'on peut définir la douleur globale comme la somme de toutes les douleurs.

Les professionnels de santé doivent donc tenir compte de tous ces facteurs en vue d'effectuer une évaluation rigoureuse, précise et globale de la douleur leur permettant d'adapter au mieux le traitement.

#### I.4.5 La place du psychologue dans la prise en charge des douleurs

La douleur est d'abord due à des mécanismes physiopathologiques, mais l'existence d'une activation psychique chez ces patients n'est pas à négliger. Le psychologue est donc à l'écoute de cette douleur ainsi qu'aux paramètres qui l'entourent ; comme l'angoisse, le stress, le désarroi etc.

Le travail psychothérapeutique est l'occasion d'une ouverture où le patient et son thérapeute cherchent ensemble à mettre en sens puis à co-créer une réalité plus rassurante, et parfois réparatrice.

La traduction par le psychologue, à l'intention des équipes soignantes, de la charge émotionnelle qui participe à la plainte douloureuse, peut aider ces dernières à se sentir moins démunies face au caractère répétitif et envahissant du symptôme.

Le psychologue se substitue alors au « moi contenant » pour les patients, mais aussi pour les équipes, en apportant sa contribution propre à une réflexion commune autour de la prise en charge des patients douloureux en cancérologie [13].

## I.5 LA DOULEUR CANCEREUSE

En France, l'incidence du cancer a augmenté de 63% au cours de ces vingt dernières années (170 000 nouveaux cas en 1980 pour 278 000 en 2000) [9]. La douleur reste un des problèmes majeurs chez les patients atteints de cancer. En effet, elle affecte 25% à 30 % des patients pour qui un diagnostic récent a été posé, et 70% à 80% des patients en situation palliative [14]. Au regard de ces chiffres on comprend que la douleur est complexe.

La douleur cancéreuse regroupe en effet plusieurs types de douleurs. Parmi celles-ci on retrouve **la douleur due à la progression de la maladie** responsable de douleur par excès de nociception et de douleur neuropathique, **la douleur iatrogène**, c'est la douleur causée par des actes diagnostiques, de soins et par les traitements eux-mêmes. On retrouve aussi **la douleur séquellaire**, liée aux traitements et se poursuivant à l'arrêt de ceux-ci. (douleur post-chimiothérapiques, post-chirurgicales et post-radiothérapiques).

Grâce à une meilleure connaissance de la douleur et une meilleure formation des soignants, il semble que près 90% des personnes atteintes de douleur cancéreuse soient correctement soulagées, malheureusement même si la médecine a fait de gros progrès, 10% de personnes souffrent toujours []. C'est pourquoi des efforts restent à faire pour encore mieux appréhender la douleur cancéreuse et son suivi, notamment lorsque cette douleur évolue vers une chronicisation.

En effet, la chronicisation de la douleur cancéreuse relève d'un prolongement dans le temps de stimuli mettant en jeu des mécanismes encore peu compris. L'origine de cette chronicisation allie les mécanismes consécutifs à l'excès de nociception et les lésions du système nerveux autrement dit les douleurs neuropathiques dans le cancer.

Selon quelques études réalisées à partir de modèles animaux le prolongement dans le temps d'une stimulation douloureuse modifierait la neuroplasticité des neurones impliqués dans le phénomène de la douleur. Ces modifications semblent être de deux types :

- bourgeonnement des terminaisons axonales associé à une multiplication de nouvelles synapses sur des neurones adjacentes.
- Changement de l'excitabilité des neurones postsynaptiques.

Le mécanisme d'action d'un point de vue central des douleurs neuropathiques fait référence aux mécanismes hypothétiques vus ci-dessus.

Chez des modèles animaux de douleurs chroniques non cancéreux, une hyperexcitabilité des neurones nociceptives a été décrite. Celle-ci serait la conséquence d'une activation des récepteurs de type NMDA (récepteur au glutamate) présents au sein de ces neurones.

En situation physiologique basale, les récepteurs NMDA sont bloqués par l'intermédiaire d'un potentiel de repos. Seulement, au cours d'une stimulation intense la fixation de la substance P à son récepteur NK1 entraîne une dépolarisation de la membrane neuronale et libère le récepteur NMDA. Le glutamate, étant libéré en même temps que la substance P, peut venir se fixer sur son récepteur provoquant une hyperexcitabilité de la membrane [15].

D'après ce mécanisme on comprend l'intérêt du rôle des molécules antagonistes des récepteurs NMDA dans le traitement des douleurs chroniques cancéreuses.

## **II. EVALUATION DE LA DOULEUR**

### **II.1 LES OUTILS**

L'évaluation de l'intensité de la douleur est une étape importante dans sa prise en charge. En effet, c'est en faisant participer le patient que les équipes soignantes vont pouvoir apprécier l'effet antalgique et ainsi, adapter leur stratégie médicamenteuse.

Classiquement il existe deux méthodes d'évaluation de la douleur. On abordera dans un premier temps les techniques d'autoévaluation, qui se base sur les informations collectées auprès du patient lui-même alors que les méthodes d'hétéro évaluation rapportent des informations effectuées par un tiers (médecin, infirmière).

Les instruments utilisés doivent posséder certaines propriétés métrologiques (instruments validés). Ils doivent effectivement mesurer l'intensité douloureuse (validité), permettre des mesures reproductibles (fiabilité) et être sensibles aux variations (sensibilité au changement) [16].

Selon une étude réalisée en 1999 par l'Agence Nationale d'Accréditation d'Evaluation en Santé (ANAES), les échelles d'auto évaluation sont considérées comme validées en situation de douleur aigue et de douleur chronique non liées au cancer. A noter qu'elles ont également été étudiées dans des populations atteintes de cancer.

Voici une liste non exhaustive des échelles les plus employées en clinique.

## II.1.1 Echelle d'auto évaluation

### II.1.1.1 Echelle visuelle analogique (E.V.A.)

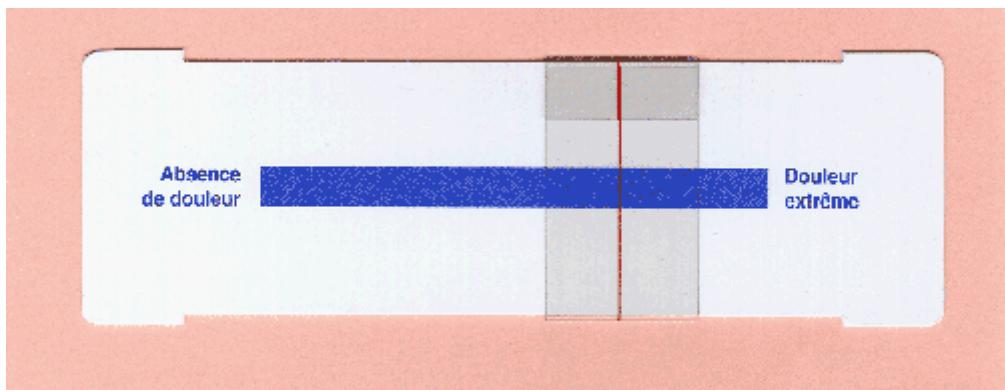


schéma 3 : Réglette d'échelle visuelle analogique [17]

D'après ce schéma, on voit un curseur mobile que le patient déplace lui-même selon l'intensité de sa douleur. Derrière l'échelle, une cotation de 1 à 10 permet à l'examineur de chiffrer l'intensité de la douleur. Il vaut mieux ne pas indiquer le résultat au patient. Grâce à cette échelle, les équipes peuvent rapidement se rendre compte de l'efficacité ou de l'échec du traitement antalgique.

L'E.V.A. est la méthode de référence car elle est simple, reproductible, sensible et linéaire. Toutefois, cette méthode d'évaluation ne peut être utilisée en cas de mauvaise compréhension du patient (déficit de son état mental ou état de stress), ou de douleur initialement trop intense (peu d'alternative en cas d'aggravation) [9-18-19].

### **II.1.1.2 Echelle Verbale Simple (E.V.S.)**

L'échelle verbale simple s'utilise lorsque les patients ont des difficultés à se représenter leur douleur sur une réglette ou en cas d'incompréhension des autres échelles [9-18-19].

L'E.V.S propose 4 à 5 adjectifs pour lesquels un chiffre lui correspond.

- douleur absente → 0
- douleur faible → 1
- douleur modérée → 2
- douleur intense → 3
- douleur extrêmement intense → 4

### **II.1.1.3 Echelle Numérique (E.N.)**

L'échelle numérique consiste à demander au patient de chiffrer l'intensité de sa douleur à un moment précis entre 0 (douleur absente) et 10 (douleur insupportable ou maximale imaginable).

L'E.N. est généralement mieux comprise pour les personnes âgées, seulement, la préférence numérique pour les nombres paires entraîne une agrégation des réponses [9-18-19].

Afin d'obtenir des résultats fiables il est recommandé de toujours utiliser la même méthode pendant le traitement antalgique. L'évaluation doit être faite régulièrement aussi bien au repos qu'en pleine activité.

## **II.1.2 Echelle d'hétéro évaluation**

Les échelles d'hétéro évaluation, ou échelles comportementales sont utilisées afin de déceler tous signes de douleur chez les patients ne pouvant s'exprimer (personnes âgées, enfants, patients déments ou dans le coma). C'est grâce à un travail en équipe que les informations récoltées auprès du patient pourront aider à évaluer la douleur.

Ces échelles comportementales doivent répondre à des critères de qualité (sensibilité, fiabilité et validité) afin d'être utilisable [18-19].

### **II.1.2.1 Echelle DOLOPLUS 2**

Face à l'absence totale d'outils d'hétéro évaluation chez la personne âgée non communicante, des gériatres se sont mobilisées. C'est donc en 1992 que l'échelle DOLOPLUS fut créée par Bernard Wary au CHR de Metz Thionville. Puis en 1994, sous l'impulsion des Professeur R. Schaefer et CH. Rapin, le collectif DOLOPLUS fut créé. Il regroupe 15 géronto-palliatologues francophones.

C'est finalement le 28 avril 1999 que l'échelle DOLOPLUS 2 fut officiellement validée permettant ainsi sa diffusion (voir annexe II).

L'échelle est divisée en items (retentissement somatique, psychomoteur et psychosocial) basés sur l'observation comportementale du patient par un membre de l'équipe. La cotation doit être pluridisciplinaire, précise et quotidienne jusqu'à cessation des symptômes douloureux. Un apprentissage rapide de son utilisation est donc nécessaire.

L'avantage de cette échelle d'hétéro évaluation est qu'elle tient compte de l'aspect pluridimensionnel de la douleur [20-21].

## **II.1.2.2 Echelle Comportementale d’Evaluation de la Douleur pour la Personne Agée (ECPA)**

Cette échelle est basée sur le même principe que l’échelle DOLOPLUS 2. Ses principes d’utilisation sont indiqués. L’avantage de l’ECPA est qu’elle tient compte de la douleur provoquée pendant les soins [20] (voir annexe III).

## **II.1.2.3 Questionnaire douleur de St Antoine (QDSA)**

Le questionnaire douleur de St Antoine est en fait une adaptation en langue française du « *Mc Gill Pain Questionnaire* ». Ce questionnaire s’intéresse à la description de la douleur par le patient. Il s’agit d’une évaluation à la fois qualitative et quantitative. Le patient coche les mots qui lui paraissent le mieux décrire sa douleur et les cotes en intensité.

Ce questionnaire comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes : 9 sensorielles ,7 affectives et 1 évaluative. (voir annexe IV)

Le questionnaire est nettement plus long à traiter qu’une échelle visuelle et peut parfois poser quelques problèmes de compréhension. Malgré sa longueur, ce questionnaire permet l’appariement du patient et de ce fait l’évaluation de la douleur est liée au vécu du patient [1].

## II.2 AVANTAGES ET LIMITES DES ECHELLES D'EVALUATION

### Avantages :

#### Les échelles d'évaluation :

- Identifient les patients douloureux (de nombreux patients douloureux ne se plaignent pas spontanément).
- Améliorent la qualité de la relation soignant/soigné en montrant au patient que l'on croit à l'authenticité de sa douleur.
- Procurent des critères communs à l'équipe facilitant des prises de décisions homogènes au sein de l'équipe.
- Facilitent la mise en place de traitements antalgiques adaptés à l'intensité de la douleur, permettent de suivre l'efficacité du traitement pour un même patient.
- Permettent de transcrire les informations précises dans le dossier du patient, rendant ainsi la douleur visible.

### Limites :

- Ne donnent pas d'indications sur l'origine de la douleur, ni sur les mécanismes sous-jacents (anxiété, dépression, vécu du traitement...), ni sur l'intensité.
- Ne permettent pas les comparaisons entre les patients.

En conclusion, l'évaluation de la douleur d'un patient relève d'une action qui doit être faite de manière systématique, répétée et pluridisciplinaire. Grâce à cela, des adaptations thérapeutiques parfois pluriquotidiennes pourront être envisagées en vue d'assurer aux patients un confort et un soulagement maximal vis-à-vis de leur douleur [7].

## **III. APPROCHE THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE : STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS (S.O.R.) 2002**

### **III.1 PRINCIPES GENERAUX**

Le principe des traitements antalgiques médicamenteux des douleurs par excès de nociception chez les patients cancéreux s'appuie en partie sur les recommandations de l'OMS publiées en 1986.

Selon l'OMS, la prise en charge des douleurs cancéreuses par excès de nociception s'articule autour de cinq axes essentiels :

- une prescription par voie orale
- une prescription personnalisée
- une prescription à intervalles réguliers
- une prescription avec un constant souci du détail
- une prescription en respectant l'échelle de l'OMS à 3 paliers.

La prescription écrite et expliquée doit permettre d'anticiper un accès douloureux spontané ou provoqué. Pour cela une réévaluation régulière est nécessaire.

Le délai d'évaluation et de changement de niveau doit être adapté à la durée d'action de l'antalgique et à l'intensité de la douleur.

L'utilisation de co-antalgiques doit être systématiquement envisagée à chaque niveau de l'échelle antalgique OMS.

La prescription d'opioïdes forts doit être une possibilité en cas de douleurs très intenses [22].

## III.2 TRAITEMENTS ANTALGIQUES MEDICAMENTEUX DES DOULEURS PAR EXCES DE NOCICEPTION

### III.2.1 Antalgiques de palier I (antalgiques non opioïdes)

Les antalgiques de palier I sont utilisés en première intention lorsque les douleurs aigues ou chroniques sont d'intensité faible à moyenne.

Ils agissent au niveau des nocicepteurs périphériques en bloquant la synthèse des prostaglandines ou en interférant avec les substances algogènes (histamine, substance P) agissant au niveau des nocicepteurs périphériques.

