

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 35

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

Par

Anne Laure SALIMON

Né le 16/11/1981 à Albi

Présentée et soutenue publiquement le 25/05/2010

**UTILISATION DE LA KETAMINE CHEZ LES PATIENTS
SOUFFRANT DE DOULEURS CANCEREUSES REFRACTAIRES
A L'UNITE DE SOINS PALLIATIFS – SOINS DE SUPPORT DE NANTES
PRATIQUES – DIFFICULTES – PERSPECTIVES**

Président : Monsieur le Professeur Gérard DABOUIS

Directeur de thèse : Madame le Docteur Nathalie DENIS-DELPYERRE

Sommaire

INTRODUCTION	4
CONTEXTE ET CONCEPTS.....	7
I- Soins palliatifs-Soins de support	8
I-1-L'accès aux soins palliatifs, une obligation éthique et légale	8
I-2- L'offre de soins palliatifs : réseaux et acteurs	9
I.3. Evolution des structures de soins palliatifs en France	10
II- La prise en charge de la douleur, une priorité de santé publique qui s'inscrit dans un cadre législatif	12
I-1- Une mission inscrite sur les tables de la loi.....	12
II-2- Une priorité de santé publique.....	13
III- La douleur cancéreuse.....	14
III-1-Définition de la douleur	14
III-2-Epidémiologie de la douleur cancéreuse	15
III-3-Classification de la douleur	15
IV .Prise en charge de la douleur cancéreuse	17
IV.1 Evaluation de la douleur	17
IV-2 Thérapeutiques de la douleur.....	19
V- Les douleurs cancéreuses réfractaires.....	23
V-1- Définition des douleurs réfractaires.....	23
V-2-Les récepteurs NMDA(N-méthyl-D-aspartate) [21]	24
V-3-Concepts physiopathologiques.....	25
V-4- La Kétamine	26
V.5 Revue de la littérature.....	28
MATERIEL & METHODE	32
I.Mode de sélection des dossiers	33
II.Recueil des données.....	33

RESULTATS.....	35
I Caractéristiques épidémiologiques / traitements antérieurs :	36
II. Modalités d'administration de la Kétamine	37
II.1. Indications	37
II.2. Voies et modes d'administration	37
II.3 Posologies et durée d'administration	38
II.4. Effets indésirables, arrêt de la kétamine.....	39
II.5 Efficacité antalgique	40
III. Evaluation de la douleur lors du séjour – Fréquence et modalités.....	43
DISCUSSION	44
I Efficacité de la kétamine	45
II Limites méthodologiques	47
III Homogénéiser le recours à la kétamine.....	48
IV Une évaluation de la douleur difficile	51
CONCLUSION	56
ANNEXES.....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	62

INTRODUCTION

« Je ferai tout pour soulager les souffrances », peut-on lire dans le serment d'Hippocrate.

Pourtant, la prise en compte de la douleur n'a réellement pris de l'ampleur que depuis une période relativement récente. La médecine a ainsi fait beaucoup de progrès dans la prise en charge de la douleur, aussi bien dans le domaine de son évaluation que dans la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques.

De même sur le plan thérapeutique, nous disposons d'un arsenal conséquent et de recommandations précises pour guider nos prescriptions.

Cette démarche, basée sur l'Evidence Based Medicine, est particulièrement vraie dans le cadre de la douleur cancéreuse : paliers de l'OMS, rotation des opioïdes, médicaments des douleurs neuropathiques... Les prises en charges, du moins au début du traitement, sont clairement codifiées.

La prise en charge de la douleur est un motif fréquent de recours à une hospitalisation en Unité de Soins Palliatifs (USP) ou à l'avis d'une Equipe Mobile de Soins Palliatifs (EMSP), en particulier dans le cas de patients souffrant de cancers évolués.

Dans ces situations, il existe le plus souvent une plainte somatique et psychique importante, avec un retentissement majeur sur la qualité de vie du patient, et sur les différents aspects de son quotidien : mobilisation, toilette, alimentation, communication, sommeil...

Prendre en charge ce symptôme qu'est la douleur constitue donc une mission essentielle dans la démarche palliative.

Dans la majorité des cas, l'adaptation du traitement antalgique suivant les recommandations et l'association de mesures thérapeutiques non médicamenteuses suffisent à atteindre un niveau d'antalgie satisfaisant.

Malgré tout, il persiste un certain nombre de patients pour lesquels la mise en œuvre de ces différents moyens s'avère inefficace. On parle alors de douleurs cancéreuses réfractaires.

Dans ces situations, nous avons quelques moyens à notre disposition, médicamenteux ou plus invasifs; par contre il n'existe aucune recommandation standardisée permettant de guider la démarche thérapeutique.

C'est dans ce contexte que la kétamine, molécule connue depuis les années soixante, connaît un regain d'intérêt. En effet, la kétamine étant un antagoniste des récepteurs NMDA, impliqués dans les voies de la douleur, elle pourrait jouer un rôle antalgique dans différents phénomènes douloureux. Son usage s'est ainsi développé en péri opératoire, dans

des contextes de douleurs aiguës, mais également dans le traitement de certaines douleurs chroniques neuropathiques.

Par extrapolation, son usage dans des situations de douleurs cancéreuses rebelles s'est développé de façon empirique, sans réelles recommandations permettant de définir le moment du recours à la kétamine ni ses modalités exactes. Par ailleurs, même si de multiples études et cas cliniques semblent justifier le recours à la kétamine, il n'existe aujourd'hui aucune étude méthodologiquement fiable suffisamment puissante pour avoir prouvé de façon formelle l'utilité de la kétamine dans cette indication.

A l'unité de Soins Palliatifs-Soins de Supports de Nantes, la kétamine est également utilisée de façon ponctuelle.

Ce travail est né de la volonté de faire le point sur nos pratiques vis-à-vis de cette molécule. Il a pour objet l'étude rétrospective des dossiers de patients présentant des douleurs cancéreuses réfractaires et qui ont été traités par kétamine.

L'objectif est de déterminer si des arguments se dégagent en faveur de l'efficacité antalgique de la kétamine; cette analyse permet également d'évaluer les modalités d'usage de ce médicament par rapport aux données de la littérature. Enfin, nous faisons le point sur les modalités d'évaluation de la douleur et ses difficultés au sein de cette population de patients.

CONTEXTE ET **CONCEPTS**

I- Soins palliatifs-Soins de support

I-1-L'accès aux soins palliatifs, une obligation éthique et légale

Il s'agit d'abord de définir ce que sont les soins palliatifs.

La définition de la SFAP (Société Française d'Accompagnement et de Soins palliatifs) parle de « soins actifs, délivrés par une équipe multidisciplinaire, dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave évolutive ou terminale. Ils ont pour but de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'à la mort et doivent notamment permettre de soulager la douleur ...» [1].

La prise en charge de la douleur est donc intimement liée à la pratique des soins palliatifs.

Différents plans nationaux ont mis l'accent sur la nécessité de développement des soins palliatifs, depuis la première circulaire qui date de 1986. Une première loi en 1991 les a inscrits en tant que mission de service public.

Différents plans triennaux ont par la suite contribués à dessiner le projet de développement de la «culture palliative» (1999-2002 et 2002-2005). Enfin des mesures relatives au développement des soins palliatifs sont inscrites dans le Plan Cancer 2003-2007.

Les recommandations issues du Plan Cancer 2003-2007 spécifient que tous les patients atteints de cancer doivent désormais avoir accès à des soins de support (article L-1110-9 du code santé publique).

Ce concept de soins de support au sein duquel s'intègrent les soins palliatifs est défini ainsi: « la mise en place d'une organisation des soins en cancérologie intégrant la dimension des soins de support a pour objectif d'assurer au patient une prise en charge globale, accessible et continue. L'organisation doit s'appuyer sur les ressources existantes, mobiliser les compétences disponibles et créer un accès aux compétences non disponibles » [2].

Le caractère obligatoire d'une réponse aux besoins en matière de soins palliatifs est réaffirmé par la loi du 22 avril 2005 dite loi Leonetti, qui vient compléter l'article L-1110-9 en définissant «l'obligation de créer des lits identifiés de soins palliatifs et d'imposer des référents en soins palliatifs dans chaque grand service assurant une importante activité de soins de ce type» [3].