A l'intérieur de ce palier on retrouve le *paracétamol*, *l'aspirine* et *les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS).

Le paracétamol est depuis quelques années l'antalgique non morphinique le plus utilisé. En effet contrairement aux AINS il ne possède quasiment pas d'effets indésirables ni d'interactions médicamenteuses. Les seules précautions à prendre sont en cas d'allergie au produit, d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

Même si les AINS sont à utiliser avec plus de vigilance, ils constituent un atout majeur dans le cas de douleurs liées à un épisode inflammatoire ou réfractaire au paracétamol [1-9-22].

Les antalgiques de palier I et particulièrement le paracétamol sont souvent utilisés en association avec des antalgiques morphinique dans la prise en charge des douleurs cancéreuses. Cette association synergique permet de renforcer l'action des morphiniques et donc de réduire la douleur [23].

### **III.2.2 Antalgiques de palier II (opioïdes faibles)**

Les antalgiques de palier II s'utilisent dans le cadre de douleurs modérées à sévères n'ayant pas été soulagées par le palier I.

D'un point de vue pharmacologique, ce sont des agonistes morphiniques qui agissent principalement au niveau des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Ainsi ils reproduisent les effets de la morphine mais de façon moindre car il s'agit d'opioïdes faibles.

Les molécules appartenant à ce palier sont le tramadol, la codéine, la poudre ou l'extrait d'opium et le dextropropoxyphène.

A noter que les antalgiques de palier II peuvent être utilisés seuls mais la plupart du temps on les retrouve associés au paracétamol [22].

Quelques noms de spécialités :

**Tramadol :** TOPALGIC<sup>®</sup>, ZAMUDOL<sup>®</sup> ....

**Tramadol/paracétamol :** ZALDIAR<sup>®</sup>, IXPRIM<sup>®</sup>

**Dextropropoxyphène/paracétamol :** DI-ANTALVIC<sup>®</sup> ...

**Poudre d'opium :** LAMALINE<sup>®</sup> ...

**Paracétamol/codéine :** CLARADOL<sup>®</sup>, KLIPAL<sup>®</sup>, EFFERALGAN

CODEINE<sup>®</sup>...

### **III.2.3 Antalgiques de palier III (opioïdes forts)**

La morphine constitue le produit de référence des opioïdes forts. Elle fut découverte en 1807 après purification de l'opium, latex obtenu après incision des capsules du pavot.

C'est un des médicaments fondamentaux dans la prise en charge des douleurs cancéreuses quel que soit le stade évolutif de la maladie. Son utilisation peut donc être précoce en cas de douleurs cancéreuses de manière à ne pas perdre de temps à administrer des thérapeutiques qui s'averront inefficaces.

Les antalgiques de palier III sont classés en trois catégories selon leurs modalités d'interactions avec les différents récepteurs opioïdes (mu, delta et kappa). On distingue donc les morphiniques antalgiques agonistes (complets), agonistes partiels, agonistes-antagonistes.

Les plus utilisés dans la prise en charge des douleurs cancéreuses sont les morphiniques antalgiques agonistes [1-9-22].

La morphine et bien d'autres (fentanyl, hydromorphone, oxycodone) font partie de cette catégorie (cf. tableau 2).

#### **III.2.3.1 Mécanismes d'action des opioïdes forts agonistes**

La morphine possède plusieurs propriétés pharmacologiques dont son effet antalgique puissant qui est à l'origine de son utilisation. La morphine est un agoniste préférentiel des récepteurs mu des opioïdes.

Les morphine ainsi que les autres morphiniques sont reconnus pour être des antalgiques d'action centrale (site d'action spinale et supraspinale).

Les sites d'actions spinales sont à l'origine d'une diminution de la substance P au niveau présynaptique, et d'une réduction de la transmission du message au niveau postsynaptique par baisse de l'activité des neurones ascendants.

Les sites d'actions supraspinales de la morphine permettent de renforcer la réduction du message nociceptif.

Une action périphérique de la morphine est également évoquée par blocage de la libération de substance P dans le sens antidromique.

Outre ce puissant effet antalgique procuré par les morphiniques agonistes forts, ils entraînent des effets indésirables.

Par ses actions excitatrices centrales, les morphiniques entraînent des nausées, vomissements, myosis et parfois même des convulsions.

Par ses actions inhibitrices sur le SNC, ils sont responsables de somnolence et de dépression respiratoire.

Ses actions périphériques peuvent induire une constipation, une hypersudation, une broncho constriction.

A noter que la plupart de ses effets indésirables sont doses dépendants d'où la nécessité d'un ajustement strict de la posologie en fonction de l'intensité de la douleur [1-9-22].

| Spécialités Concernées  | Formes et présentations   | Composition                                      |
|---|---|--|
| Morphine injectable   | Ampoules injectables  | 10-20-50-100-200-400-500 mg                      |
| -Morphine solution buvable<br>-Morphine sirop 5mg/ml<br>-Morphine soluté, récipient unidose (ORAMORPH®) | Ampoules et solutés buvables en flacons ou récipients unidoses. | 10-20 mg<br>10-30-100 mg/ml                      |
| -SEVREDOL® (sulfate de morphine)<br>-ACTISKENAN® (sulfate de morphine)                                  | Comprimé ou gélule à libération immédiate                       | 10-20 mg<br>5-10-20-30 mg                        |
| -MOSCONTIN® (sulfate de morphine)<br>-SKENAN® (sulfate de morphine)                                     | Comprimés ou gélules à libération prolongée sur 12h             | 10-30-60-100<br>200 mg<br>10-30-60-100<br>200 mg |
| KAPANOL® (sulfate de morphine)  | Gélules à libération prolongée sur 24 h                         | 20-50-100 mg                                     |
| SOPHIDONE® (chlorhydrate d'hydromorphone)   | Gélules à libération prolongée sur 12 h                         | 4-8-16-24 mg                                     |
| OXYCONTIN® (chlorhydrate d'oxycodone)   | Comprimés à libération prolongée sur 12 h                       | 10-20-40-80 mg                                   |
| OXYNORM® (chlorhydrate d'oxycodone)   | Gélules à libération immédiate                                  | 5-10-20 mg                                       |
| DUROGESIC® (fentanyl)   | Dispositif transdermique à libération prolongée sur 72 h        | 12-25-50-75-100 µg/h                             |
| ACTIQ® (citrate de fentanyl)  | Dispositif transmuqueux pour application buccale                | 200-400-600-800-1200-1600 µg                     |

Tableau 2 : Principaux morphiniques disponibles en ville et à l'hôpital.

### III.2.3.2 Co-administration des antalgiques

D'après les S.O.R., les associations palier I/II et I/III sont possibles par contre en aucun cas une association palier II/III ne sera possible. Le risque étant une augmentation des effets indésirables voir même dans certains un surdosage morphinique.

### **III.3 TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES**

#### **III.3.1 Les antidépresseurs tricycliques**

L'utilisation des antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques a été démontrée pour la première fois en 1960. Depuis des nombreuses études ont été faites en vue de conforter cette observation.

Il existe plusieurs types d'antidépresseurs disponibles sur le marché. On retrouve les antidépresseurs tricycliques (inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), les inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO), les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) etc. Des études montrent que les antidépresseurs tricycliques sont les plus efficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques. Le mécanisme d'action à potentiel antalgique suggère une action indépendante de toute action antidépressive et à localisation centrale.

Les propriétés antinociceptives s'expliquent par l'inhibition mixte de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : deux médiateurs impliqués dans la modulation de la douleur. Une interaction entre antidépresseur et le système opioïde a été évoqué, toutefois des études restent encore à être prouvées [1-9].

Malgré leur potentiel antalgique dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, les antidépresseurs tricycliques, dérivés de l'imipramine (TOFRANIL®) : amitriptyline (LAROXYL®) ; clomipramine (ANAFRANIL®) présentent quelques effets indésirables qu'il ne faut pas négliger. Notamment les propriétés anticholinergiques (bouche sèche, myosis, constipation, rétention urinaire) qui sont souvent gênante pour les patients, mais surtout leur cardiotoxicité. Une utilisation donc quotidienne de ces molécules n'est pas envisageable. Mieux vaut utiliser des molécules avec des effets indésirables moins en vue d'assurer un minimum de confort surtout lorsqu'il s'agit de personnes en fin de vie.

### III.3.2 Les antiépileptiques

La mise en évidence d'un pouvoir antalgique concernant les antiépileptiques fut évoquée en 1942 dans la prise en charge de la névralgie du trijumeau. Plusieurs études ont ensuite été réalisées permettant de leurs attribuer les indications suivantes : névralgie du trijumeau, prophylaxie de la migraine et neuropathie diabétique. Etant donné le caractère antalgique des antiépileptiques dans les syndromes douloureux chroniques, cela a fait l'objet de recherches à propos de leur utilisation dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, douleurs apparaissant secondairement aux douleurs par excès de nociception chez des patients cancéreux.

Des résultats en faveur d'une efficacité ont finalement été démontrés [1-9].

Les douleurs neuropathiques sont dues à des lésions du SNC ou périphérique. La conséquence de telles lésions provoque alors une accumulation de canaux sodiques sur les nerfs périphériques lésés et une néosynthèse de ces canaux au niveau du ganglion spinal entraînant dans un second temps de possibles décharges ectopiques le long des fibres nerveuses périphériques ou dans le ganglion spinal. Ce sont ces décharges qui semblent à l'origine des douleurs ressenties par les patients ayant des douleurs neuropathiques [24].

Les antiépileptiques agissent en bloquant les canaux sodiques ce qui permet d'éviter les décharges ectopiques à l'origine de ces douleurs. Plusieurs médicaments antiépileptiques (NEURONTIN<sup>®</sup>, LAMICTAL<sup>®</sup>, TEGRETOL<sup>®</sup>) ont montré leur efficacité dans les douleurs neuropathiques mais tous font l'objet d'une utilisation hors AMM.

Depuis 2005, une nouvelle molécule antiépileptique, le LYRICA<sup>®</sup> (prébagaline), à potentiel antalgique a reçu pour la première fois l'AMM dans l'indication suivante : traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte.

Le traitement par LYRICA<sup>®</sup> est généralement instauré à la posologie de 150mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la posologie

peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 3 à 7 jours.

Dans les études cliniques contrôlées, 35% des patients traités par LYRICA® et 18% des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50% du score de la douleur [25].

Ce médicament a d'abord été mis sur le marché en ville pour être ensuite mis à disposition dans les hôpitaux.

## **III.4 TRAITEMENT DES DOULEURS CANCEREUSES REFRACTAIRES**

Les antalgiques cités précédemment ne sont pas toujours efficaces face aux douleurs réfractaires encore appelées couramment « rebelles ».

### **III.4.1 Implication des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate**

En expérimentation animale, il a été clairement démontré que la modulation de la douleur résultait d'une balance entre l'activité des systèmes antinociceptifs et pronociceptifs. Ainsi, l'augmentation du niveau de douleur pourrait ne pas être seulement le reflet des influx nociceptifs, mais résulterait aussi d'une sensibilisation à la douleur [26].

Ainsi, le glutamate, acide aminé excitateur libéré par les nerfs afférents, jouerait via les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), un rôle essentiel dans le développement d'une plasticité du système nerveux central aboutissant à une hypersensibilité à la douleur susceptible de faire le lit des douleurs chroniques. En effet, lorsque le glutamate est libéré par les nerfs afférents, il se produit alors une dépolarisation rapide puis lente des cellules répondant à la douleur au niveau de la corne dorsale.

A noter, le rôle important du glutamate lors de son action sur les récepteurs NMDA des neurones spinaux répondant à la douleur. Il s'agit de l'induction du phénomène de « facilitation cumulative de la réponse » autrement appelé « wind up ». Il peut se définir comme l'augmentation d'amplitude de la dépolarisation membranaire des neurones spinaux répondeurs à la douleur, à la suite d'une stimulation répétitive de leur fibre C afférente par un stimulus douloureux appliqué sur un tissu périphérique. De cette façon, la douleur n'est pas seulement instantanée mais comprend aussi une sensation sourde et pulsatile dans la région lésée [9-18-27]

Au fur et à mesure de l'évolution de l'inflammation, l'activation des nocicepteurs met en place un barrage d'influx le long des fibres C sensorielles qui facilite cumulativement l'activité des neurones répondeurs à la douleur dans la moelle épinière. Finalement, on arrive à une situation où des stimuli normalement non pénibles peuvent entraîner une hypersensibilité ou une douleur. La facilitation cumulative peut donc expliquer qu'une douleur aiguë et momentanée devienne chronique dans le temps et sans raison.

Le mécanisme cellulaire de ce phénomène comporte les étapes suivantes :

- Activation des récepteurs NMDA par le glutamate, soit sur le neurone répondeur à la douleur lui-même, soit sur des neurones adjacents.
- Ouverture dans ces neurones des canaux Ca liés au NMDA
- Activation de la synthétase de l'oxyde nitrique (NOS) pour produire de l'oxyde nitrique (NO).

Le NO, médiateur liposoluble, facilement diffusible, passe de façon rétrograde dans la terminaison nerveuse primaire augmentant l'efflux de glutamate donc la dépolarisation du neurone répondeur à la douleur pour finalement accomplir le phénomène de « facilitation cumulative ».

### **III.4.2 Place des antagonistes NMDA dans la prise en charge des douleurs**

La kétamine, antagoniste non compétitif des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), a été largement utilisée en anesthésie générale depuis plus de quarante ans. Du fait de l'implication des récepteurs NMDA dans la douleur, il s'est vu naître un regain d'intérêt concernant la place des molécules à activité anti-NMDA depuis ces dernières années. En effet, il semble que celles-ci détiennent une réelle place dans la prise en charge des douleurs dites « rebelles » aux traitements antalgiques habituellement utilisés [3].

À faibles doses "antihyperalgésiques", la kétamine est capable de limiter la sensibilisation du SNC chez l'animal dououreux, chez les volontaires sains exposés à divers modèles de douleurs et chez les patients opérés. Les données de la littérature rapportent que la kétamine s'avère plus efficace si elle est administrée en bolus peropératoire (0,1 à 0,5 mg/kg), suivie d'une administration continue à la seringue électrique et durant les 48 à 72 heures suivant l'intervention (1 à 2 µg/kg par minute). À ces doses, la kétamine améliore la prise en charge de la douleur postopératoire. Elle limite à la fois l'hyperalgésie postopératoire consécutive au traumatisme chirurgical et celle due à l'utilisation pendant l'opération de fortes doses d'opiacés. L'inhibition de l'hyperalgésie par les antagonistes NMDA limite donc la consommation d'antalgiques, diminue la tolérance aiguë à la morphine et améliore la qualité globale de l'analgésie en période postopératoire [26-28].

Ainsi, les équipes soignantes appartenant au service de soins palliatifs utilisent fréquemment la kétamine, associée aux antalgiques de palier III, comme adjvant de l'analgésie.

L'exigence actuelle de prescription pour les médecins avec les niveaux de preuve -Evidenced based medecines- nous invite à nous interroger sur la qualité des études cliniques.

De ce fait, l'instauration de ces traitements est sujette à des débats, du fait de l'absence d'un nombre suffisant d'études contrôlées randomisées versus placebo, même si la mise en œuvre de ces méthodes fait l'objet de consensus d'utilisation entre équipes spécialisées dans le maniement de ces molécules.

Actuellement, il n'existe pas de niveau de preuve suffisant pour pouvoir affirmer de façon formelle l'efficacité de la kétamine en soins palliatifs. Des études amenant à des consensus semblent indispensables pour permettre la diffusion de cette pratique.

La recherche sur les nouvelles modalités de prise en charge de la douleur se heurte ainsi à deux concepts : faut-il développer de nouvelles molécules, ou doit-on améliorer les conditions d'utilisation des agents antalgiques actuels (nouvelles posologies par exemple), voire « miser » sur les nouvelles propriétés antalgiques de médicaments utilisés pour d'autres indications.

Les conditions économiques actuelles et le peu de moyens accordés aux soins palliatifs concernant la recherche nous orientent plutôt vers une meilleure utilisation des médicaments existants...

## **IV AUTRES APPROCHES THERAPEUTIQUES**

### **IV.1 DEVELOPPEMENT DE L'ANTALGIE INTERVENTIONNELLE**

La plupart des cancers en fin de vie sont douloureux, 90% des douleurs sont efficacement prise en charge grâce aux traitements antalgiques vus précédemment. Il reste néanmoins 10% d'entre eux pour lesquels les antalgiques sont inefficaces ou sont à l'origine d'effets indésirables majeurs altérant la qualité de vie du patient.

Depuis quelques années, des techniques d'analgésie interventionnelle se sont développées permettant de prendre en charge ces douleurs.

Le choix de ces techniques palliatives doit être fonction de la localisation de la douleur, et de l'état général de la personne malade et de son pronostic. En effet, le rapport bénéfice risque est constamment pris en compte.

Parmi ces techniques d'analgésie interventionnelle, nous pouvons citer : les infiltrations spinales de morphiniques et/ou coanalgésiques, les infiltrations périphériques de corticoïdes, les blocs sympathiques, les blocs somatiques, la neurolyse et la neuro-chirurgie [7-29].

## IV.2 APPROCHES THERAPEUTIQUES NON MEDICAMENTEUSE

Nous venons de voir qu'une grande majorité des douleurs physiques pouvaient à ce jour être soulagées grâce à un vaste arsenal thérapeutique.

Malheureusement, certaines situations de maladies graves engendrent stress et souffrance. Face à ces moments difficiles, l'équipe soignante se trouve le plus souvent démunie dans l'accompagnement de ces personnes et les médicaments ne suffisent pas.

Afin de prendre en charge la douleur mais aussi la souffrance globale, il existe certains moyens non médicamenteux comme la sophrologie, le yoga, ou la relaxation [30].

L'hypnose, actuellement en plein développement, est une ancienne pratique connue depuis environ deux cents ans. Elle possède la particularité d'établir un lien entre les données physiques et psychiques offrant ainsi une perspective globale dans l'accompagnement de la personne malade. En plus d'être connue pour son action analgésique, l'hypnose permet également d'accompagner le patient sur un plan plus existentiel, l'aïdant de cette façon à prendre place dans la situation qui est la sienne.

C'est ainsi que dans bien des cas, plus qu'une technique, l'hypnose constitue une réelle façon de penser l'acte médical. Elle ne se substitue pas à d'autres pratiques mais leur donne un cadre innovant, et parfois un sens différent, très axé autour de l'humain jusqu'au derniers instants [31].

Ces approches restent pour l'instant très marginales du fait d'une certaine méfiance des représentants de la médecine allopathique.

L'introduction de ces méthodes implique une vision différente, plus large de l'individu, de sa maladie, et des moyens existants. Ces pratiques psychocorporelles, en redonnant leur place aux émotions vécues par le sujet,

peuvent lui permettre de prendre sa place en qualité d'être souffrant, capable d'autonomie dans la prise en charge de sa propre souffrance. Le sujet malade n'est donc plus seulement dépendant d'une prescription médicale, il redevient acteur en s'appropriant une ou plusieurs pratiques l'aidant dans la gestion de la douleur physique, mais aussi de la souffrance et du stress liés à la maladie. Ces pratiques peuvent être très simples à mettre en place, elles requièrent néanmoins un personnel formé [30].

C'est en développant ces méthodes, autour bien sur des méthodes antalgiques médicamenteuses, que l'on permettra aux soignants de développer leurs capacités d'écoute et de communication facilitant ainsi un dialogue avec le patient, qui reprend sa place en tant que personne et non plus en tant que patient.

L'introduction de ces méthodes correspond à une évolution de la médecine.

Dans certains cas de douleurs réfractaires, une bonne connaissance des traitements antalgiques et une ouverture aux autres approches thérapeutiques ne suffisent malheureusement pas pour soulager la personne qui souffre ; il faut alors avoir recours à la sédation.

## **V LA SEDATION EN PHASE TERMINALE DANS LA PRATIQUE DES UNITES DE SOINS PALLIATIFS**

Les Soins Palliatifs ont pour mission d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients en fin de vie. Ils doivent éviter l'écueil de l'obstination déraisonnable, celui de l'abandon des soins et de l'euthanasie.

### **V.1 LE MOUVEMENT DES SOINS PALLIATIFS**

#### **V.1.1 Définition des Soins Palliatifs**

Selon la définition de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP), « *les soins palliatifs sont des soins actifs dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave évolutive ou terminale. Leur objectif est de soulager les douleurs physiques ainsi que les autres symptômes et de prendre en compte les souffrances psychologique, sociale et spirituelle. Les soins palliatifs et l'accompagnement sont interdisciplinaires. Ils s'adressent au malade en tant que personne humaine, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution.*

*La formation et le soutien des soignants et des bénévoles font partie de cette démarche.*

*Les soins palliatifs et l'accompagnement considèrent le malade comme un être vivant et la mort comme un processus naturel. Ceux qui les dispensent cherchent à éviter les investigations et les traitements déraisonnables. Ils se refusent à provoquer intentionnellement la mort. Ils s'efforcent de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'au décès et proposent un soutien aux proches en deuil.*

*Ils s'emploient par leur pratique clinique, leur enseignement et leurs travaux de recherche, à ce que ces principes puissent être appliqués. »*

Ces principes s'appliquent au patient mais aussi à sa famille.

## V.1.2 Historique et textes officiels

Le mouvement des soins palliatifs s'est développé dans les années soixante, d'abord en Grande Bretagne grâce au travail du Docteur Cicely Saunders qui créa **en 1967** le St Christopher's Hospice à Londres afin de prendre en charge les patients en fin de vie. Elle proposa une prise en charge globale de la personne en fin de vie et poursuivit des recherches sur le soulagement de la douleur. Elle développa la notion de douleur totale : « total pain », c'est-à-dire la considération de la douleur comme une expérience somatopsychique avec des composantes physique, mentale, sociale et spirituelle. Le succès de cette expérience se traduisit par la création d'autres unités de soins de ce type, notamment en Grande Bretagne et au Canada. C'est ce que l'on appelle le « mouvement des hospices ».

Le terme de « soins palliatifs » a été introduit par le Professeur Mount avec l'ouverture de la première unité au Royal Victoria Hospital de Montréal **en 1974**.

Dans le même temps, le Docteur Elisabeth Kubler-Ross s'est penchée sur les réactions psychologiques et spirituelles des patients en fin de vie. Elle a publié en 1969 « On Death and Dying », paru en France sous le titre « Les derniers instants de la vie » **en 1975** [32]. Elle y démontrait qu'une évolution psychologique positive est possible si le malade est entouré d'une atmosphère d'écoute et de communication authentiques. Elle y décrit également cinq stades de réaction face à l'annonce d'une maladie grave : le refus et l'isolement, l'irritation, le marchandage, la dépression et l'acceptation.

En France, les travaux du Père Verspieren et du Docteur Sebag-Lanoë ont initié le mouvement des soins palliatifs.

**En 1978**, la première consultation de soins palliatifs française est mise en place à Paris par le Docteur Salamagne.

**La « circulaire Laroque » du 26 août 1986**, relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale, décrit et développe la notion de soins palliatifs. On peut la considérer comme le premier texte de référence qui a officialisé et promu la conception des soins palliatifs en France. Dans le même temps, tout un mouvement associatif se met en place (ASP, JALMALV...) visant à coordonner les connaissances médicales et à faire connaître l'esprit et la pratique des soins palliatifs.

La première unité de soins palliatifs est créée à Paris **en 1987** par le Docteur Maurice Abiven, dans laquelle Madame Marie de Hennezel a travaillé pendant dix ans comme psychologue.

La Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs est créée **en 1989** : regroupant des associations déjà existantes, elle a un rôle d'instance représentative auprès des pouvoirs publics.

La première unité mobile de soins palliatifs est créée la même année à l'Hôtel-Dieu à Paris sous la responsabilité du Docteur Lassaunière.

**En 1993**, le rapport Delbecque fait le point sur la situation des soins palliatifs et met en avant le manque de moyens mis en place pour leur développement. Il propose des mesures propices à la planification de structures de soins palliatifs, au développement de la culture du traitement de la douleur et à l'avènement des soins palliatifs à domicile.

A partir de cette date, quelques unités d'hospitalisation et de plus nombreuses équipes mobiles de soins palliatifs se développent sur le territoire français.

**En février 1999**, le Conseil économique et social vote à l'unanimité le rapport sur l'accompagnement des personnes en fin de vie.

**La loi du 9 juin 1999** garantit le droit d'accès aux soins palliatifs pour tous, « **toute personne dont l'état le requiert a le droit d'accéder à des soins palliatifs et à un accompagnement, à l'hôpital comme à son domicile** ». Les soins palliatifs acquièrent ainsi une assise légale et un développement pérenne.

La loi autorise un membre de la famille proche à bénéficier d'un congé sans solde d'une durée maximale de 3 mois pour accompagner le malade.

**En 1999**, un premier plan triennal de développement des soins palliatifs est mis en place par Bernard Kouchner, alors Secrétaire d'État à la Santé. Ses axes principaux concernent :

- le recensement de l'offre de soins palliatifs existante notamment l'offre assurée par les bénévoles ;
- le renforcement de l'offre de soins et la réduction des inégalités entre les régions ;
- le développement de la formation des professionnels et de l'information du public ;
- le soutien de la prise en charge à domicile.

Un second programme de développement des soins palliatifs est mis en place **en 2002**, autour de 3 grands axes :

- le développement des soins palliatifs et l'accompagnement à domicile ou dans le lieu de vie habituel, en insistant sur la formation des professionnels de santé du domicile, la création de réseaux de soins et le développement de l'activité de soins palliatifs au sein de l'hospitalisation à domicile ;
- la poursuite du développement des soins palliatifs et de l'accompagnement dans les établissements de santé ;
- la sensibilisation et l'information de l'ensemble du corps social.

**La circulaire du 19 février 2002** précise l'organisation des soins palliatifs. Elle met l'accent sur les missions et les modalités de fonctionnement des équipes à domicile. Elle décrit les notions d'hospitalisation à domicile (HAD) et les missions des équipes mobiles de soins palliatifs.

**La loi du 4 mars 2002** introduit la notion de personne de confiance et reconnaît la place des proches dans le système de soins.

**En octobre 2003**, dans son rapport de mission « fin de vie et accompagnement », remis à Jean-François Mattéi, alors Ministre de la Santé, de

la Famille et des Personnes Handicapées, Marie de Hennezel fait dans un premier temps un état des lieux des pratiques concernant la prise en charge de la fin de vie en France. Puis, dans un deuxième temps, elle expose 50 propositions dans quatre grands domaines :

- la communication ;
- l'organisation des soins ;
- la formation ;
- l'amélioration des pratiques des soignants confrontés à des situations limites.

A la suite de ce rapport, l'ANAES présente **en janvier 2004** une conférence de consensus sur l'accompagnement des personnes en fin de vie et de leurs proches [33], initiée par le Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées et promue par la SFAP. Le jury est présidé par Emmanuel Hirsch, directeur de l'espace éthique de l'AP-HP. Cinq questions sont étudiées :

- le sens de l'accompagnement ;
- la communication avec la personne en fin de vie et sa famille ;
- le rôle des bénévoles ;
- l'accueil et le soutien des familles ;
- la prise en compte et le respect des attentes, des demandes et des droits des personnes en fin de vie.

## V.2 LA SEDATION EN PHASE TERMINALE

### V.2.1 Définition

La notion de sédation vient du mot latin « sedare : apaiser, calmer ». En médecine ce terme est employé pour qualifier l'anxiolyse, l'analgésie ou bien l'induction du sommeil. Or, dans la pratique des soins palliatifs nous tiendrons compte uniquement de la sédation pour détresse aiguë survenant chez un patient en phase terminale.

Selon la SFAP, la définition de sédation pour détresse en phase terminale est « la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience, dans le but de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté par le patient.

Dans le cadre des soins palliatifs, les visées de la sédation peuvent être :

- Une somnolence provoquée chez un patient qui reste éveillable à la parole ou tout autre stimulus simple.
- Une perte de conscience provoquée qui peut se décliner en coma provoqué transitoire (sédation intermittente), ou en coma provoqué non transitoire (sédation prolongée). » [34]

La pratique du sommeil pharmacologiquement induit dans la littérature médicale fait état de situations cliniques dans lesquelles la sédation provoquée englobe un *continuum*, depuis une sédation légère à visée anxiolytique jusqu'à un réel état de narcose, c'est à dire d'anesthésie générale. De plus, selon les situations rencontrées, la durée du sommeil varie considérablement. Parfois, il s'agit d'une administration ponctuelle de médicaments hypnotiques. Dans d'autres cas, ces médicaments sont délivrés en infusion continue pour provoquer soit un sommeil

continu jusqu'à la mort, soit un sommeil discontinue permettant une restauration de la communication verbale lors de certains moments privilégiés, comme les visites des proches.

Malgré l'apparente diversité de ces situations cliniques, la définition du sommeil ainsi pharmacologiquement induit est unanimement admise : il s'agit de « l'induction d'un sommeil artificiel qui permet au malade de perdre conscience de sa souffrance ». L'objectif est de soulager les patients en détresse grâce à l'administration de médicaments choisis dans *l'unique but* de les « faire dormir ». Dans cette définition, la littérature exclut donc l'inconscience secondaire au traitement symptomatique (par exemple, les morphiniques à hautes doses), ou encore l'obscurcissement de la vigilance en rapport avec la progression de la maladie.