I-2- L'offre de soins palliatifs : réseaux et acteurs

Qu'ils exercent au domicile ou en structure de soins, tous les soignants pratiquent les soins palliatifs. Mais le recours à une structure spécialisée s'avère nécessaire, dans certains cas, que ce soit une équipe mobile, une unité d'hospitalisation ou une hospitalisation à domicile (HAD) spécialisée. Ces différentes approches sont complémentaires. Les patients en phase palliative peuvent ainsi être pris en charge aussi bien au sein de structures de soins qu'à domicile, en fonction de possibilités de l'offre de soin et de leurs demandes. Les structures de prise en charge en soins palliatifs s'inscrivent dans le schéma général de l'offre de soins [4] et sont partagées entre :

- les unités de soins palliatifs. Elles sont composées de lits entièrement dédiés à la pratique des soins palliatifs et de l'accompagnement. Le but est d'améliorer le confort de vie de patients qui, du fait de l'évolution avancée de leur maladie, doivent faire face à des symptômes difficiles à soulager. Elles permettent également un temps de répit pour la famille.
- les équipes mobiles de soins palliatifs. Cette équipe, souvent constituée d'un binôme infirmière-médecin, se déplace au lit des patients dans différents services. Le rôle de l'EMSP est d'aider à la prise en charge des patients en situation palliative complexe en travaillant avec l'équipe du service d'hospitalisation [5].
- les lits identifiés soins palliatifs au sein de services autres, qui se trouvent dans des services ayant une importante activité dans le domaine palliatif et permettent de fournir une réponse adaptée aux patients relevant de ces soins [6].
- les réseaux de soins palliatifs en ville avec l'HAD et les professionnels de santé libéraux. Les structures HAD sont composées de médecins, d'infirmières, d'aides-soignantes, de kinésithérapeutes, et de psychologues. L'hospitalisation d'un patient avec une structure d'HAD nécessite plusieurs conditions (consentement du patient et de sa famille, l'état du malade n'exige pas un séjour à l'hôpital et les soins dont il a besoin peuvent être poursuivis chez lui).

Bien sûr, les USP travaillent de façon complémentaire avec les équipes mobiles, les réseaux à domicile, et d'autres structures d'hospitalisation [5].

Les réseaux de soins palliatifs, comme tous les réseaux de santé, s'articulent sur un territoire donné autour des besoins des personnes. Ils permettent d'assurer la meilleure orientation du patient, en tenant compte de ses désirs en ce qui concerne le choix du lieu de vie et du lieu de soin, et de promouvoir des soins de proximité de qualité.

La conception actuelle de prise en charge globale et de continuité des soins implique une coordination entre les équipes de cancérologie, de soins palliatifs, de prise en charge de la douleur, et de professionnels libéraux, de façon à assurer une prise en charge de qualité pour tous les patients [4].

I.3. Evolution des structures de soins palliatifs en France

Depuis vingt ans, les unités de soins palliatifs se développent sur le territoire français. Le nombre de lits de soins palliatifs est en constante augmentation, avec une nette évolution depuis une dizaine d'année, comme le montre ce tableau récapitulatif :

Evolution des structures de soins palliatifs

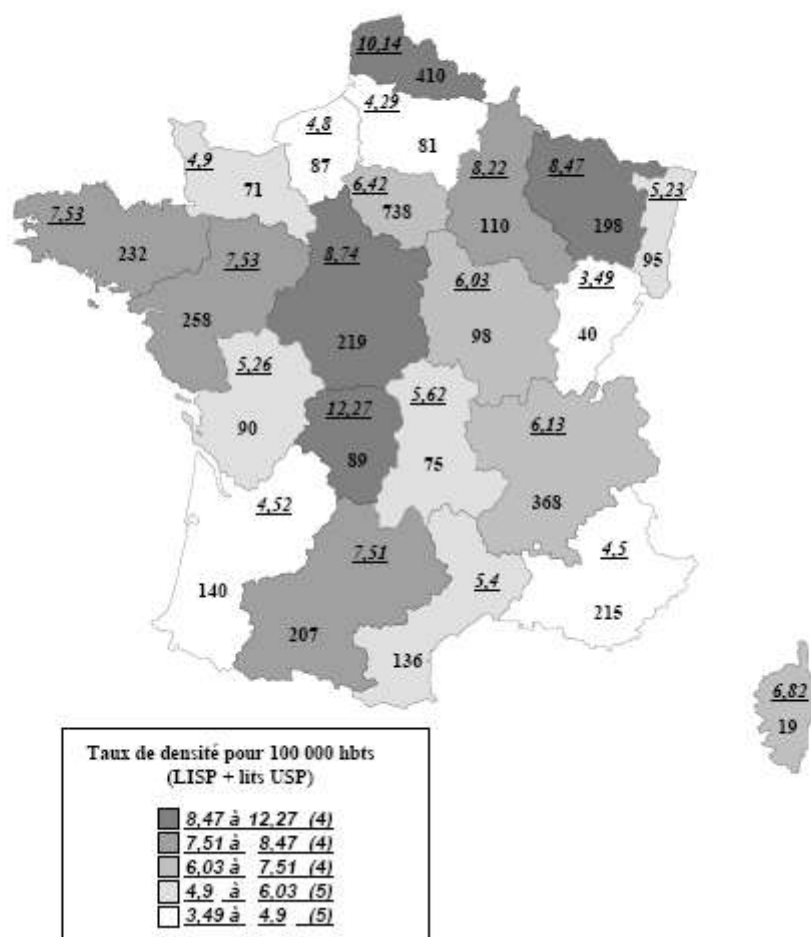
	EQUIPES MOBILES DE SOINS PALLIATIFS	UNITES DE SOINS PALLIATIFS	Lits USP	Lits Identifiés SP	Lits HJ SP	Total Lits SP
1998	84	74	675			675
1999	184	87	742			742
2001	265	92	808	232		1040
2002	291	91	834	316		1150
2003	309	78	782	833		1615
2004	317	78	783	1281	20	2084
2005	328	80	825	1908	16	2749
2007	337	90	942	3060	26	4028

USP : unité de soins palliatifs, SP : soins palliatifs, HJ : hôpital de jour. [7]

Situation actuelle en France

Voici la répartition des lits de soins palliatifs sur le territoire français au 31 décembre 2007. Nous notons une forte disparité en fonction des régions.

**Nombre total de lits (LISP+ lits USP) et densité de lits pour 100.000 habitants
(au 31/12/2007)**



LISP : lits identifiés soins palliatifs. [7]

II- La prise en charge de la douleur, une priorité de santé publique qui s'inscrit dans un cadre législatif

I-1- Une mission inscrite sur les tables de la loi

La reconnaissance «officielle» du symptôme «douleur», le caractère essentiel de sa prise en charge, et la culture du refus de la douleur sont des avancées relativement récentes en termes de santé publique.

Bien sûr, les soignants se sont préoccupés de soulager la douleur, élément essentiel dans la conception moderne de la relation de soins, bien avant que sa prise en charge ne soit inscrite dans un cadre législatif.

Le Code de Déontologie médicale fait référence au traitement de la douleur dans l'article R 4127-35 avec les termes suivants : « En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade, l'assister moralement et éviter toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique».

Par la suite, le législateur a souhaité inscrire le devoir de soulager la douleur dans les textes de loi, soulignant ainsi l'importance accordée à cet aspect de la prise en charge médicale. En quelque sorte, la proclamation législative s'apparente à une reconnaissance solennelle.

Les dispositions législatives sont incluses dans le Code de la santé publique aux articles L.1110-5 et L.1112-4, issus de trois lois successives.

Une première mention est faite dans l'article 31 de la loi du 4 février 1995, qui prévoit que «les établissements de santé, publics ou privés, et les établissements médico-sociaux mettent en œuvre les moyens propres à prendre en charge la douleur des patients qu'ils accueillent et à assurer les soins palliatifs que leur état requiert, quelles que soient l'unité et la structure de soins dans laquelle ils sont accueillis». Les établissements de santé sont ainsi tenus de développer des moyens de prise en charge de la douleur, définis dans le projet d'établissement.

Cet article a ensuite été complété par la loi du 28 mai 1996 qui précisait que les obligations sus-citées concernaient en particulier certaines populations vulnérables comme les mineurs, les majeurs protégés ou les personnes âgées. Finalement, ces deux premiers articles ont été refondus dans une dernière version, qui constitue une partie de l'article 1110-5 du Code de la santé publique : « Toute personne a le droit de recevoir de soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toutes circonstances prévenue, évaluée, prise en compte et traitée».

II-2- Une priorité de santé publique

L'importance accordée à la prise en charge de la douleur s'inscrit dans trois plans nationaux de santé publique successifs.

Le plan triennal de lutte contre la douleur (1998-2000) [8] a défini le premier programme de lutte contre la douleur, sous l'impulsion de B. Kouchner, alors secrétaire d'état à la santé. Celui-ci s'attachait en particulier à la prise en compte de la demande du patient, au développement des moyens de lutte contre la douleur, à la formation des professionnels de santé et à l'information du public.

Cette première impulsion a permis une plus grande visibilité de la douleur et par là même une prise de conscience individuelle et collective de son caractère inacceptable.

Un second plan national, le plan quadriennal de lutte contre la douleur (2002-2005) [9], a ensuite été mis en place afin d'abord, de poursuivre les progrès entamés; par ailleurs, il s'intéressait plus spécifiquement à certaines situations, notamment les douleurs chroniques (parmi lesquelles sont identifiées les douleurs cancéreuses), la souffrance en fin de vie, et les douleurs provoquées par les soins.

Pour finir, un troisième plan national est actuellement en cours, définit comme le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur (2006-2010) [10].

Ce plan vise à améliorer le travail qui a découlé des précédents plans de santé publique relatifs à la douleur, en s'articulant autour de quatre axes principaux :

1. Améliorer la prise en charge de la douleur des populations les plus vulnérables. Plus spécifiquement, pour ce qui concerne les patients en soins palliatifs, il est précisé que *«pour les personnes handicapées, âgées et en fin de vie, le plan permettra de diffuser des outils d'évaluation de la douleur et d'aide à la prescription, ainsi que de réaliser des formations de sensibilisation dans les établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes et les services de soins à domicile»*.
2. Renforcer la formation pratique initiale et continue des professionnels de santé. C'est au sein de ce cadre que s'est créé le DESC (Diplôme d'études spécialisées complémentaires) sur la douleur et les soins palliatifs, afin de mieux intégrer ces prises en charges dans la pratique des médecins généralistes.
3. Améliorer les traitements médicamenteux et les méthodes non pharmacologiques dans des conditions de sécurité et de qualité.
4. Structurer la filière de soins. Le but est de *«décloisonner l'organisation régionale de la prise en charge de la douleur»* et d'optimiser le parcours de soins, les réseaux de santé, la coopération inter-hospitalière et au sein des établissements sociaux et médico-sociaux.

Ce plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur s'articule avec deux autres pans de santé publique, dont le Plan Cancer et le plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, l'idée fédératrice restant le soulagement de la personne malade.

III- La douleur cancéreuse

III-1-Définition de la douleur

D'après la définition de l'IASP (Association for the Study of Pain), la douleur est «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage».

Cette définition souligne le caractère pluri-dimensionnel du phénomène douloureux, qui est constitué de différentes composantes :

- une composante sensorielle ou sensori-discriminatrice qui correspond aux opérations de détection et d'analyse de la localisation, de la qualité (son type) et de l'intensité de la douleur,
- une composante émotionnelle qui désigne la tonalité affective désagréable, pénible, difficilement supportable, voire l'état d'anxiété ou de dépression qui accompagne la douleur,
- une composante cognitive qui se réfère à un ensemble de processus mentaux susceptibles de moduler les autres dimensions : phénomènes d'attention-distraktion, signification et interprétation de la situation présente, référence à des expériences passées vécues ou observées,
- une composante comportementale qui correspond à l'ensemble des manifestations observables : physiologiques (paramètres somato-végétatifs), verbales (plaintes, gémissements, etc.) ou motrices (postures, attitudes antalgiques, immobilité ou agitation, etc.).

La douleur ne se limite pas en effet à la perception d'une simple sensation. Cette définition montre la double dimension sensorielle et émotionnelle de la douleur.

On souligne ainsi le caractère subjectif de toute expérience douloureuse, qui est modulée par le contexte dans lequel elle survient, sa signification, les expériences antérieures, la culture et l'état psychologique du sujet.

III-2-Epidémiologie de la douleur cancéreuse

Chaque année, plus de 7 millions de nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués.

En France, les données épidémiologiques font état de 280 000 cas pour l'année 2000, 319 380 cas pour l'année 2005. Ces vingt-cinq dernières années, l'incidence du cancer a presque doublé chez l'homme et progressé de 84 % chez la femme [11].

L'association douleur et cancer est fréquente, comme l'ont montré différentes études.

Ainsi, en 1990, dans une revue de la littérature, on retrouve une prévalence de 50% tous stades évolutifs confondus. En phase avancée (localement évolué, stade terminal) 75 % des patients seraient douloureux [12].

Une enquête réalisée en France sur 655 adultes représentatifs (technique de sondage) des patients pris en charge pour un cancer (en CHU, en Centre de lutte contre le cancer, en CH, en clinique et en HAD) retrouvait 57 % de douloureux [13]. Pour 69 % de ces patients, la douleur était suffisamment importante pour interférer avec les activités habituelles. Seuls 70 % des patients douloureux recevaient des antalgiques et le traitement était insuffisant pour 52 % des patients sous antalgiques. Une évaluation insuffisante de la douleur expliquerait en partie les mauvais résultats de la prise en charge de cette population.

De façon générale, après analyse de la littérature, la douleur est retrouvée chez 30 à 20 % des patients cancéreux, avec une prévalence croissante en parallèle avec une évolution péjorative de la maladie; peu fréquente à la phase précoce (20-30%), elle est retrouvée en phase terminale dans 75 à 80 % des cas. Ces douleurs sont secondaires à la maladie elle même dans 70 à 75 % des cas, aux traitements étiologiques (radiothérapies et chimiothérapies, chirurgie) dans 5 à 20 % des cas, tandis que 10 à 15 % sont en rapport avec une affection intercurrente sans lien direct avec le cancer [14].

III-3-Classification de la douleur

Selon la chronologie : douleur aiguë et douleur chronique [15, 16]

Par définition (IASP,) la différence entre douleur chronique et douleur aiguë se fait sur un critère de temporalité : la douleur est qualifiée de chronique lorsqu'elle persiste depuis plus de 3 mois. Ainsi, la notion de douleur aiguë définit une douleur limitée dans le temps mais ne préjuge en rien de son intensité.

Dans les douleurs aiguës, il faut par ailleurs savoir distinguer les douleurs spontanées et les douleurs provoquées. Il s'agit alors de douleurs qui peuvent être notamment induites par les soins ou par certains gestes, susceptibles d'être prévenues par des mesures adaptées.

Accès douloureux paroxystiques (*breakthrough pain*)

Chez les patients cancéreux, on distingue habituellement douleur de fond et accès douloureux. L'accès douloureux peut se définir comme une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère, chez des malades présentant des douleurs persistantes habituellement maîtrisées par un traitement opioïde de fond [17].

Les accès douloureux paroxystiques dans le cadre du cancer sont fréquents, intenses, et constituent un facteur de mauvais pronostic. Ce type de douleur apparaît chez 65 % des patients suivis pour cancer [18].

Selon la physiopathologie

Douleur par excès de nociception [16]:

Les douleurs par excès de nociception sont provoquées par la stimulation des fibres nerveuses au niveau des récepteurs périphériques sensibles à la douleur. Elles sont principalement dues à l'invasion des tissus par la tumeur. Cet excès de stimulations nociceptives est le mécanisme le plus souvent impliqué dans les douleurs cancéreuses. Au plan sémiologique, ces douleurs sont caractérisées par un rythme mécanique (augmentation de la douleur par l'activité physique) ou inflammatoire (réveil nocturne par douleur). À l'examen clinique, la douleur spontanée peut souvent être reproduite par une manœuvre. L'examen neurologique est normal.