Malgré l'unanimité de cette définition, le thème du sommeil pharmacologique suscite bon nombre de discussion au sein des équipes soignantes, tant il est vrai que la fin de vie d'une personne dont la conscience est obnubilée et la vigilance endormie pose des questions sur le sens même de cette existence mise en suspens dans l'attente de la mort. L'éthicien A. Mauron évoque même une « perplexité éthique » par rapport au sommeil pharmacologique de fin de vie. En fait, la sédation ne commence à générer des problèmes éthiques qu'à partir du moment où elle entraîne une altération des compétences relationnelles de la personne en fin de vie. Les situations d'anxiolyse ou de sédation vigile n'entrent donc pas à proprement parler dans ce débat.

De plus, si le sommeil pharmacologiquement induit génère une telle « perplexité éthique », c'est en partie parce qu'il plonge la personne endormie dans un état-frontière- entre narcose et éveil- qui peut symboliser la frontière ultime entre la mort et la vie. Le sommeil de ce patient ainsi provoqué n'incarne t-il pas l'ambivalence qui est le lot de tout être humain, écartelé entre forces de vie et forces de mort ? [35].

## V.2.2 Les indications d'une sédation en phase terminale

Cinq situations peuvent être envisagées :

- Les procédures et/ou soins difficiles ou douloureux.
- Les situations d'urgence en extrême fin de vie.
- Les situations décrites comme un « cap difficile à passer ».
- Les symptômes déclarés réfractaires.
- Les demandes d'euthanasie.

Sont considérés comme réfractaires, des symptômes devenus insupportables et pour lesquels toutes les thérapeutiques autres que la sédation ont été épuisées, et dont l'évolution ne peut aller que dans le sens d'une aggravation. Les symptômes réfractaires les plus fréquemment rencontrés sont la douleur, la dyspnée ainsi que la détresse psychologique.

Toute la difficulté réside dans la définition et l'identification même du caractère réfractaire de ces données cliniques. Au stade terminal d'une maladie, les symptômes physiques et psychiques ne peuvent jamais être totalement éradiqués. En général, ils peuvent simplement être soulagés, ce qui les rend de nouveau tolérables pour le patient. Mais plus la fin de vie approche, plus leur contrôle devient difficile. Le caractère insupportable de cette souffrance cède cependant encore souvent à une escalade thérapeutique. A ce stade, les symptômes peuvent être qualifiés de difficiles dans le sens où ils sont encore susceptibles de répondre à des interventions plus ou moins invasives, mais qui respectent trois conditions : maintien d'un état de vigilance, dans lequel la communication reste possible ; ensuite, un soulagement réalisé dans un délai qualifié de raisonnable ; enfin, des effets secondaires pas trop invalidants.

Le caractère réfractaire n'apparaît quant à lui que lorsque le symptôme échappe à un contrôle par les traitements n'altérant ni la conscience, ni la fonction de

relation ; autrement dit, lorsque toutes les démarches thérapeutiques conservant la vigilance et les possibilités de communication se révèlent incapables d'apporter un soulagement adéquat dans un délai acceptable ou lorsqu'elles sont associées à une toxicité aiguë ou chronique intolérable. Face à ces symptômes réfractaires en fin de vie, le sommeil pharmacologiquement induit peut alors représenter une alternative thérapeutique, la seule à apporter un soulagement adéquat de façon certaine et rapide. C'est bien alors le soulagement qui devient l'objectif thérapeutique prioritaire, au détriment du maintient intégral de la vie de relation [35].

### **V.2.3. Modalités pratiques d'une sédation en phase terminale**

#### **V.2.3.1 Une molécule de choix : le midazolam**

Le médicament de choix utilisé par les équipes de soins palliatifs est l'HYPNOVEL® (midazolam). Appartenant à la famille des benzodiazépines, il induit un effet hypnotique, amnésiant, myorelaxant et anxiolytique. De plus, il possède une courte demi-vie (2 à 4 heures), un effet sédatif dose dépendant et un caractère hydrosoluble lui permettant de varier les voies d'administration. De part ces propriétés, le midazolam répond aux quatre critères d'exigences qui sont : maniabilité, réversibilité, facilité d'emploi, marge de sécurité thérapeutique et enfin moindre coût.

### V.2.3.2 Induction d'une sédation

L'induction d'une sédation chez tout patient en phase terminale nécessite de se poser au préalable un certain nombres de questions. C'est la garantie d'une démarche éthique. Ce questionnement permet de s'interroger sur les compétences techniques et l'organisation de l'équipe soignante, sur la bonne information fournie au patient et à son entourage, ainsi que sur les objectifs et les risques encourus de cette pratique. A noter que selon la loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, le consentement du patient doit être systématiquement recherché.

Après la réflexion pluridisciplinaire et la discussion pluriprofessionnelle l'induction d'une sédation par midazolam peut être envisagée. L'équipe soignante procèdera à une titration par midazolam variable selon la voie d'administration choisie compte tenu des susceptibilités individuelles.

#### ➤ Titration lorsque l'abord veineux est disponible

- Midazolam, intraveineux, à la concentration de 1 mg par ml.
- Injecter 1ml (1mg) toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à l'obtention d'un score de 4 sur l'échelle de Rudkin (voir tableau 3).
- Noter le nombre de mg nécessaire à l'induction.
- 2 possibilités :
  - ➔ laisser le malade se réveiller et faire alors une nouvelle induction si nécessaire.
  - ➔ entretenir la sédation, jusqu'au moment prévu du réveil, en prescrivant une dose horaire égale à 50% de la dose utile à l'induction, en perfusion veineuse continue.

➤ Titration lorsqu'il y a absence d'abord veineux

- Midazolam par voie sous cutanée à la concentration de 1mg/ml.
- Injecter 0,05 à 0,1 mg/kg en première intention.
- Moduler les réinjections dans l'objectif d'obtenir un score de 4 sur l'échelle de Rudkin.
- Dans le cas où on prendrait la décision de maintenir une sédation continue, entretenir la sédation par une perfusion sous-cutanée continue en prescrivant une dose horaire égale à 50% de la dose utile à l'induction.

Une fois la titration effectuée, l'équipe médicale doit régulièrement évaluer et surveiller la sédation.

L'évaluation se fera toutes les 15 minutes durant la première heure, puis au minimum 2 fois par jour. Elle consiste à juger de la profondeur de la sédation, du degré de soulagement du patient et des éventuels signes de surdosage ou effets secondaires. C'est au regard de ces divers points qu'une adaptation posologique s'avère nécessaire ou non.

Il doit s'agir dans un premier temps d'une sédation intermittente. Pendant cette sédation, les problèmes aigus peuvent être résolus et la sédation interrompue.

En cas de sédation prolongée le bien fondé de la poursuite de la sédation sera à réévaluer très régulièrement, pluriquotidiennement et quotidiennement selon l'évolution de la maladie du patient.

Malgré ces recommandations énoncées par la SFAP, décider d'induire une sédation en phase terminale revient à l'ensemble de l'équipe médicale d'un service de soins palliatifs qui face à des situations singulières et complexes, doivent faire appel à leurs références personnelles et professionnelles tout en tenant compte de la loi.

C'est afin de respecter une démarche éthique que ces équipes médicales doivent faire preuve d'un travail d'équipe, d'une réflexion pluriprofessionnelle, et s'accorder des temps de réflexion et de questionnement.

| <b>Echelle Score de Rudkin</b> |   |
|--------------------------------|---|
| <b>1</b>                       | Patient complètement éveillé  |
| <b>2</b>                       | Patient somnolent   |
| <b>3</b>                       | Patient avec les yeux fermés, mais répondant à l'appel  |
| <b>4</b>                       | Patient avec les yeux fermés, mais répondant à une stimulation tactile légère (traction sur le lobe de l'oreille) |
| <b>5</b>                       | Patient avec les yeux fermés, et ne répondant pas à une stimulation légère.                                       |

Tableau 3 : Echelle Score de Rudkin

## V.2.4 Dérive de la sédation

Certaines fins de vie relèvent d'atroces situations de souffrances malgré un traitement thérapeutique bien conduit. L'équipe médicale se trouve alors démunie face à la détresse du patient. Ces scènes pour le moins peu communes peuvent conduire à une dérive dans l'utilisation de la sédation.

Il peut arriver que devant la nécessité d'agir face au désarroi du patient aucune réflexion sur le geste ni véritable choix de sédation ne soit posée. L'équipe médicale peut se sentir alors dépassée, elle se doit d'agir au risque parfois de manquer de vigilance éthique et thérapeutique.

La vigilance des soignants, mais aussi l'aide de tiers (psychologue, groupe de parole etc.), détachés du soin, attentifs au vécu de l'équipe, est nécessaire pour décrire ce qui constitue une limite à la responsabilité et à la compétence.

Au final, c'est en reconnaissant et en affirmant la sédation comme une compétence médicale au sein d'une réflexion d'équipe pluridisciplinaire, que cette technique peut devenir un outil au service du patient en fin de vie [1-36-37].

## V.3 L'EUTHANASIE

### V.3.1 Définition de l'euthanasie

L'euthanasie est une action ou une omission dont l'intention première vise la mort d'un malade atteint d'une maladie incurable et évolutive pour supprimer la souffrance. L'euthanasie est donc une mort imposée qui s'oppose à la mort naturelle. Cet acte est réalisé de manière délibérée et active. Selon certains auteurs on pouvait distinguer deux sortes d'euthanasie : l'euthanasie volontaire (celle acceptée ou requise par le patient) et l'euthanasie imposée (celle dont l'accord du patient n'a pas été explicitement demandé).

Il n'en est pas moins que l'euthanasie est par définition un acte assimilé à un homicide. Elle expose donc à des poursuites prévues par le Code Pénal.

Aux termes du Code de la Santé Publique, du Code de Déontologie Médicale (article 38), et du Serment d'Hippocrate, il est interdit au médecin de provoquer délibérément la mort d'un patient [1].

### V.3.2 Distinction entre deux démarches

#### V.3.2.1 Démarche palliative

Selon la définition de la SFAP vu précédemment, on comprend que la mort résulte de la conséquence de l'évolution de la maladie.

Dans cette première approche on admet que l'administration de certains médicaments puisse engager l'évolution de la pathologie. Il reste toutefois à s'assurer que la prescription de ces médicaments soit justifiée et surtout en accord avec la volonté de soulager le symptôme d'une personne. Toute la différence est dans l'intentionnalité. C'est le **principe du double effet**.

### **V.3.2.2 Démarche euthanasique**

Selon la définition du terme euthanasie, on admet dans ce cas que la mort est liée à l'administration d'un agent létal.

Dans cette seconde démarche, la ligne directive est donc de donner la mort à un patient à l'aide d'une ou plusieurs molécules, aux propriétés létales, à hautes doses. Cette seconde démarche s'oppose donc à la démarche palliative qui vise à soulager le patient de ses souffrances.

### **V.3.3 Ethique médical**

Les choix éthiques du médecin dans la relation médecin-malade dépendent de la place du médecin dans la société, de la dissolution dans les dimensions psychologique, économique et sociologique.

Les origines possibles de l'éthique médicale au quotidien sont à la fois liées aux progrès scientifiques en médecine qui posent la question des limites de la recherche et aboutissent au droit positif et à l'exercice quotidien de la médecine qui se passe sous forme d'une interrogation permanente et apparaît comme différente d'un processus normatif.

Sédation et euthanasie peuvent être pour certains confondus ou étroitement liés. En effet la vie d'un patient profondément sédaté semble perdre peu à peu de son sens aux yeux de son entourage. Le malade semble mort socialement du fait de l'absence de communication, de plus, les familles s'inquiètent d'une accélération possible de la mort avec la sédation c'est pourquoi, certains tendent à croire qu'il s'agit là d'une forme d'euthanasie déguisée. Or, pour les soins palliatifs la sédation est à présenter comme un traitement bien codifié qui se doit de trouver la plus petite dose permettant de soulager le patient sans obligatoirement raccourcir le pronostic vital de ce dernier. Après une réflexion

responsable, le médecin doit obtenir l'accord de son patient après lui avoir expliqué qu'il s'agit du traitement le mieux adapté à sa situation.

En effet, l'éthique est une réflexion sur la Morale qui se situe en amont, juridiquement facultative. C'est un questionnement, une démarche positive qui concerne le « cas de conscience » c'est-à-dire ce qui est considéré comme bon mais ni codifié, ni codifiable.

**2<sup>EME</sup> PARTIE : CONTEXTE DE LA  
DOULEUR CANCEREUSE  
REBELLE**

Afin d'illustrer de façon plus réelle l'utilisation de la kétamine dans la prise en charge des douleurs rebelles cancéreuses, je vais vous présenter trois cas cliniques auxquels j'ai été confrontée durant mes six mois de stages dans le service de soins palliatifs. La présentation de ces trois cas concrets aura pour but de comprendre la démarche thérapeutique utilisée dans le service afin de palier une douleur qualifiée de trop insupportable pour ces trois patients.

## **CAS CLINIQUE N°1**

### **PRESENTATION DU PATIENT**

Mr L, âgé de 78 ans a été hospitalisé à l'Unité de Soins Palliatifs le 30 septembre 2005 pour prise en charge de la douleur dans le cadre d'une néoplasie pulmonaire avec métastases humérales gauche.

Il était transféré de l'Hôpital Saint Jacques où il avait été adressé pour des douleurs du membre supérieur gauche. Devant la majoration incessante des douleurs et l'apparition d'une grande souffrance morale dans le cadre d'une agitation motrice, il a été adressé dans l'unité après la visite de l'équipe mobile de Soins Palliatifs.

### **ANTECEDENTS**

Hypertension artérielle  
Appendicectomie  
Alcoolisme  
Tabagisme (90 paquets année)

En août 2005, le patient a présenté une double fracture de l'humérus gauche au niveau de ses métastases osseuses. Une ostéosynthèse a alors été réalisée, mais devant l'absence de cal osseux et l'apparition d'un œdème du membre supérieur gauche il a été décidé par l'orthopédiste d'ôter le plâtre et de réaliser une immobilisation simple du bras.

Il est transféré à l'Hôpital Saint Jacques pour une prise en charge post opératoire. Le patient reste alité avec le bras gauche immobilisé en écharpe, les douleurs sont difficilement calmées malgré un traitement antalgique bien conduit. Devant la majoration incessante des douleurs et l'apparition d'une grande souffrance morale, il est adressé dans l'unité fixe de Soins Palliatifs après la visite de l'équipe mobile de Soins Palliatifs.

Il présente une agitation motrice des fonctions supérieures à type de confusion et de désorientation temporo-spatiale attribuées à une hypercalcémie secondaire aux métastases osseuses.

## TRAITEMENT A SON ENTREE

| Traitements habituels   | Traitements à visé antalgique  |
|---|--|
| XANAX® 0,25 (1-0-0)<br>HYPERIUM® (1-0-1)<br>INEXIUM® 40mg IV ou PO<br>LASILIX® 40 (1-0-0)<br>LOVENOX® 0,4mL SC 1 /J<br>FORLAX® 2 sachets / jour | ACTISKENAN® 20 mg PO si douleurs maximum 6/J<br>SKENAN® 80 mg (1-0-1)<br>CIBACALCINE® 2 mg/ jour en SC |

## PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

Les ajustements thérapeutiques débutés dans le service d'origine semblent source d'amélioration sur la douleur physique, néanmoins il persiste une douleur de fond difficile à évaluer lors de son arrivée.

Dès la première nuit dans le service de Soins Palliatifs, une douleur intense se réveille (Echelle Numérique à 8/10 à 22h15). Le patient exprime sa douleur, son anxiété avec beaucoup d'émotions. Il reçoit un Actiskénan® 20 mg, la douleur est réévaluée après 30 minutes, elle reste à 8/10, l'infirmière lui redonne un Actiskénan® 20 mg, après 30 minutes, une nouvelle évaluation note toujours la même douleur. A l'interrogatoire, l'infirmière retrouve la notion de picotements ce qui confirmerait une composante neuropathique de la douleur et pourrait expliquer l'inefficacité bien connue de la morphine sur ce type de douleurs.

Le médecin contacté durant la nuit, prescrit alors du Rivotril® gouttes (0,5 mg) avec une relative efficacité, le patient dormira jusqu'à 3h10...

La douleur le réveille encore ; elle est à 7/10 dans les 3 heures qui suivent ; Mr L. recevra encore du Rivotril® et une interdose d'Actiskénan® 20 mg jusqu'au matin.

Les mobilisations matinales pour la toilette lui arrachent des hurlements de douleur malgré l'administration des interdoses de morphine. Les médecins effectuent une rotation des opioïdes avec relais du Skénan® par Durogésic® en association avec les thérapeutiques de la douleur neuropathique ; anti-épileptiques et antidépresseurs :

- Laroxyl®
- Rivotril® Neurontin®

Après 48H, une nouvelle rotation est effectuée pour de la morphine à la seringue électrique qui permet un ajustement constant et précis.

Une demande d'attelle souple est faite par le kinésithérapeute de l'équipe et tous les moyens non médicamenteux à disposition sont mis en œuvre... massage, relaxation, sophrologie, compresses chaudes...etc.

Après quelques jours, les interdoses de Morphine et le Rivotril® gouttes sont toujours ponctuellement efficaces mais le patient reste toujours douloureux lors des mobilisations, avec au moins une évaluation par jour sur l'échelle numérique supérieure à 4/10.

Un anti-inflammatoire co-analgésique est enfin associé pour agir sur la composante inflammatoire de la douleur liée à l'atteinte osseuse : Bi-Profenid®.

**Le 14 octobre** soit 4 jours après son admission, nous réussissons enfin à obtenir l'absence totale de douleur sans effets indésirables majeurs, en fin de matinée la douleur est côté à 0 sur l'EN. La douleur réapparaîtra seulement à 19h et de façon modérée EN à 5.

Les 2 semaines qui suivent permettent un répit et le patient reste bien orienté, non confus, il n'aborde pas la notion de gravité de sa maladie même s'il précise que « la maladie le grignote petit à petit ». il parvient à se réintéresser à la musique, son passe temps favori.

Dans les suites, la douleur réapparaît avec une majoration de l'œdème du bras, un écho doppler des membres supérieurs permet de faire le diagnostic de thrombose veineuse huméro-axillo-sous-clavière gauche. Il reçoit un traitement anti-coagulant à visée curative qui permet d'améliorer la symptomatologie douloureuse mais l'œdème persiste. Les semaines qui suivent seront émaillées de nouvelles majorations des douleurs et d'une constante augmentation des antalgiques, Mr L. appréhende à nouveau toute mobilisation, tout geste, il commence à présenter des rougeurs localisées malgré les massages, et le matelas anti-escarres. Une sédation intermittente par Midazolam est nécessaire chaque matin pour la toilette et les soins. Une surinfection bronchique apparaît avec forte suspicion de pneumopathie favorisée par le terrain pulmonaire tumoral, une bi-antibiothérapie associant Rocéphine® et Oflocet est débutée, Mr L.

présente des troubles de la vigilance avec des troubles de la déglutition, il reçoit une alimentation parentérale. Sa famille est prévenue de l'état respiratoire inquiétant et du pronostic vital engagé.

Les effets indésirables des traitements et en particulier la somnolence font envisager une nouvelle tentative thérapeutique avec baisse de la Morphine et instauration de la kétamine en intraveineux. Il reçoit 1mg/h pendant 3 jours puis relais par 4 à 5 bolus répartis dans la journée avec une réponse réelle sur la douleur et en particulier permettant l'arrêt des sédations intermittentes par Midazolam.

Le **01/11**, il est beaucoup moins algique, il réussit à réunir sa famille et redevient communicant.

### Traitements antalgiques semblant lui convenir

| Traitements des douleurs par excès de nociception | Traitements des douleurs neuropathiques |
|---|---|
| BI PROFENID® 150mg x2                             | LAROXYL® gouttes (25-0-75)              |
| MORPHINE IVSE 2mg/h                               | RIVOTRIL® 0.5mg x6                      |
| MORPHINE bolus 5mg maxi 6/24h                     | KETAMINE 1.5mg/h                        |
| PERFALGAN® 3g/24h                                 |   |

La kétamine est poursuivie pendant 7 jours mais l'encombrement respiratoire se majore à nouveau malgré l'antibiothérapie, il redevient fébrile avec des troubles de la vigilance, l'état respiratoire se dégrade assez rapidement et Mr. L. présente de nouveau des gémissements ; la kétamine est reprise en bolus IV le **23 novembre** mais Mr L. décède le **25 novembre 2006** entouré de l'équipe soignante.

## **CAS CLINIQUE N°2**

### **PRESENTATION DU PATIENT**

Mr R., âgé de 86 ans, atteint d'un cancer O.R.L depuis 1974 avec récidive parapharyngé en mars 2006, a été hospitalisé dans le service de soins palliatifs du 1er juillet au 15 juillet 2006 dans le cadre d'une prise en charge de douleur mixte très intense.

Ce patient avait déjà été hospitalisé du 24 avril 2006 au 1<sup>er</sup> juin 2006 pour une prise en charge de douleur rebelle aux antalgiques habituellement utilisés.

### **ANTECEDENTS**

Hémilaryngectomie

Hypertension artérielle

Thyroïdectomie

Surdité

### **PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR**

A son entrée, le **01/07/06**, le patient posséde comme traitement anti douleur :

DUROGESIC® 50µg/ 72 h

Morphine buvable 20 mg en interdose au maximum 6x/24 h

PARACETAMOL® 1G 4X/J

RIVOTRIL® gouttes (10-0-10)

Malgré ce traitement le patient est hyperalgique ; en effet il se tient la tête et tape des mains sur la table.

Le **02/07/06**, il est décidé d'augmenter les doses de stupéfiants. Il y a donc passage du DUROGESIC® 50µg/72H au DUROGESIC® 75µg/72H.

Les interdoses quant à elles sont passées de morphine buvable 20 mg à de la morphine buvable 30 mg avec des maximum de 6 par 24H.

Des bolus de kétamine 5 mg renouvelable 4 fois par 24H sont également prescrites.

Le **03/07/06**, Mr R. est très douloureux le matin. Il exprime sa douleur en tapant sur les barres de son lit avec un regard suppliant. Devant cette situation mettant l'équipe soignante en difficulté, et face à l'efficacité de la kétamine administré ponctuellement le 02/07/06, la kétamine fut prescrite en IntraVeineuse à la Seringue Electrique (IVSE) à raison de 30mg/24h.

La morphine buvable est arrêtée et remplacée par des bolus de morphine 10 mg si douleur.

Afin de soulager également une douleur décrite comme neuropathique le RIVOTRIL® gouttes est augmenté à XV gouttes 3x/ jour.

En fin de journée, c'est un patient souriant, non douloureux et satisfait d'être enfin soulagé que l'on retrouve dans sa chambre.

Entre le **04/07/06** et le **07/07/06** : Mr R. est soulagé grâce aux traitements donnés matin midi et soir ainsi qu'à l'administration ponctuelle de bolus de morphine 10 mg en cas de douleur (en moyenne 2 par journée).

Le **08/07/06**, une tentative d'arrêt de la kétamine est envisagée pendant 48H. Les douleurs reviennent, la kétamine est réintroduite en première intention à la seringue électrique à la même dose. Des saignements buccaux et des épistaxis liés à sa pathologie ORL sont apparus entre temps et se majorent de façon inquiétante pour le patient. Mr R. a été au préalable informé des modalités de la sédation intermittente par le midazolam concernant les possibilités de soulagement à l'aide de cette prescription pour tout symptôme aigu. Il a

également été informé des risques d'une telle prescription mais il dit être bien au clair de sa situation et ne pas vouloir « d'acharnement thérapeutique »... Il accepte donc l'instauration du midazolam proposée par les médecins. A partir du **09/07** avec une amélioration de la symptomatologie anxiouse et une meilleure qualité de vie, il parvient à sourire lors des échanges avec les soignants...La prise en charge se centre principalement sur les soins de confort, et l'antalgie obtenue avec la kétamine. Les saignements se poursuivront régulièrement jusqu'au **15 juillet 2006** date de son décès.

## CAS CLINIQUE N° 3

### PRESENTATION DU PATIENT

Mme T., âgée de 78 ans a des antécédents de néoplasie du rein depuis 2002.

Elle est atteinte d'une tumeur de la charnière recto-sigmoïdienne découverte en 2004 avec une carcinose péritonéale. Elle présente des métastases osseuses en T 11 avec une compression médullaire et épидurite. Elle est « déclarée » en situation palliative par ses médecins référents... Malgré tout, la survie s'est jusqu'alors maintenue dans de relativement bonnes conditions au domicile. C'est dans le cadre de la réapparition de douleurs intenses au niveau de son rachis lombaire, suite à une chute de son lit qu'elle est admise dans le service de soins palliatifs du 24 août 2006 au 22 septembre 2006.

Mme T. est bien connue du service, car elle fut hospitalisée de nombreuses fois au cours de cette année pour la prise en charge de ces douleurs osseuses. Elle est certes âgée mais encore très valide et autonome. Son mari lui, a récemment été hospitalisé pour un accident vasculaire cérébral et il restera grabataire. Elle a deux filles très présentes qui prennent soins d'elle.

Lors de la dernière hospitalisation dans le service, l'IRM a permis de visualiser l'atteinte rachidienne au niveau de T11 qui est très importante. La destruction vertébrale rend toute radiothérapie antalgique et cimentoplastie impossibles, mais, il a contre toute attente été possible de la laisser rentrer dans sa maison de retraite avec un traitement relativement efficace. Mme T. est très motivée par l'organisation de ses 50 ans de mariage en Novembre.

## ANTECEDENTS

Néphrectomie pour Cancer du rein en 2002

Hystérectomie totale

Cholécystectomie

Embolies pulmonaires à répétition

Syndrome sub-occlusif

Métastases en L1 entraînant un rétrécissement discret au niveau canalaire.

Patiente à sérologie hépatite C +

## TRAITEMENT A SON ENTREE

| Traitement habituel  | Traitement à visé antalgique   |
|--|--|
| INEXIUM® 40 mg (0-0-1)<br>DEBRIDAT® (2-2-2)<br>GAVISCON® 1 sachets 3X/J<br>DUPHALAC® (2-1-0)<br>CAPTOPRIL® (1-0-1/2)<br>MOTILYO® (2-2-2) un quart d'heure avant les repas<br>LOVENOX® 0,4 ml en SC | LYRICA® 100 mg (0-0-1)<br>RIVOTRIL® gouttes (3-3-10)<br>EFFERALGAN® 1G 3X/J<br>DUROGESIC® 275µg/72H<br>OXYNORM® 60 mg maximum 6/J ou morphine 60mg en SC maximum 6/j |

## **PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR**

Mme T. est admise dans le service le **24/08/2006** à 17H, elle est accueillie par l'équipe soignante qui connaît bien ses douleurs et doit se charger de l'installer dans sa chambre. Il faut la mobiliser afin de libérer le brancard qui servait à l'accompagner dans le service. Au moment des mobilisations et malgré les précautions prises par le personnel soignant et les brancardiers, Mme T. ressent de violentes douleurs dorsolombaires qu'elle cotera à 10 sur l'E.N. Ces douleurs s'accompagnent de pleurs et de cris chez une dame exprimant habituellement peu sa douleur et ses sentiments. Devant ces « atroces » douleurs les médecins décident de lui prescrire immédiatement un bolus de 60 mg de morphine en SC à 18H, celui-ci sera renouvelé à 01H15 et 04H30 dans la nuit du **24/08** au **25/08**.

Le **25/08**, devant la persistance des douleurs intenses aux mobilisations et persistant au repos, l'équipe médicale décide de modifier les posologies de certains antalgiques :

- le DUROGESIC® 275µg/72h fut augmenté à 350µg/72h accompagné de bolus d'OXYNORM® 60mg, au maximum 6 par 24H.
- le RIVOTRIL® gouttes passa de III-III-X à V-V-XII

Le BI-PROFENID® 150 mg, à raison de deux comprimés par jour, est ajouté à la prescription comme coantalgique des douleurs osseuses.

Les modifications thérapeutiques semblent avoir soulagé Mme T. en dehors des mobilisations. Toutefois, elle demande au cours de la journée 2 bolus d'OXYNORM® 60mg mais n'en réclamera pas durant la nuit.

Le **26/08**, Mme T. décrit toujours des douleurs aiguës essentiellement lors des mobilisations. Elle ne demande qu'une seule interdose pendant la journée. Elle semble donc soulagée mais reste extrêmement anxieuse. En effet Mme T. habituellement si dynamique appréhende tout geste de la vie quotidienne. A ce stade de la prise en charge, les médecins s'interrogent : il s'agit d'une douleur à composante mixte, c'est-à-dire à composante à la fois nociceptive et neuropathique. Pourtant, Mme T. reçoit les traitements adaptés mais l'augmentation nécessaire des doses afin de la soulager la rend de plus en plus somnolente. Malgré cette somnolence elle réclame un bolus de morphine au cours de la journée.