Douleurs neuropathiques :

Les douleurs neuropathiques, parfois appelées neurogènes ou de désafférentation, sont consécutives à une lésion du système nerveux périphérique ou central. On distingue les douleurs spontanées (deux composantes souvent associées, avec une composante continue à type de brûlure, démangeaisons, arrachement, déchirement, striction, sensation d'étau... et une composante intermittente, paroxystique à type de décharges électriques, élancements, éclairs, coups d'aiguilles ou de couteau...) des douleurs provoquées (allodynie, hyperalgésie).

Ces douleurs réalisent une topographie correspondant au territoire d'innervations sensibles de la structure lésée et s'accompagnent de signes retrouvés lors de l'examen neurologique (paresthésies, etc...).

Dans le cadre du cancer, ces douleurs peuvent résulter soit de phénomènes de compression des structures nerveuses, soit de phénomènes d'infiltration. L'atteinte peut être

périphérique (lésion tronculaire ou radiculaire), ou centrale lors des infiltrations méningées, d'épidurites métastatiques...

En pratique, on retrouve fréquemment chez un même patient l'association de douleurs nociceptives et de douleurs neuropathiques. La douleur est alors qualifiée de mixte.

IV .Prise en charge de la douleur cancéreuse

IV.1 Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur chez les patients atteints d'un cancer en phase terminale doit suivre les recommandations élaborées pour la pratique clinique (RCP) parue en 2003 [19].

Pour cela, différents outils d'évaluation de la douleur sont à notre disposition. Certains répondent à des techniques d'autoévaluation, se basant ainsi sur des informations collectées auprès du patient, tandis que les méthodes d'hétéro évaluation se basent sur une estimation extérieure réalisée par un tiers.

Nous détaillons ici les échelles les plus utilisées en pratique clinique (liste non exhaustive).

Auto évaluation

L'échelle visuelle analogique (EVA)

Le patient déplace un curseur mobile en fonction de l'intensité de sa douleur, graduée aux extrémités de «absence de douleur» à «douleur extrême»; au dos de l'échelle, côté examinateur, une cotation de 1 à 10 permet de chiffrer l'intensité de la douleur. L'EVA est la méthode de référence dans l'évaluation de la douleur et des réponses aux traitements antalgiques car elle est simple, reproductible, sensible et linéaire. Cependant, ses limites sont les capacités de réponse du patient (troubles des fonctions supérieures, douleur trop intense, stress).

L'échelle numérique (EN)

L'évaluation consiste à demander au patient de chiffrer sa douleur sur une échelle allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur insupportable ou maximale imaginable). Son emploi est simple et rapide puisqu'elle ne nécessite aucun support. Cependant la préférence numérique pour les nombres pairs entraîne une agrégation des réponses [16].

L'échelle verbale simple (EVS)

Son usage est recommandé lorsque les patients ont des difficultés avec l'utilisation de l'EN ou de l'EVA. L'EVS se base sur un choix de plusieurs adjectifs permettant de caractériser l'intensité de la douleur, correspondants chacun à un chiffre :

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

Ces échelles sont dites unidimensionnelles car elles s'attachent uniquement à l'intensité de la douleur.

A coté, il existe des échelles pluri dimensionnelles qui prennent en compte les différentes composantes de la douleur.

Questionnaire Douleur Saint Antoine [Annexe 1]

L'un des plus utilisé est le Questionnaire Douleur Saint Antoine (QDSA), une échelle verbale multi dimensionnelle qui est la version française du Mc Gill Pain Questionnaire.

Il s'agit d'un questionnaire de 61 mots qualificatifs répartis en 17 sous-classes : 9 sensorielles, 7 affectives, 1 évaluative. On demande au patient de sélectionner les adjectifs puis de les noter de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement). Cette échelle d'auto-évaluation permet en pratique clinique de caractériser la sémiologie douloureuse et de préciser les participations du sensoriel et de l'affectif dans l'intensité douloureuse. Ses limites sont l'inaptitude à la compréhension des mots (niveau socioculturel bas, troubles des fonctions supérieurs) et l'inadaptation à la répétition à intervalles rapproché.

Hétéro Evaluation

Ces échelles dites d'hétéro évaluation, ou comportementales, sont utiles lorsque l'on s'occupe de patients ne pouvant pas s'exprimer (patients âgés, démence, confusion...).

Echelle DOLOPLUS 2 [Annexe 2]

Cette échelle a été développée par les gériatres qui étaient confrontés à des difficultés dans l'évaluation de la douleur face aux personnes âgées non communicantes.

En 1992 est ainsi créée l'échelle DOLOPLUS, modifiée par la suite en 1999 en échelle DOLOPLUS 2.

Cette échelle est divisée en items qui permettent d'explorer différents champs (retentissement somatique, psychomoteur et psychosocial). La cotation, basée sur l'observation, doit être pluridisciplinaire et quotidienne jusqu'à la cessation des symptômes douloureux.

Si elle a l'avantage de tenir compte de l'aspect pluri dimensionnel de la douleur, cette échelle a cependant des limites : elle nécessite un apprentissage afin d'être correctement et rapidement utilisée (le temps de mise en œuvre diminue avec l'apprentissage), n'est pas adaptée à la douleur aiguë et nécessite si possible une évaluation pluridisciplinaire [20].

Echelle Comportementale d'évaluation de la douleur pour la personne âgée (ECPA) [Annexe 3]

Cette échelle est basée sur le même principe que l'échelle DOLOPLUS 2, mais présente comme avantage de tenir compte de la douleur provoquée pendant les soins.

Echelle Comportementale Simplifiée (ECS)

Cette échelle se présente sous la forme d'un tableau comportant des items observés par un groupe de soignants (gémissements, crispation du visage), et permet d'apprécier le retentissement de la douleur sur le comportement du patient. Des scores sont attribués à chaque item, et l'échelle distingue également la situation au repos et lors de stimulations (examen clinique, mobilisations...).

IV-2 Thérapeutiques de la douleur

Thérapeutiques médicamenteuses

Nous disposons à l'heure actuelle d'un large éventail thérapeutique pour faire face aux différents types de douleur induites par la pathologie cancéreuse.

Un traitement efficace suppose une analyse précise des différents aspects de la douleur : mécanisme physiopathologique (composante nociceptive et/ou neuropathique), rythme des douleurs (douleur de fond, accès paroxystiques ?), réponses aux traitements antérieurs...

Dans la douleur nociceptive

La prise en charge des douleurs cancéreuse par excès de nociception est bien codifiée. Une synthèse des standards, options et recommandations (SOR) a été publiée en 2002.

Ces recommandations reprennent en partie les recommandations définies par l’OMS en 1986, qui s’articulent autour de 5 grands principes :
prescription par voie orale, prescription à intervalles réguliers, respect de l’échelle des 3 niveaux d’antalgiques, prescription personnalisée, prescription avec un constant souci du détail.

- Les paliers de l’OMS

Classification des antalgiques selon l'OMS [16]

<p>Niveau I antalgiques non morphiniques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirine - Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Nefopam (Acupan*) - Noramidopyrine - Paracétamol 	
<p>Niveau II antalgiques opioïdes faibles</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Codéine ± paracétamol (Codoliprane*) - Dextropropoxyphène ± paracétamol (DiAntalvic*) - Tramadol ± paracétamol (Topalgic*) 	
<p>Niveau III antalgiques opioïdes forts</p>	<p>Agonistes purs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl (Durogésic*) - Hydromorphone (Sophidone*) - Morphine (Actiskenan*, Skenan*, Moscontin*) - Oxycodone
	<p>Agonistes mixtes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Buprénorphine (Temgesic*) - Nalbuphine

Palier I : antalgiques non opioïdes

Ce sont les antalgiques antipyrétiques, ils sont utilisés dans le traitement des douleurs d'intensité faible ou modérée.

Palier II : antalgiques opioïdes faibles

Il est constitué par les analgésiques centraux faibles utilisés seul ou en association avec le paracétamol. On utilise ces molécules pour prendre en charge des douleurs de moyenne intensité.