Le **30/08**, les médecins décident d'associer la kétamine, pour son action connue sur les douleurs neuropathiques, à la dose de 50 mg par 24 heures en IVSE en choisissant de ne pas diminuer les morphiniques en raison de l'intensité de la douleur, le RIVOTRIL® est diminué à III-III-V. Des bolus seront administrés devant des crises de douleurs et d'anxiété avec des difficultés à faire la part des choses... Le Tranxène® en IV est également instauré...

Dans les 24 heures qui suivent, elle déclare un épisode de surdosage avec des troubles de la vigilance, un état semi comateux pendant quelques heures...

Devant le pronostic vital engagé, il est décidé de diminuer les morphiniques (le DUROGESIC® passe de 350µg/72H à 250µg/72H) et d'arrêter la kétamine et les anxiolytiques. L'équipe soignante et l'entourage sont très pessimistes sur le devenir de cette patiente âgée aux antécédents multiples. On prévient la famille, une de ces filles annule même un voyage prévu.

Après quelques heures, les troubles de la vigilance s'amendent, l'évolution est favorable et la symptomatologie douloureuse reste contenue. La kétamine sera reprise de façon discontinue par la suite de manière à potentialiser l'effet des opioïdes.

A partir du **06/09**, Mme T. redevient anxieuse, l'équipe médicale prescrit du XANAX® 0,25 mg per os si nécessaire.

Mme T. sort enfin du service le **22 septembre 2006** pour retourner dans sa maison de retraite : elle est pressée de préparer son anniversaire de mariage et d'envoyer ses cartons d'invitations.

Mme T. sort avec une ordonnance de kétamine IV à prendre per os, elle ne sera pas réhospitalisée, elle décède en **Janvier 2007** dans sa maison de retraite.

**3<sup>EME</sup> PARTIE :DISCUSSION DE LA  
LITTERATURE**

## I. REVUE DE LA LITTERATURE

### I.1 REVUE DE LA LITTERATURE ISSUE DE MEDECINE PALLIATIVE PAR SALAS S. (2004)

En 2004, Salas S. et son équipe [38] décidèrent de faire le point sur l'état actuel des connaissances concernant l'utilisation de la kétamine dans les services de soins palliatifs.

Pour cela, ils ont effectués une recherche bibliographique à l'aide des bases de données MEDLINE et EMBASE. En utilisant comme mots clés : *Ketamine*, *Palliative care*, et *Ketalar*, la recherche permit de rapporter 11 articles en langue anglaise datant de 1990 à 2003. Parmi ceux-ci, un seul fut publié dans une revue de soins palliatifs, les autres articles furent publiés dans les revues de cancérologie et douleur. Aucun essai n'a en effet été mené en soins palliatifs. L'utilisation de la kétamine dans ce domaine n'est donc pas validée par des études randomisées.

La majorité des articles recensés au cours de cette recherche sont des comptes rendus de cas cliniques. En effet, sur les 11 articles 5 sont des cas cliniques faisant état de l'efficacité de la kétamine. Chaque article fait état d'une observation spécifique propre à un patient donné. La conclusion de chaque article est de ce fait différente et variable d'un patient à un autre.

Trois revues de la littérature ont été trouvées au cours de cette recherche bibliographique.

-Dans une première revue, l'*European Journal of Cancer* publié en juillet 1997, l'auteur nous fait état des différents traitements utilisés dans la douleur cancéreuse. Il nous rend compte qu'à doses subanesthésiques, la kétamine fait partie de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des douleurs réfractaires cancéreuses.

- En 2001, McDonnel publie un article dans *Current Pain Headache* traitant des différents traitements pouvant être utilisés en oncologie et en soins palliatifs. La kétamine en fait partie. Il en arrive à la conclusion qu'une grande importance entre les influences excitatrices et inhibitrices du SNC est à considérer.

-C'est en 2003 que Bell RF. publie une revue de la littérature dans *Journal of Pain and Symptom Management* [39]. L'auteur utilise une méthodologie très rigoureuse afin d'étudier uniquement les articles portant sur l'utilisation de la kétamine en tant qu'adjuvant des opioïdes dans la prise en charge des douleurs réfractaires en cancérologie.

En effet, plusieurs équipes [40-41-42-43] sont arrivées à la conclusion que l'utilisation, à faible dose, de la kétamine permettait de réduire la douleur des patients non réceptifs aux traitements opioïdes. Seulement, même si l'utilisation de la kétamine en tant que telle est suggérée dans plusieurs manuels de médecine palliative, il existe très peu de preuve confirmant cette pratique.

Le but de cette revue de la littérature, est d'examiner la qualité et la méthodologie des articles traitant de l'utilisation de la kétamine, en tant qu'adjuvant des traitements opioïdes, dans la prise en charge des douleurs cancéreuses réfractaires.

Quatre études randomisées sont ainsi retenues après une recherche sur Medline, Embase, Cancerlit, The Cochrane library. Sur ces 4 études seulement 2 essais [40-41] sont des études en cross-over, une seule compare la kétamine à un placebo tandis que les trois autres la comparent à la morphine. Deux études sont considérées comme peu fiables au regard de leur échelle de qualité et validité (Oxford) [42-43]. Les deux autres, celle de Mercadante en 2000 et Yang en 1996, concluent que la kétamine pourrait réduire l'intensité des douleurs réfractaires cancéreuses d'origine neuropathique ainsi que la consommation des morphiniques (voir tableau n°3 pour description des 2 études) [40-41].

## **I.2 LES CORRESPONDANCES TRAITANT DE LA KETAMINE**

Dans une première lettre correspondant à un commentaire d'un compte rendu de cas, Peter Lawlor rappelle que la douleur passe par une prise en charge globale et multidisciplinaire. Il met aussi l'accent sur l'augmentation quasi systématique des doses de morphiniques en réponse à la douleur. Or, selon lui la douleur peut avoir différentes facettes qui sont à prendre en compte avant l'instauration d'un protocole de morphine ou de kétamine.

En réponse à cela Perry G., reconnaît que la douleur est à considérer de manière globale. Mais selon lui, des douleurs intenses ne peuvent être le résultat d'une détresse psychologique. C'est pour cela qu'il lui semble tout à fait justifié d'initier un traitement par de la kétamine.

Dans une autre lettre, l'auteur Vielvoye-Kerkmeer (2000) parle de son expérience de l'utilisation de la kétamine orale chez des patients cancéreux atteints de douleurs intenses malgré un traitement opioïdes bien conduit. Rapprochant son expérience à celle de Hayes, l'auteur constate une différence dans les doses de kétamine utilisées (faibles dans son expérience et élevées chez

Helen Hayes). Il se demande donc si cela ne vient pas du type de la population étudiée. H. Hayes lui confirme qu'au cours de son expérience il s'agit d'une étude concernant une population présentant des douleurs chroniques non cancéreuses.

Vielvoye-Kerkmeer conclut que ces deux types de population demande une approche bien différente pour cibler les doses efficaces et les effets secondaires pour chacune d'elle.

En 2000, dans *American Journal of Hospice and Palliative care*, Baumrucker, dénonce les difficultés à faire comprendre au monde médical que certaines avancées thérapeutiques pourraient jouer un rôle primordial dans la prise en charge des douleurs cancéreuses réfractaires. Selon Baumrucker, la kétamine a une multitude d'indications et serait un produit révolutionnaire en soins palliatifs. Mais dans son institution, l'utilisation de la kétamine est réservée à l'anesthésie. Pour Baumrucker, il semble nécessaire d'éduquer la communauté médicale sur l'utilisation de tous les traitements qui pourrait améliorer les patients en soins palliatifs et de ce fait vaincre les résistances qui entourent la fin de vie.

**II ARTICLES RETENUS PORTANT SUR L'UTILISATION DE LA KETAMINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE DOULEUR CANCEREUSE REFRACTAIRE .**

| Articles                                | Méthodes  | Participants  | Interventions   | Résultats  | Critiques   |
|---|---|---|---|--|---|
| <b>Lossignol D. et al. (2005) [44]</b>  | Etude ouverte non contrôlée non croisée sans placebo            | N=12, douleur nociceptive et neuropathique. Non soulagée par traitement en cours.<br>E.V.A> 6/10  | -Arrêt injection de Mo.<br>-Injection IV dose test de Ké, entre 5-10 mg,<br>-Evaluation E.V.A à T0s ;T30s ;T60s ;T90s T120s ; T3' ; T5' ; T10' ;T15'<br>-60' plus tard, co-administration Ké/Mo | E.V.A passe de 8/10 à 3/10 à 5'.<br>Baisse de 50% des doses quotidiennes de Mo EI observés pendant la dose test.<br>Hallucinations, dissociation, sentiment de déconnection.<br>Effet placebo probable noté l'auteur | Méthodologie peu renseignée.<br>Type de douleur non décrit.<br>Question principale non clairement mentionnée.<br>Effet placebo probable noté l'auteur.<br>Co administration d'antalgiques non décrit. |
| <b>Perry G., Fine MD. (1999) [45]</b>   | Rapport de 2 cas cliniques                                      | N=2, douleurs insupportables Traitées par morphiniques à hautes doses (schéma posologique décrit) | <u>Patient 1</u> : injection IV de 5 mg Ké/ diminution de ½ morphiniques.<br><u>Patient 2</u> : injection IV de 5 mg de Ké/ arrêt des morphiniques  | <u>Patient 1 et 2</u> : diminution douleur, pas d'EI.<br>Sentiment de calme.<br>Besoin en morphiniques abaissé.  | Evaluation non décrite<br>Co administration d'antalgiques non décrit.<br>Baisse morphinique non renseigné<br>Type de douleurs absente.  |
| <b>Mercadante S. et al. (2000) [40]</b> | Etude randomisée, croisée, en aveugle. Contrôle versus placebo. | 3 groupes de N=10.<br>Douleur cancéreuse réfractaire aux morphiniques                             | <u>Traitemen 1</u> : injection de NaCl IV<br><u>Traitemen 2</u> : Ké bolus IV 0,25 mg/kg.<br><u>Traitemen 3</u> : Ké bolus IV 0,5 mg/kg.  | Diminution significative de l'intensité de la douleur.<br>EI (sommolence, confusion) observés chez 4 patients sur 10.  | Procédure de randomisation non décrite.<br>Bonne qualité/validité selon OQS/ OPVS[46-47].   |

| Articles                             | Méthodes   | Participants  | Interventions  | Résultats   | Critiques  |
|--------------------------------------|--|---|--|---|--|
| <b>Yang CY et al. (1996) [41]</b>    | Etude randomisée, croisée, double aveugle. Contrôle versus Mo. | 2 groupes de N=20. Patients cancéreux hospitalisés en fin de vie.                   | <u>Traitement 1 :</u> administration de Mo intrathécale (IT).<br><u>Traitement 2 :</u> co administration Ké 1mg (IT)/ Mo (IT)            | Résultats fonction de l'intensité, de la fréquence des douleurs, du nombre de bolus IT de Mo.<br>Résultats : diminution doses de Mo, amélioration douleur du patient.   | Procédure de randomisation non décrite.<br>Bonne qualité/validité selon OQS/OPVS[46-47].   |
| <b>Jackson K. et al. (2000) [48]</b> | Audit ouvert, multicentrique réalisé sur 18 mois.              | N=39 provenant de 4 services de SP, douleur cancéreuse réfractaire aux morphiniques | <u>Protocole injection Ké :</u> débute à 100mg puis 300 mg si inefficace, enfin 500 mg si toujours inefficace maximum 5 jours (en flash) | 29 patients soulagés selon EVS<br>Résultats analysés en fonction du type de douleurs (nociceptive, neuropathique, viscérale...)<br>EI psychomimétiques doses dépendants 30% des patients (doses importantes) considéré " acceptable" chez des patients alités en situation palliative | Pas de placebo<br>Modifications des traitements lors injection de Ké.<br>Non homogénéité des traitements antalgiques (30 patients reçoivent de la Mo/ 9 du Fentanyl) |

Tableau 3 : Articles issue d'une recherche bibliographique concernant l'utilisation de la kétamine dans la prise en charge des douleurs cancéreuses réfractaires.

Mo = Morphine ; Ké = kétamine ; EI= effets indésirables ; SP= soins palliatifs ; OQS= Oxford Quality Scale ; OPVS= Oxford Pain Validity Scale.

### III. DISCUSSION DE LA LITTERATURE

En l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de conclure à l'efficacité de la kétamine sur la douleur du patient cancéreux en situation palliative, même si de nombreux travaux pré cliniques chez l'animal et le volontaire sain ont prouvé une efficacité sur la douleur.

Néanmoins, cette molécule est déjà utilisée dans les douleurs cancéreuses dans de nombreux pays, et il existe un très grand nombre de publication en algologie. Il n'existe pas d'essais cliniques randomisés de bonne qualité avec une puissance suffisante concernant son utilisation en soins palliatifs. Les populations étudiées concernent des patients de cancérologie qui diffèrent par leurs pathologies, leur prise en charge et leurs stades. On se heurte aussi aux difficultés d'évaluation sur des populations hétérogènes en raison de l'âge, des co-morbidités très différentes, de la polymédication et des traitements antalgiques utilisés avant la kétamine [38].

Conduire une étude scientifique dans cette population de patient est un challenge considérable traduisant sûrement le très faible nombre d'études publiées. La qualité méthodologique est bien souvent critiquable. En effet, il n'existe que peu d'étude contre placebo. L'utilisation du placebo peut potentiellement exposer le patient à une douleur inutile. De plus, la plupart des procédés de randomisation ne sont pas décrits. Il y a très peu de description des caractéristiques précises de la douleur ; celle-ci est qualifiée de « cancéreuse », « rebelle », « neuropathique », « à composante franchement neuropathique » ou encore « réfractaire ». Il est difficile de suivre l'évolution d'une douleur quand les composantes de celle-ci ne sont pas clairement définies. De plus, en ce qui concerne l'évaluation, l'intensité de la douleur n'est pas toujours mesurée. Il est dit que la douleur diminue, s'améliore ou disparaît, mais elle est très rarement quantifiée.

D'autre part, aucune étude ne mesure la qualité de vie des patients sous kétamine ni le bénéfice réel ressenti par le patient. Nous mesurons donc toutes les difficultés à mener des études sur des patients en situation palliative. Ce type d'essai sur un grand nombre de patient est de fait difficile à mettre en œuvre et à conduire. Pourtant, pour pouvoir réellement conclure à l'efficacité de la kétamine, il serait indispensable de faire des études randomisées à grande échelle sur ce type de patients avec des groupes le plus homogène possible. Néanmoins, vu l'hétérogénéité de la population les auteurs proposent d'utiliser la méthodologie du cross-over pour ce type d'étude [39].

Une équipe norvégienne conduite par RF Bell [49], a réalisé une revue systématique qualitative des essais cliniques contrôlés dans la douleur cancéreuse. Le but étant de mieux comprendre les difficultés rencontrées, d'identifier les facteurs responsables d'une qualité méthodologique appauvrie et d'établir des recommandations pour les futures recherches cliniques du traitement de la douleur en soins palliatifs. Cette revue concernait spécifiquement les traitements par opioïde oraux (morphine, oxycodone, hydromorphone) chez le patient cancéreux adulte. La qualité des études a été évaluée à l'aide des trois items de l'Oxford Quality Scale, coté de 1 à 5 [46], et la validité a été évaluée en utilisant les 5 items de l'Oxford Pain Validity Scale, coté de 1 à 16 [47]. Les scores ont été établis par trois reviewers indépendants, et les analyses statistiques revues par un statisticien. Cette revue a permis de retenir 34 essais contrôlés randomisés en double aveugle pour un nombre total de 1864 patients. Sur les 34 essais, 33 sont des études d'équivalence, et seulement une étude a été réalisée contre placebo. Uniquement 9 études ont décrit le procédé de randomisation. Les qualités de score ont obtenu en général une moyenne de 4, tandis que le score de la validité a été un peu plus bas : 10 sur 16. Seulement 9 essais ont été considérés comme ayant une bonne sensibilité. Dix études ont eu une duré d'au plus 7 jours, et 14 essais ont duré entre 7 et 14 jours. Dix essais ont duré plus de 2 semaines.

Vingt neuf études ont eu un taux de sortis d'étude de 10% dont 12 études ayant un taux supérieur à 30% le plus souvent pour effets secondaires, suivis par une douleur insuffisamment soulagée et enfin une altération de l'état général due à la progression de la maladie.

La description de la douleur a été décrite dans 11 des 34 études. Pour 2 des essais, cela se limitait à décrire la location de la douleur, pour 5 autres essais la douleur a été décrit selon un classement de douleur viscéral, neuropathique, mixte, osseuse etc. En ce qui concerne l'évaluation de la douleur tous l'ont décrit, en utilisant soit l'EVA, soit l'EVS ou l'EN. Les critères de soulagement de la douleur en tant qu'acceptable ou inacceptable ont été indiqués pour 8 des 34 essais.

Neuf des 34 essais arrivent à la conclusion d'une équivalence par rapport à la drogue comparée. En fait plus de 50% des essais cliniques ne rapportent pas le calcul de la puissance de l'étude. L'utilisation du placebo permettrait d'utiliser la puissance de l'étude en montrant l'efficacité du médicament. Cependant certains chercheurs estiment qu'il n'est pas éthique d'utiliser un placebo dans les essais cliniques de la douleur cancéreuse. Pour autant, il est commun d'utiliser le placebo dans les essais cliniques concernant la douleur aiguë et la douleur chronique. Par ailleurs l'utilisation d'un essai contrôlé avec placebo permettrait de réduire la taille des groupes. Les auteurs de cet article proposent d'utiliser le placebo pour des douleurs cancéreuses nécessitant seulement des antalgiques de palier II en laissant la possibilité au patient d'avoir recours aux opioides si besoin en cas de douleur. Ce type d'étude pourrait avoir une durée limitée de 14 jours et ne présenterait pas de problème éthique dans la mesure où le traitement serait similaire au traitement des accès paroxystiques.

Cette revue a donc permis de faire le point sur plusieurs facteurs capables d'influencer la qualité méthodologique des études réalisées sur la population de patient cancéreux. Il existe des facteurs qui peuvent influencer l'expérience douloureuse du patient atteint de cancer, et d'autres facteurs capables

d'influencer la réponse aux traitements. Il peut être également intéressant de définir les bons et les mauvais répondeurs.

Une étude en cross-over utilisant le patient comme son propre témoin permettrait d'augmenter la puissance de l'étude. Néanmoins l'essai en cross-over doit avoir la durée la plus courte pour diminuer le nombre de retraits d'études.

Pour conclure, les auteurs estiment qu'il est nécessaire de maintenir une rigueur scientifique pour permettre à la recherche d'établir des pratiques basées sur des preuves. Pour cela la recherche doit être réalisée par des équipes de chercheurs et d'expert des différents domaines concernés. Les documents produits pourraient être soumis à des comités validant la méthodologie telle que l'International Association for the Study of Pain (IASP) et the European Association of Palliative Care (EAPC). Une plus grande communication entre chercheurs permettrait une meilleure qualité des études.

L'équipe parisienne dirigé par ROSTAING Rigattieri, hôpital Saint Antoine à Paris, propose une étude prospective contrôlée versus placebo (multicentrique) pour évaluer l'efficacité de la kétamine, perfusée pendant 4 jours à faibles doses analgésiques, en association aux morphiniques, dans le traitement des douleurs cancéreuses rebelles. Cette étude n'est cependant pas en cross-over mais son intérêt sera de déterminer, si la kétamine a véritablement une place dans l'arsenal thérapeutique des douleurs cancéreuses rebelles, en procurant un soulagement de la douleur éventuellement associé à une diminution de la consommation morphinique avec réduction des effets indésirables [].

## IV QUELLES PERSPECTIVES ?

Cependant, malgré presque 10 ans d'utilisation de la kétamine en soins palliatifs et de recherches initiées par de grandes équipes européennes et International; il y a peu de donnée publiée concernant la réelle efficacité : duré de l'effet, effets indésirables ; et cela, malgré le développement de la recherche en soins palliatifs. Ainsi, certaines équipes sont dubitatives sur la faisabilité d'un essai randomisé en double aveugle dans cette population de patient en situation palliative. C'est pourquoi, l'équipe australienne du Dr Kate Jackson [] a proposée une méthodologie à type d'audit prospectif sur plusieurs mois regroupant des critères d'inclusion (douleur cancéreuse ...), un consentement oral du patient mais aussi des critères d'exclusion (.....). Cette méthodologie semble adaptée à la réalité des soins palliatifs : terrain fragilisé, espérance de vie raccourcie, question éthique du placebo. Ce travail a permis de conclure à une efficacité certes discutable puisqu'il est impossible d'exclure certains biais (absence de placebo) mais permet d'obtenir un nombre important de patient. Les auteurs ne concluent pas avec certitude et restent prudent sur leurs conclusions tout en rappelant qu'il leur semble improbable que des essais randomisés contrôlés en double aveugle soit possible, voir souhaitable chez ces patients en fin de vie.

A cela, d'autres suggestions de méthodes innovantes viennent s'ajouter quant à l'originalité de leurs propositions.

## **4<sup>EME</sup> PARTIE : CONCLUSION**



On a pu montrer lors d'une rachianesthésie chez des femmes enceintes que le glutamate et l'aspartate étaient élevés dans le liquide céphalorachidien chez les patientes ayant eu une douleur de travail avant la césarienne. Cette étude humaine démontre de façon originale l'implication des acides aminés neuroexcitateurs dans la nociception chez l'homme. Les données expérimentales *in vitro* ou chez l'animal sont trop nombreuses pour être détaillée ici. On peut retenir que les récepteurs NMDA sont couplés à un canal non sélectif  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  voltage-dépendant, perméable au calcium, à un moindre degré au sodium et potassium. Le récepteur est inhibé par le magnésium.

Le récepteur NMDA joue un rôle important dans les activations cellulaires et les phénomènes de mémorisation. Pour le nociception, l'activation neuronale répétée induit une amplification de la réponse cellulaire appelée *wind-up*. Ce phénomène est considéré comme une forme élémentaire de sensibilisation du système nerveux avec un accroissement de la réponse neuronale lors d'une stimulation prolongée et rapide à niveau constant. La kétamine, en tant qu'antagoniste du récepteur NMDA, peut diminuer les effets de sensibilisation centrale secondaires à la sommation des stimuli nociceptifs (*wind-up*). Cette action des antagonistes NMDA sur tous les aspects de la sensibilisation a bien été analysée dans des revues [7]. Ce versant représente l'action antihyperalgésique des antagonistes NMDA. Cet effet antihyperalgésique a été confirmé chez le volontaire sain [8] dans des modèles d'inflammation à la capsaïcine [9] [10] ou de lésion thermique [11].

Malgré les progrès de la médecine tant en matière de dépistage que de traitements, le cancer représente en France la deuxième cause de mortalité.

La douleur cancéreuse, principale angoisse de cette pathologie, reste encore très élevée. En effet, la douleur affecte 25 à 30% des patients pour lesquels le diagnostic récent de cancer fut posé et 70 à 80% des patients en phase terminale de cancer. Cette douleur semble être liée à l'évolution spontanée de la maladie, aux traitements anti-cancéreux (radiothérapie, chimiothérapie) ou bien à l'ensemble des deux. On peut donc comprendre que la douleur puisse être appréhendée comme la majeure crainte chez ces personnes atteintes de cancer.

En 1986, l'OMS établit des recommandations concernant l'utilisation des antalgiques dans la prise en charge de la douleur. Cette approche se veut divisée en trois catégories de paliers antalgiques. Ce classement est fonction du potentiel plus ou moins antalgique des médicaments, et le passage à un palier supérieur a lieu en cas d'absence de réponse antalgique.

Seulement, il arrive que la douleur des patients atteints de cancer soit telle qu'aucun des 3 paliers, même le plus fort, ne puisse la soulager.

La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, connu depuis les années 1970, semble avoir démontré ces dix dernières années un intérêt croissant dans la prise en charge de douleurs réfractaires aux traitements antalgiques habituellement utilisés.

Des preuves non négligeables en expérimentations animales, chez quelques volontaires sains mais aussi quelques essais cliniques ont démontrés que les antagonistes des récepteurs NMDA soulagerait des douleurs de types neuropathiques. Mais, son utilisation reste restreinte du fait de l'apparition d'effet indésirable potentiellement gênant comme des hallucinations.

## **ANNEXES**

## Annexe I : Questionnaire d'évaluation de la douleur neuropathique

### Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

#### INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1: La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

- 1 - Brûlure
- 2 - Sensation de froid douloureux
- 3 - Décharges électriques

|            |            |
|------------|------------|
| <b>oui</b> | <b>non</b> |
|            |            |
|            |            |
|            |            |

Question 2: La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?

- 4 - Fourmillements
- 5 - Picotements
- 6 - Engourdissement
- 7 - Démangeaisons

|            |            |
|------------|------------|
| <b>oui</b> | <b>non</b> |
|            |            |
|            |            |
|            |            |

#### EXAMEN DU PATIENT

Question 3: La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence?

- 8 - Hypoesthésie au tact
- 9 - Hypoesthésie à la piqûre

|            |            |
|------------|------------|
| <b>oui</b> | <b>non</b> |
|            |            |
|            |            |

Question 4: La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

- 10 - Le frottement

|            |            |
|------------|------------|
| <b>oui</b> | <b>non</b> |
|            |            |

## Annexe II : Echelle DOLOPLUS

### EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE ( ECHELLE DOLOPLUS-2 )

Identité du Patient :

| RETENTISSEMENT SOMATIQUE              |   |  |
|---------------------------------------|---|--|
| 1- Plaintes somatiques                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de plaintes</li> <li>- Plaintes uniquement à la sollicitation</li> <li>- Plaintes spontanées occasionnelles</li> <li>- Plaintes spontanées continues</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| 2 - Positions antalgiques au repos    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de position antalgique</li> <li>- Evite certaines positions de façon occasionnelle</li> <li>- Position antalgique permanente et efficace</li> <li>- Position antalgique permanente et inefficace</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| 3 – Protection des zones douloureuses | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de protection</li> <li>- Protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins</li> <li>- Protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soin</li> <li>- Protection au repos, en l'absence de toute sollicitation</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| 4 - Mimique                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mimique habituelle</li> <li>- Mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation</li> <li>- Mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation</li> <li>- Mimique inexpressive en permanence et de manière habituelle (atone, figée, regard vide)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| 5 - Sommeil                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sommeil habituel</li> <li>- Difficultés d'endormissement</li> <li>- Réveils fréquents (agitation motrice)</li> <li>- Insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| RETENTISSEMENT PSYCHO-MOTEUR          |   |  |
| 6 – Toilette et/ou habillage          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Possibilités habituelles inchangées</li> <li>- Possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)</li> <li>- Possibilités habituelles très diminuées (toilette et/ou habillage difficiles et partiels)</li> <li>- Toilette et/ou habillage impossible, toute mobilisation entraînant une opposition</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| 7 - Mouvements                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Possibilités habituelles inchangées</li> <li>- Possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)</li> <li>- Possibilités habituelles actives et passives limités (même aidé, le malade diminue ses mouvements)</li> <li>- Mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL           |   |  |
| 8 - Communication                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inchangée</li> <li>- Intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)</li> <li>- Diminuée (la personne s'isole)</li> <li>- Absence ou refus de toute communication</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| 9 – Vie sociale                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ...)</li> <li>- Participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation</li> <li>- Refus partiel de participation aux différentes activités</li> <li>- Refus de toute vie sociale</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |
| 10 – Troubles du comportement         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comportement habituel</li> <li>- Troubles du comportement à la sollicitation et itératif</li> <li>- Troubles du comportement à la sollicitation et permanent</li> <li>- Troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> <li>1</li> <li>2</li> <li>3</li> </ul> |

DATE :

SCORE :

/ 30

### Annexe III : Echelle ECPA

|             |                |                 |              |                        |
|-------------|----------------|-----------------|--------------|------------------------|
| Nom : ..... | Prénom : ..... | Service : ..... | Date : ..... | SCORE TOTAL (sur 32) : |
|-------------|----------------|-----------------|--------------|------------------------|

### **I OBSERVATION AVANT LES SOINS**

#### **1° Expression du visage : REGARD et MIMIQUE**

- 0 : Visage détendu
- 1 : Visage soucieux
- 2 : Le sujet grimace de temps en temps
- 3 : Regard effrayé et/ou visage crispé
- 4 : Expression complètement figée

#### **2° POSITION SPONTANEE au repos**

(recherche d'une attitude ou d'une position antalgique)

- 0 : Aucune position antalgique
- 1 : Le sujet évite une position
- 2 : Le sujet choisit une position antalgique
- 3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique
- 4 : Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur

\* : se référer aux jours précédents

\*\* : ou prostration

#### **3° MOUVEMENTS (ou MOBILITE) du patient**

- (hors et/ou dans le lit)
- 0 : Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude\*
  - 1 : Le sujet bouge comme d'habitude\* mais évite certains mouvements
  - 2 : Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude\*
  - 3 : Immobilité contrairement à son habitude\*
  - 4 : Rareté des mouvements\*\* ou forte agitation, contrairement à son habitude\*

#### **4° RELATION A AUTRUI**

Il s'agit de tout type de relation quel qu'en soit le type : regard, geste, expression ...