Palier III : antalgiques opioïdes forts

On les utilise dans des cas de douleurs intenses et en cas d'échec des antalgiques de palier I et II. On peut les associer avec des analgésiques de niveau I et des co-analgésiques. [19]

Ces antalgiques sont les plus efficaces dans les traitements de la douleur du cancer, on utilise les agonistes purs, à libération immédiate ou à libération prolongée.

Ce n'est pas le stade de la maladie qui détermine la prescription, mais bien l'intensité de la douleur.

- La rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes est indiquée lors de la survenue d'effets indésirables rebelles malgré un traitement symptomatique adéquat ou si les douleurs persistent malgré un traitement morphinique bien conduit ou encore s'il faut changer de mode d'administration, par exemple s'il y a une mauvaise compliance, des difficultés ou une impossibilité d'utiliser la voie orale, parentérale ou transdermique.

La rotation des opioïdes consiste à remplacer l'opioïde initial par un autre opioïde du même palier, en utilisant le ratio équianalgésique. Parfois, il est nécessaire d'adapter ponctuellement les doses à l'aide d'opioïdes à action immédiate.

- Les traitements adjuvants ou co-analgésiques

Les antalgiques adjuvants sont des médicaments qui possèdent des propriétés analgésiques, mais qui sont habituellement utilisés à d'autres fins que la douleur. Egalement, certaines molécules, susceptibles de diminuer les effets indésirables provoqués par les

analgésiques peuvent être considérées comme « adjuvants », puisqu'elles permettent de réduire la posologie de l'antalgique.

Les corticoïdes réduisent l'œdème et l'inflammation péri-tumorale, et par conséquent la compression exercée sur les structures voisines; ils sont donc utilisés comme co-antalgiques dans les douleurs d'hypertension intracrânienne, de compression nerveuse, d'hépatomégalie, de métastases osseuses...

Les biphosphonates peuvent être utiles dans le traitement des douleurs provoquées par les métastases osseuses.

Les antispasmodiques peuvent compléter les traitements antalgiques classiques, par exemple dans les tumeurs urologiques obstructives.

Les benzodazépines sont employées pour leur action anxiolytique. Elles ne sont introduites qu'après la mise en place d'un traitement antalgique adapté, en effet, la douleur pouvant majorer la symptomatologie anxieuse, la réduction de la première diminue la seconde. Par contre, si les résultats de l'évaluation démontrent clairement une forte composante anxieuse dans le ressenti de la douleur, elles seront introduites plus tôt.

Douleurs neuropathiques

Les recommandations actuelles concernant le traitement des douleurs neuropathiques s'appuient principalement sur deux classes pharmacologiques en première intention: les antidépresseurs et les antiépileptiques.

Parmi les antidépresseurs disponibles sur le marché, différentes classes ont l'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques : anti dépresseurs tricycliques, inhibiteurs de l'IMAO, ISRS, ISRSN. Cependant, des études ont démontré que les tricycliques sont les plus efficaces sur la douleur neurogène. Le mécanisme d'action antalgique est indépendant de l'action antidépressive, et s'explique par une action inhibitrice sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, deux neuromédiateurs impliqués dans la modulation du message douloureux. Leur principal inconvénient est leur moindre tolérance en raison d'effets secondaires anticholinergiques.

Différentes études ont prouvées le pouvoir antalgiques des antiépileptiques. Les molécules ayant l'AMM dans cette utilisation sont la prégabaline (LYRICA*) et la gabapentine (NEURONTIN*).

Autres approches thérapeutiques

Dans une prise en charge pluri-disciplinaire, les thérapeutiques non médicamenteuses s'avèrent souvent nécessaires et complémentaires des médicaments à visée antalgique.

On peut ainsi recourir à la radiothérapie ou à des techniques dites d'analgésie interventionnelle. Le choix de ces techniques doit être fonction de la localisation de la douleur, de l'état général du patient, et du pronostic. Il peut ainsi s'agir d'infiltrations de corticoïdes, de blocs sympathiques ou somatiques, de neurolyses...

Il est également essentiel de proposer au patient des moyens non médicamenteux dans la prise en charge de sa douleur. Il peut s'agir :

- de thérapeutiques physiques, avec notamment les techniques physiothérapiques (cryothérapie, thermothérapie, la neurostimulation électrique transcutanée...), la kinésithérapie, les massages, la balnéothérapie qui peuvent aussi s'avérer utiles dans la prise en charge palliative.
- de thérapeutiques à visée psychologiques avec la sophrologie, la psychothérapie, les techniques d'hypnose...

Ces traitements permettent d'impliquer activement le patient dans sa prise en charge tant physique que psychologique. [16]

V- Les douleurs cancéreuses réfractaires

V-1- Définition des douleurs réfractaires

A un stade d'évolution avancé, tel qu'on le rencontre lorsqu'il s'agit de prendre en charge un patient en situation palliative, les pathologies cancéreuses peuvent entraîner des douleurs majeures dont le traitement est parfois extrêmement difficile.

En effet, malgré le recours aux antalgiques de palier III, associés aux co-antalgiques (corticoïdes, ...) et aux traitements des douleurs neuropathiques, selon les recommandations en vigueur, ainsi que la mise en place des mesures non pharmacologiques de soulagement de la douleur (sophrologie, massage etc...), environ 10 % des patients ne sont pas correctement soulagés.

On parle alors de douleurs cancéreuses réfractaires ou rebelles.

« Le patient n'est pas soulagé suffisamment avec les traitements antalgiques conventionnels. Les effets secondaires sont intolérables et non contrôlés. » [14]

Dans ces situations, plusieurs recours thérapeutiques sont proposés :

On distingue les thérapeutiques dites non invasives comme l'utilisation des anti-NMDA et les techniques invasives (morphiniques par voie centrale, ALR, blocs neurolytiques, radiologie interventionnelle...).

Les stratégies thérapeutiques varient d'une équipe à une autre, en fonction de l'expérience et des pratiques locales ; en effet dans ces situations, la prise en charge n'est pas codifiée. Il n'existe aucune recommandation ou consensus.

Parmi ces différentes thérapeutiques, nous avons choisi de nous intéresser plus spécifiquement aux anti-NMDA dont le plus puissant est la kétamine.

V-2-Les récepteurs NMDA(N-méthyl-D-aspartate) [21]

Les récepteurs NMDA (RNMDA) constituent, avec les récepteurs AMPA et kainates, l'une des trois principales familles de récepteurs au glutamate, principal neuromédiateur exciteur du système nerveux central.

Structure et mécanisme :

Ce sont des récepteurs ionotropes (canaux ioniques perméables au sodium et surtout au calcium), hétéro-dimères, constitués de sous-unités NR1, NR2, ou NR3 qui s'assemblent de façon variées. La sous-unité NR1 est obligatoire et s'associe à l'une des sous-unités NR2 (A, B ou C) ou NR3, induisant ainsi des propriétés électrophysiologiques différentes (variation de la perméabilité au calcium, inhibition par le Mg ou les ions H⁺).

Les RNMDA sont sensibles au glutamate, mais leur fonctionnement est modulé par de nombreuses autres substances endogènes. Leur activation nécessite une double stimulation par le glutamate et la glycine (co-agoniste).

Les RNMDA sont impliqués dans les mécanismes de plasticité neuronale. Ils jouent donc un rôle, d'une part, dans les phénomènes cognitifs d'apprentissage et de mémoire, et d'autre part, dans certains mécanismes de la douleur.

Lors d'un stimulus douloureux, il y a production de substance P et de glutamate au niveau de la corne dorsale de la moelle ; en cas de répétition de la stimulation, l'activation des RNMDA se produit et l'ouverture du canal permet l'afflux d'ions Ca⁺⁺ dans le neurone post synaptique. Le calcium intracellulaire va stimuler l'enzyme NO-synthétase avec

production d'oxyde nitrique, stimulant à son tour la production de glutamate. Le calcium entraîne également une phosphorylation du RNMDA via l'activation de protéines kinases, le rendant ainsi sensible à l'action du glutamate. Il se produit ainsi une cascade de réaction qui aboutit à l'entretien et au renforcement du message douloureux [22].

V-3-Concepts physiopathologiques

Sensibilisation centrale

En expérimentation animal et humaine, la modulation de la douleur découle d'une balance entre systèmes pronociceptifs et anti nociceptifs.

Parmi les systèmes définis comme pro-nociceptifs, on distingue les systèmes anti-analgésiques, qui s'opposent à l'effet des voies analgésiques mais n'induisent pas de sensibilisation (cholecystokinine, etc...) et les systèmes hyperalgésiques.

Les systèmes hyperalgésiques non seulement induisent une douleur, mais aussi une sensibilisation centrale ou périphérique à la douleur [23].

Nous nous intéresserons plus spécifiquement au mécanisme de sensibilisation centrale. Ce système fait intervenir les acides aminés excitateurs via l'activation des récepteurs NMDA. Un stimulus douloureux périphérique répété et intense va se traduire par une stimulation répétitive des fibres C sur les neurones de la corne dorsale médullaire. Cette stimulation, via les récepteurs NMDA, va provoquer l'augmentation de l'amplitude de la dépolarisation des neurones spinaux, autrement dit une facilitation du message nerveux douloureux.

Ainsi ce concept appelé « wind up » ou « facilitation cumulative de la réponse neuronale » constitue un modèle de sensibilisation centrale médullaire. Or, les RNDA sont au cœur de ce mécanisme, décrit pour la première fois par Mendell et Wall en 1965, et largement étudié depuis en expérimentation animale et humaine.

La douleur n'est donc pas uniquement la traduction d'un influx nerveux, mais résulte aussi de ce processus de sensibilisation centrale, qui reflète le caractère plastique du système nerveux central. Ce mécanisme serait impliqué dans la chronicisation des douleurs de différents types, aussi bien nociceptives que neuropathiques [24].

Opiacés et sensibilisation à la douleur – intérêt de l'association anti NMDA- morphine

Différentes études réalisées chez l'animal et chez l'humain, ont prouvées que les opioïdes avaient d'un côté un effet analgésique (par action sur les récepteurs mu, delta et kappa) mais également un effet de sensibilisation à la douleur qui dépend d'une co-activation des récepteurs NMDA.

Ainsi lors de l'administration de morphine en situation aiguë, et ceci d'autant plus que les doses sont élevées, peut se développer un phénomène de tolérance aiguë, qui s'associe à une allodynie et à une hyperalgésie retardées [23].

La tolérance à la morphine se définit comme une réduction progressive des effets analgésiques aboutissant à une escalade des doses administrées. Ce phénomène ne s'explique pas uniquement par une simple diminution de l'efficacité de la morphine sur ses récepteurs mais aussi par l'activation des systèmes hyperalgésiques, induisant un abaissement du seuil de sensibilité à la douleur.

Ce modèle est valable dans les situations dites aiguës (chirurgie), mais peut aussi s'appliquer dans toutes les situations chroniques où l'on assiste à des phénomènes de « tolérance morphinique » (résistance à une titration IV, escalade rapide des doses nécessaires), comme cela peut être le cas des douleurs cancéreuses rebelles.

Dans cette perspective, on conçoit l'intérêt d'associer des antagonistes des RNMDA aux traitements morphiniques pour réduire la sensibilisation centrale et l'hyperalgésie induite par les morphiniques, limiter les phénomènes de tolérance morphinique, et obtenir un effet antalgique additif.

V-4- La Kétamine

Pharmacologie

La Kétamine est un anesthésique-analgésique d'action rapide non barbiturique synthétisé en 1962 par Stevens. Le principe actif est le chlorhydrate de kétamine, dérivé de l'acide hydergique, ou chloro-2-phényl-2-méthylmine-2-cyclo-hexanone.

Elle est disponible sous la forme d'une solution injectable par voie IV, IM ou SC, en ampoules de 50 mg et 250 mg. En France, elle se présente sous forme d'un mélange racémique dont la neurotoxicité interdit l'utilisation par voie péridurale ou intrathécale [22].

Son mode d'action diffère en fonction des doses utilisées.

Historiquement, elle est utilisée en tant qu'anesthésique général. Elle procure alors une anesthésie dite dissociative c'est-à-dire une perte de conscience avec une amnésie et une analgésie sans effet hypnotique.

A faible doses, c'est-à-dire 10 à 20 fois inférieures aux doses utilisées en anesthésiologie, elle exerce un effet analgésique, grâce à son action sur les récepteurs NMDA. En effet, elle est le plus puissant antagoniste des récepteurs NMDA de la corne dorsale de la moëlle. Il s'agit d'un antagoniste sélectif non compétitif, qui se lit au site de reconnaissance phencyclidine (PCP) du récepteur [21].

Sa liaison entraîne une modification de l'activation du RNMDA, aboutissant ainsi à déprimer l'activité neuronale.

Cet effet semble être au cœur des propriétés les plus spécifiques de la kétamine: effets amnésiants, psychosensoriels et analgésie.

La kétamine pourrait être ainsi particulièrement utile pour soulager les douleurs cancéreuses en soins palliatifs: lors de douleurs réfractaires, mal soulagées par un traitement classique morphinique ou lorsque les effets indésirables des morphiniques limitent l'augmentation des doses, lors de douleurs neuropathiques, ou bien dans des situations de tolérance aux morphiniques (augmentation rapide des doses sans réponse antalgique pérenne).

Les effets secondaires de la kétamine sont principalement de deux ordres.

La kétamine peut entraîner des phénomènes psychodysléptiques: hallucinations, sensations de flottement pouvant aller jusqu'à la décorporation/dépersonnalisation, rêves éveillés. L'importance de cet effet psychosensoriel est corrélée aux concentrations plasmatiques de kétamine, et donc dose-dépendant. Il existe cependant des variations interindividuelles et ces effets peuvent s'observer même à de faibles doses. L'administration concomitante de benzodiazépines ou de neuroleptiques permet de les prévenir.

L'administration de kétamine entraîne également une stimulation du système cardiovasculaire par stimulation noradrénergique: augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la voie intraveineuse est caractérisée par une courte durée d'action. La kétamine est très liposoluble et se lie faiblement aux protéines plasmatiques. Après injection IV, elle est distribuée aux organes richement vascularisés puis est redistribuée dans le tissu adipeux. La demi-vie de distribution (7-11 min) régit l'effet anesthésique, tandis que la demi-vie d'élimination (1-2h) régit les phénomènes tardifs type effets psychodysléptiques.

La kétamine est métabolisée essentiellement par le foie, et éliminée par voie rénale et fécale. L'un de ces métabolites, la norkétamine, est un métabolite actif doté de 1/3 à 1/5 de la puissance anesthésique de la kétamine et qui possède également des propriétés analgésiques. Dotée d'une demi-vie beaucoup plus longue (supérieure à cinq heures), elle pourrait expliquer les effets prolongés de la kétamine. En effet, dans le cas d'administrations prolongées, la relation dose-effet de la kétamine se trouve modifiée.

Par voie orale (pas de galénique propre), la biodisponibilité de la kétamine est de 20 %. Le pic plasmatique est atteint en 30 minutes. Par contre la transformation en norkétamine est plus importante, avec des concentrations 3 à 5 fois plus élevée que lors d'une administration IV, propriété qui pourrait impliquer une action prolongée par voie orale, mais qui rend difficile l'établissement de ratio d'une forme à une autre. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques pour la voie sous cutanée.

V.5 Revue de la littérature

L'utilisation de la kétamine à visée antalgique dans les douleurs cancéreuses réfractaires fait l'objet de plusieurs articles dans la littérature depuis les années 1990, la première référence datant de 1995.

Différentes revues de la littérature ont été menées sur le sujet, la plus récente datant de 2004 [26].

Une proportion importante des articles traitant de la kétamine dans les douleurs cancéreuses rebelles en contexte palliatif s'avère être des comptes rendus de cas [26]; dans ces articles les auteurs rapportent l'efficacité de la kétamine en tant qu'antalgique dans des situations d'impasse thérapeutique.

Différentes études ont également été publiées. Dans ces études, la kétamine est utilisée pour des patients présentant des douleurs cancéreuses définies comme résistantes aux traitements par opioïdes et co-antalgiques, en phase terminale de leur cancer. Le caractère neuropathique ou mixte des douleurs est également un critère de recours à la kétamine.