- 0 : Même type de contact que d'habitude\*
- 1 : Contact plus difficile à établir que d'habitude\*
- 2 : Evite la relation contrairement à l'habitude\*
- 3 : Absence de tout contact contrairement à l'habitude\*
- 4 : Indifférence totale contrairement à l'habitude\*

N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle

## II OBSERVATION PENDANT LES SOINS

|  |   |
|--|---|
| <p><b>5° Anticipation ANXIEUSE aux soins</b></p> <p>0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété<br/>     1 : Angoisse du regard, impression de peur<br/>     2 : Sujet agité<br/>     3 : Sujet agressif<br/>     4 : Cris, soupirs, gémissements</p> <p><b>6° Réactions pendant la MOBILISATION</b></p> <p>0 : Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise<br/>     sans y accorder une importance particulière</p> <p>1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins<br/>     2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins<br/>     3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins<br/>     4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins</p> | <p><b>7° Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES</b></p> <p>0 : Aucune réaction pendant les soins<br/>     1 : Réaction pendant les soins, sans plus<br/>     2 : Réaction au TOUCHER des zones douloureuses<br/>     3 : Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses<br/>     4 : L'approche des zones est impossible</p> <p><b>8° PLAINTES exprimées PENDANT les soins</b></p> <p>0 : Le sujet ne se plaint pas<br/>     1 : Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui<br/>     2 : Le sujet se plaint en présence du soignant<br/>     3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne<br/>     4 : Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne</p> |
|--|---|

## Annexe IV : Questionnaire Douleur de Saint Antoine

### Questionnaire Douleur de Saint Antoine

#### Intérêt

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez en général.

Sélectionnez les qualificatifs qui correspondent à ce que vous ressentez. Dans chaque groupe de mots, choisir le mot le plus exact. Précisez la réponse en donnant au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4 selon le code suivant :

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 0 | absent / pas du tout           |
| 1 | faible / un peu                |
| 2 | modéré / moyennement           |
| 3 | fort / beaucoup                |
| 4 | extrêmement fort / extrêmement |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| A | <input type="checkbox"/> Battements<br><input type="checkbox"/> Pulsations<br><input type="checkbox"/> Élancements<br><input type="checkbox"/> En éclairs<br><input type="checkbox"/> Décharges électriques<br><input type="checkbox"/> Coups de marteau | H | <input type="checkbox"/> Picotements<br><input type="checkbox"/> Fourmillements<br><input type="checkbox"/> Démangeaisons<br><input type="checkbox"/> Engourdissement<br><input type="checkbox"/> Lourdeur<br><input type="checkbox"/> Sourde                                |
| B | <input type="checkbox"/> Rayonnante<br><input type="checkbox"/> Irradiation  | J | <input type="checkbox"/> Fatigante<br><input type="checkbox"/> Épuisante<br><input type="checkbox"/> Éreintante  |
| C | <input type="checkbox"/> Piqûre<br><input type="checkbox"/> Coupure<br><input type="checkbox"/> Pénétrante<br><input type="checkbox"/> Transperçante<br><input type="checkbox"/> Coup de poignard  | K | <input type="checkbox"/> Nauséuse<br><input type="checkbox"/> Suffocante<br><input type="checkbox"/> Syncopale   |
| D | <input type="checkbox"/> Pincement<br><input type="checkbox"/> Serrement<br><input type="checkbox"/> Compression<br><input type="checkbox"/> Écrasement<br><input type="checkbox"/> En état<br><input type="checkbox"/> Broiement                        | M | <input type="checkbox"/> Oppressante<br><input type="checkbox"/> Angoissante<br><input type="checkbox"/> Harcelante<br><input type="checkbox"/> Obsédante<br><input type="checkbox"/> Cruelle<br><input type="checkbox"/> Torturante<br><input type="checkbox"/> Supplicante |
| E | <input type="checkbox"/> Tiraillement<br><input type="checkbox"/> Étirement<br><input type="checkbox"/> Distension<br><input type="checkbox"/> Déchirure<br><input type="checkbox"/> Torsion<br><input type="checkbox"/> Arrachement                     | N | <input type="checkbox"/> Gênante<br><input type="checkbox"/> Désagréable<br><input type="checkbox"/> Pénible<br><input type="checkbox"/> Insupportable   |
| F | <input type="checkbox"/> Chaleur<br><input type="checkbox"/> Brûlure   | O | <input type="checkbox"/> Énervante<br><input type="checkbox"/> Exaspérante<br><input type="checkbox"/> Horripilante  |
| G | <input type="checkbox"/> Froid<br><input type="checkbox"/> Glace   | P | <input type="checkbox"/> Déprimante<br><input type="checkbox"/> Suicidaire   |

TOTAL

100

# Références bibliographiques

- [1] QUENEAU P., OSTERMANN G. Le médecin, le malade et la douleur.  
*4<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris, 2004.*
- [2] RIPAMONTI C., DUKE DIKERSON E. - Strategies for the Treatment of Cancer Pain in the New Millennium. *Drugs 2001; 61 (7): 955-977*
- [3] STROHSCHEER I. la kétamine orale pour traiter la douleur sévère du cancer. *Journal Européen de Soins Palliatifs 2005 ; 12(2) : 54-56.*
- [4] SITE INTERNET : Plan de lutte contre la douleur 1998-2000.  
[http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/douleur/2-lutte/34\\_980307.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/douleur/2-lutte/34_980307.htm)
- [5] SITE INTERNET : Programme de lutte contre la douleur 2002-2005.  
<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/douleur/prog.htm>
- [6] SITE INTERNET. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010. [http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/prog\\_douleur/doc\\_pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/prog_douleur/doc_pdf)
- [7] RESEAU DE CANCEROLOGIE DE L'ARC ALPIN.  
Recueil de pratique professionnelle en Soins Palliatifs. *Version 2, mars 2006.*
- [8] INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR. Pratique du traitement de la douleur.  
*Edition 2006, pages 40-42.*
- [9] BOUREAU F. Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Soins palliatifs.  
*2<sup>ème</sup> édition, MED-LINE, Paris 2004.*
- [10] GUIRIMAUD F., LE BARS D. Physiologie de la nociception.  
*Ann Fr Anesth Reanim 1996 ;15 : 1048-79.*
- [11] BRANT JM. Cancer-related neuropathic pain.  
*Nurse Pract Forum. 1998 Sep; 9(3):154-62*
- [12] ZIMMERMAN L., et Al. Psychological variables and cancer pain.  
*Cancer Nurs. 1996 Feb; 19(1): 44-53*

[13] CLEMENT-HRYNIRWICZ N. et Al. Le psychologue face à la douleur liée au cancer : liaison d'un vécu.  
*Douleurs, 2006, 7, hors-série 2.*

[14] PHARO GH., ZHOU L. Pharmacologic management of cancer pain.  
*J of American Osteopathic Association 2005; 105: 21-28.*

[15] CALVINO B. Douleur en cancérologie

[16] SITE INTERNET : la douleur : évaluation de la douleur :  
<http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/douleur/4-savoir/413.htm>

[17] SITE INTERNET : La douleur en pratique : votre participation est essentielle.

<http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/douleur/3-pratique/321-essent.htm>

[18] SITE INTERNET : bases physiopathologiques et évaluation de la douleur.  
Pr. PAYEN J.F 2002. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr>

[19] COMITE DE LUTTE CONTRE LA DOULEUR DU CHU DE NANTES- Echelle d'évaluation de la douleur auto-évaluation et hétéro-évaluation. Révision le 23/05/2006.

[20] SITE INTERNET : Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale, octobre 2000 <http://www.has-sante.fr>

[21] SITE INTERNET. Echelle DOLOPLUS. [www.doloplus.com](http://www.doloplus.com).

[22] FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER et SOCIETE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR. Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte.

*Editions John Libbey Eurotext 2003.*

[23] STOCKER M., et al- Acetaminophen (Paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial.  
*Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 3389-3394.*

[24] **RO LS., CHANG KH.** Neuropathic pain : mechanisms and treatments. *Chang Gung Med J. 2005 Sep;28(9):597-605.*

[25] **PFIZER.** Résumé des Caractéristiques Produits LYRICA® 2004.

[26] **CHAUVIN M.** Ketamine in the management of acute pains: from pharmacology to clinical applications. *Emergency medicine and toxicology 2005, 14, (8) , 686-691.*

[27] **PETRENKO AB. et Al.** The role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg 2003; 97: 1108-16.*

[28] **VISSEUR E., SCHUG SA.** The role of ketamine in pain management. *Biomedicine and Pharmacotherapy 2006; 60: 341-348.*

[29] **LOZANO CHEVALLIER G. et Al.** La place de l'antalgie interventionnelle dans la prise en charge de douleur liée au cancer. *Abstract TO25 Douleurs, 2006, 7, hors série 2.*

[30] **THIBAULT P.** Les méthodes psycho corporelles au service des patients et des soignants. *Abstract CS21, Douleurs, 2006, 7, hors série 2.*

[31] **BIOY A., WOOD C.** Quelle pratique de l'hypnose pour les soins palliatifs ? *Med Pal 2006 ; 5 :328-332.*

[32] **KUBLER-ROSS E.** Les derniers instants de la vie. *Editions E.L.r. Fides 1975, Genève.*

[33] **ANAES.** Conférence de consensus sur l'accompagnement. *2004.*

[34] **SITE INTERNET :** La sédation pour détresse en phase terminale. <http://www.sfap.org/pdf/III-O2a-pdf.pdf> .

[35] **JACQUEMIN D.** Manuel de Soins Palliatifs. Centre d'éthique médical. *Edition Dunod, Paris 2001.*

[36] Site Internet : [www.pallianet.org/164.0.html](http://www.pallianet.org/164.0.html) : *La sédation en fin de vie*

[37] **RADBRUCH L.** Réflexions sur l'emploi de la sédation en soins palliatifs. *Journal Européen de Soins Palliatifs, 2002 ; 9(6) 237-239.*

[38] **SALAS S. et Al-** Utilisation de la kétamine en soins palliatifs : revue de la littérature. *Médecine Palliative 2004 ; 3:277-84.*

[39] **BELL RF., ECCLESTON C., Kalso E.** - Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systemic review.

*J Pain Symptom Manage* 2003; 26:867-75.

[40] **MERCADANTE S., et Al.** Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:246-52.

[41] **YANG CY. Et Al.** Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain.

*Can J Anesth* 1996; 43: 379-83.

[42] **LAURETTI GR., et Al.** Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as adjuvant to oral morphine therapy for cancer pain management.

*Anesthesiology* 1999; 90: 1528-33.

[43] **LAURETTI GR., et Al.** Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy.

*J Clin Anesth* 1999; 11: 663-8.

[44] **LOSSIGNOL D., et Al.** - Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 2005; 13: 188-193.

[45] **PERRY G., FINE MD.** Low-Dose ketamine in the management of opioid non responsive terminal cancer pain.

*J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 296-300.

[46] **JADAD AR. Et Al.** Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.

[47] **SMITH LA. Et Al.** Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. *Pain* 2000; 86: 119-132.

[48] **JACKSON K., ASHBY M. et Al.** "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients.

*J Pain Symptom Manage* 2001; 22:834-842.

[49] **BELL RF., et Al.** Controlled clinical trials in cancer pain. How controlled should they be? A qualitative systematic review.

*British Journal of Cancer* 2006; 94: 1559-1567.

[ ] **ROSTAING- RIGATTIERI S.** Place de la kétamine dans le traitement de la douleur cancéreuse. *Abstract ATS20, Douleurs, 2006, 7, hors-série 2.*

[ ] **JANSSEN JM K., KRABBE FM P.** Réflexion sur la recherche évaluative en soins palliatifs.

*Journal Européen de Soins Palliatifs 2006 ; 13(3) :113- 116.*

[ ] **KAASA S. et Al.** Methodological and structural challenges in palliative care research: how have we fared in the last decades? *Palliative Medicine 2006; 20: 727-734.*

[ ] Advances in Palliative Care Research Methodology. *Editorial Palliative Medicine 2006; 20: 725-726.*

[17] Site Internet : [www.agmed.sante.gouv.fr](http://www.agmed.sante.gouv.fr) : *Soins Palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors AMM.* AFSSAPS 25/10/2002

[19] Site Internet : [www.cdrnfb.org](http://www.cdrnfb.org) *Centre de Ressources National François Xavier Bagnoud,* synthèse documentaire : les soins palliatifs en France

[21] **BELL RF.** - Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain 1999; 83: 101-103*

[25] **LOSSIGNOL D., et Al.** Ketamine and morphine in cancer pain. *9<sup>th</sup> World Congress on Pain, Vienna 1999.*

33: Klein T. et al. Effects of the NMDA receptor antagonist ketamine on perceptual correlates of long-term potentiation within the nociceptive system. *Neuropharmacology 2006 1-7.*

**Nom Prénoms :** LIBEAU Dorothée Camille

**Titre de la Thèse:** DOULEURS CANCEREUSES REFRACTAIRES ; PLACE DES ANTI-NMDA : REVUE DE LA LITTERATURE

---

**Résumé de la Thèse :** Dix pour cent des patients cancéreux présentent des douleurs réfractaires dues au cancer. La kétamine largement utilisée en anesthésiologie, a prouvé son efficacité depuis 1974 comme antalgique à des doses inférieures aux doses anesthésiques. C'est en 1990 que son emploi dans la douleur réfractaire a été décrit. Depuis, la kétamine est utilisée comme adjuvant dans la douleur cancéreuse ne répondant pas aux traitements habituellement administrés et a fait l'objet d'un intérêt croissant sans qu'aucune étude clinique randomisée n'ait été réalisée. Dans ce travail nous avons cherché à faire un état des lieux des travaux concernant l'utilisation de la kétamine dans le domaine de la prise en charge douleur cancéreuse réfractaire, et ainsi, nous avons pu mettre en évidence toutes les difficultés rencontrées dans le domaine de la recherche clinique en soins palliatifs. Les auteurs recommandent d'utiliser le cross-over, d'étudier l'efficacité de ce médicament plus précocement dans la maladie, à un stade de douleur non encore défini comme réfractaire, de façon à pouvoir permettre l'emploi du placebo dans le respect des considérations éthiques.

*MOTS CLES*

---

KETAMINE, DOULEUR CANCEREUSE, REFRACTAIRE, RECEPTEUR NMDA.

---

**JURY**

**PRESIDENT :** M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESSSEURS :** Mme Nathalie DENIS, Praticien hospitalier,

Pneumologue.

M. Gérard DABOIS, Professeur.

---

M. Michel MYLONAS, Docteur en Pharmacie

---

Centre commercial de la Bouletterie,  
44600 SAINT-NAZAIRE

---

---

**Adresse de l'auteur : 3, rue Copernic 44000 NANTES**