En 2003, dans une revue de la littérature, Bell [29] s'intéresse à la qualité méthodologique des études portant sur l'utilisation de la kétamine comme adjuvant des opioïdes dans les douleurs cancéreuses réfractaires. Quatre études randomisées sont retenues, parmi lesquelles deux sont considérées comme non fiables au niveau méthodologique. Les deux autres concluent à l'efficacité de la kétamine dans cette indication, mais ont un faible nombre de patients.

Les études varient en général dans les modes d'administration de la kétamine: IV, orale, sous cutanée ou encore médullaire, mais également dans le mode de délivrance (continue ou discontinue sous forme de bolus). Ces études, même si elles concluent à l'intérêt de la kétamine, ont en commun un faible nombre de patient.

Les principales études récentes sont présentées dans le tableau ci-joint. Ces études ont été identifiées à partir de l'analyse des revues de la littérature existantes.

Ces données ont été complétées par une recherche effectuée sur PubMed et Science Direct avec les mots-clés : kétamine, soins palliatifs, douleur cancéreuse.

Principales études sur l'efficacité de la kétamine dans les douleurs cancéreuses réfractaires.

Type d'étude	Auteur - Titre - Revue -Date	Population	Methode	Résultats
Prospective randomisée contrôlée	Mercadante S. 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	10 patients douleurs mixtes réfractaires	Dose unique en 30 min: placebo IV versus kétamine 0,25 ou 0,5 mg/kg/IV wash out de 2 jours	Réduction de l'intensité de la douleur de plus de 50%. Effet maximal 30-60 min.après le bolus. EI: hallucinations chez 4 patients
Prospective non contrôlée	Mercadante S. Alternatives treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. J Pain Symptom Manage 2005	12 patients douleurs sous morphine et bupivacaine intrathécale	3 patients traités par kétamine 25mg sublingual	Chez ces 3 patients, 12 épisodes douloureux traités avec efficacité par la kétamine
	Lossignol DA. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. Supportive Care in Cancer 2005	12 patients douleurs cancéreuses réfractaires	Kétamine IV 5 à 10 mg en bolus(tolérance) puis en perfusion continue avec de la morphine .	Diminution de l'intensité douloureuse après le bolus 12 cas/12. Diminution des doses morphine de 50%. EI : vertiges.
	Kanan Tr. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. J Pain Symptom Manage 2002	9 patients douleurs neurogènes réfractaires	Ketamine 0,5g/kg x 3/jour pendant 2 mois	Amélioration de la douleur pour 7/9 patients avec diminution de 3 points sur l'EN. EI : somnolence (8 patients)
	Jackson K. Burst ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. J Pain Symptom Manage 2001	39 patients douleurs mixtes réfractaires	Ketamine en perfusion sous cutanée continue de 100 à 500mg/j. Durée 3-5 jours	Efficacité pour 67% des patients sur l'intensité douloureuse (supérieure à 50%)et l'épargne morphinique(supérieure à 50%). EI: 12 patients(vertiges, hallucinations)
Rétrospective	Fitzgibbon EJ. Parenteral ketamine as an adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. J Palliat Med 2005	15 patients douleurs neuropathiques rebelles	Kétamine en perfusion IV, de 40 à 700 mg. Administration de benzodiazépines ou halopéridol. durée de quelques heures à 10 jours	Efficacité avec réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 4/10 pour 15/16 patients. Réduction des mophiniques de 25%. EI: somnolence (7patients), hallucinations (3 patients), 1 agitation.

Il n'existe donc pas à ce jour d'essai clinique fiable pour valider de façon formelle l'indication de la kétamine dans les douleurs cancéreuses rebelles en stade palliatif.

C'est dans cette optique qu'a été initiée l'étude KETADOL [30], dans le cadre d'un PHRC 2005. L'étude a débutée en 2007 et devait durer 18 mois. Il s'agit d'une étude clinique prospective, contrôlée, multicentrique, randomisée (en double aveugle). L'objectif était de comparer l'association morphine et kétamine à faibles doses par voie IV, par rapport à un traitement par morphine seule. Cependant l'inclusion de patients dans cette étude s'est montrée difficile, et en mars 2009 seuls 16 patients ont pu être inclus sur les 100 attendus initialement.

Un nouveau projet d'étude prospective contrôlée, randomisée et multicentrique, KEPAL, est donc lancé, pour lequel KETADOL constituera une pré-étude. Le protocole a été modifié en fonction des difficultés identifiées dans l'étude KETADOL afin de faciliter l'inclusion des patients. Cette étude sera menée sur 24 mois, et a comme objectif d'évaluer si la kétamine à faibles doses, associée à la morphine, soulage mieux que le traitement morphinique seul.

MATERIEL & **METHODE**

Ce travail est une étude descriptive rétrospective menée sur un échantillon de 10 patients admis à l'Unité de Soins Palliatifs- Soins de Support de janvier 2005 à mars 2010.

En premier lieu, nous avons cherché à évaluer l'efficacité de notre utilisation de la kétamine chez les patients présentant des douleurs cancéreuses réfractaires.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les modalités d'utilisation de cette molécule par rapport aux données de la littérature et enfin d'analyser les modalités d'évaluation de la douleur mises en œuvre chez ces patients.

I.Mode de sélection des dossiers

Les dossiers ont été sélectionnés parmi les patients admis à l'Unité de Soins Palliatifs- Soins de Support de Nantes entre janvier 2005 et mars 2010.

Les dossiers des patients admis pour douleur ont été retenus. Parmi eux, les patients identifiés comme présentant des douleurs cancéreuses réfractaires ont été isolés, puis ceux pour lesquels un traitement par Kétamine a été introduit.

Au final sur 233 patients admis au total pour prise en charge de la douleur, 21 présentaient des douleurs cancéreuses qualifiées de réfractaires. Parmi eux, 16 patients ont bénéficié d'un traitement par kétamine. L'existence de dossier perdu ou incomplets a mené à une analyse finale portant sur 10 dossiers.

II.Recueil des données

Une analyse descriptive et rétrospective de ces dossiers a été menée. Différents paramètres ont ainsi été pris en compte :

Variables indépendantes:

Relatives au profil du patient

- données démographiques (âge, sexe)
- pathologie initiale
- traitements antérieurs
- durée de survie

Relatives à la kétamine

- indications de la kétamine
- voie et mode d'administration de la kétamine
- dose quotidienne moyenne de kétamine en milligrammes
- durée d'administration

Variables dépendantes :

- dose équivalente quotidienne de morphine orale en milligrammes après introduction de la kétamine
- cotation de l'intensité de la douleur sur les échelles unidimensionnelles (EN, EVA)
- appréciation subjective de la réponse antalgique par le médecin et l'équipe soignante (pas d'amélioration → légère → importante → disparition de la douleur) à travers l'analyse des transmissions ciblées de l'équipe soignante dans le dossier de soin et l'analyse des observations médicales et courriers de sortie.

Efficacité de la Kétamine (évolution positive de la douleur) :

Atteinte d'un des critères suivants :

- Diminution de 50% des scores d'intensité de la douleur
- Diminution de 30% à 50% des doses d'opioïdes
- Appréciation d'une diminution de la douleur par les deux observateurs (médecin et membre de l'équipe soignante)

Analyse complémentaire des modalités d'évaluation de la douleur

- Nombre moyen d'évaluations de la douleur réalisées par l'équipe soignante
- Nombre moyen de modifications du traitement antalgique
- Aspects qualitatifs de l'évaluation de la douleur : proportion d'utilisation des outils standardisés et des hétéro-évaluations au sein des évaluations totales.

RESULTATS

I Caractéristiques épidémiologiques / traitements antérieurs :

Caractéristiques	Echantillon (n =10)
1. Sexe	
Homme	8
Femme	2
2. Age (années)	
Moyenne	71,3
Médiane	74,5
3. Cancer initial	
Prostate	2
ORL	2
Rectum	1
Cutané	2
Pulmonaire	2
Vessie	1
4. Métastase	
Osseuse	6

Traitements antérieurs (à la Kétamine)

5. Traitements antalgiques (nociception)	
Palier III (Morphine)	10
Palier II	0
Palier I (paracétamol, acupan, AINS...)	10
6. Co antalgiques	
Benzodiazépines	10
Corticoïdes	10
7. Traitements antalgiques (neuropathiques)	
Anti-épileptiques	5
Antidépresseurs tricycliques	5

Dans notre échantillon, huit patients sont décédés dans le service, et le délai entre la mise en route de la kétamine et la survenue du décès est réduit .En effet la durée de survie pour ces huit patients va de 10 à 44 jours avec une moyenne à 20 jours.

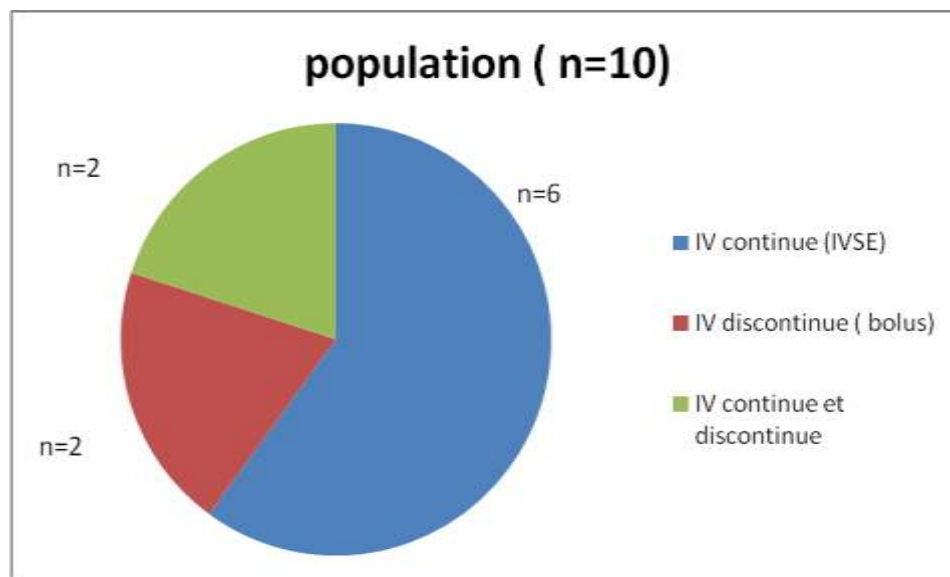
II. Modalités d'administration de la Kétamine

II.1. Indications

Indication(s) de recours à la Kétamine	Nombre de patients au sein de l'échantillon
Douleurs mixtes (composante neuropathique)	7
Effets indésirables des opioïdes	4
Douleurs osseuses	6
Douleurs à la mobilisation	2

II.2. Voies et modes d'administration

Voie et Mode d'administration	population (n=10)
IV continue (IVSE)	6
IV discontinue (bolus)	2
IV continue avec bolus	2



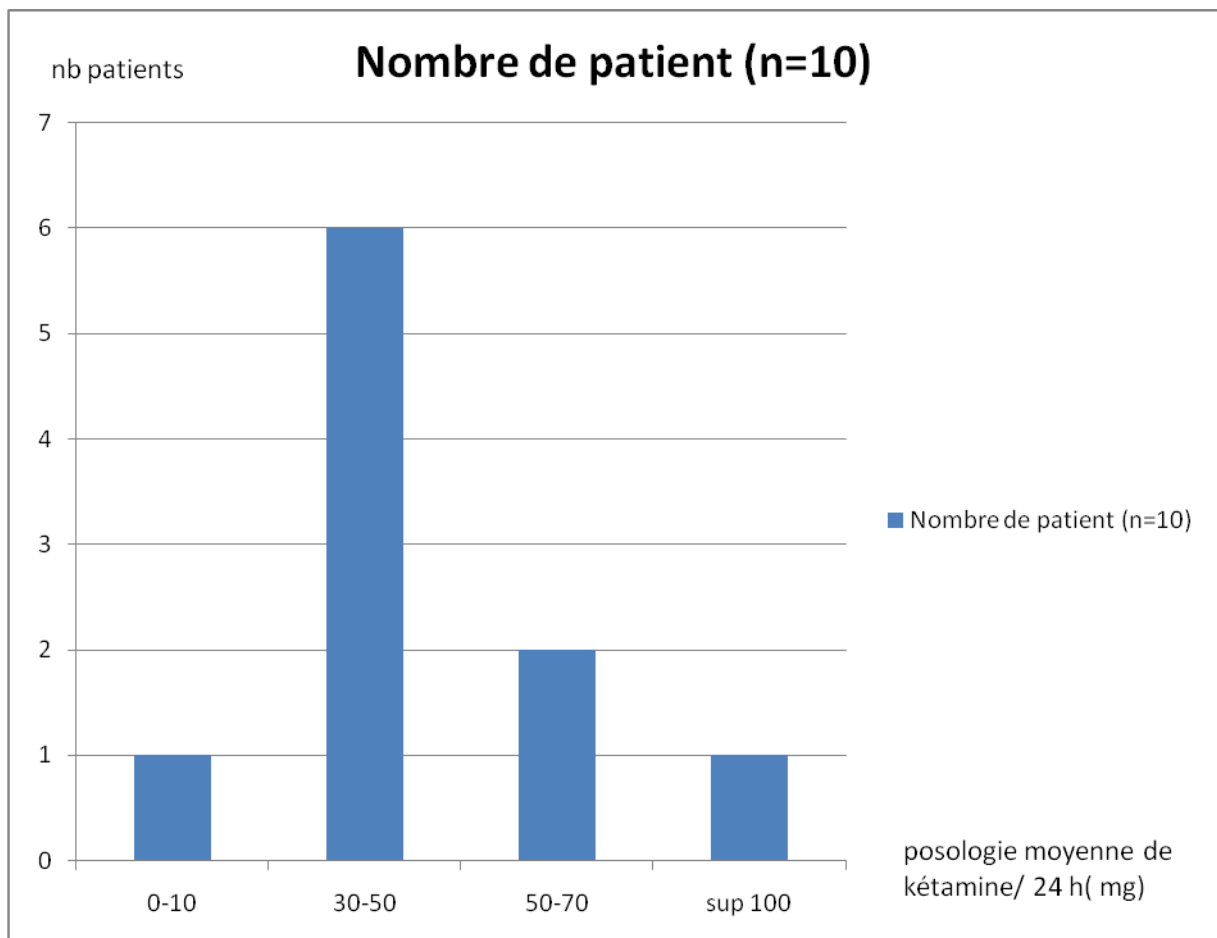
Dans la pratique de l'USP, la voie d'administration préférentielle reste la voie intraveineuse.

Ce choix peut s'expliquer par des raisons pratiques ; en effet, cette voie est facilement utilisée chez les patients cancéreux qui sont la plupart du temps porteurs d'une chambre implantable. Par ailleurs, le recours à la voie IV est facilité dans un contexte d'hospitalisation où il y a de fait une importante présence para médicale.

Le mode d'administration est aussi bien continu que discontinu ; six patients soit plus de la moitié de l'échantillon ont reçu la kétamine sous forme continue seule, trois sous forme discontinue (bolus), et enfin trois patients ont reçu la kétamine sous forme continue, associée à des bolus.

II.3 Posologies et durée d'administration

Patient	posologie moyenne de kétamine /24h en mg	posologie min/24h (mg)	posologie max/24h (mg)
1	155	75	200
2	32	30	36
3	30	30	30
4	50	50	50
5	30	30	30
6	10	10	10
7	35	35	35
8	44	36	51
9	57	50	100
10	64	24	72



Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Posologie moyenne de Kétamine / 24 h(mg)	155	32	30	50	30	10	35	44	57	64
Durée d'administration	23	5	10	3	8	4	3	9	9	26

On constate d'importants écarts dans les posologies de Kétamine délivrées aux patients de l'échantillon.

Les doses en administration continue varient de 30 mg par jour pour la posologie la plus basse jusqu'à 200 mg /jour. Le poids des patients n'est pas retrouvé dans les dossiers ne permettant pas une expression en dose par kilogrammes.

Pour les bolus, les doses varient de 5 mg 6 fois par jour (lorsqu'il s'agit de bolus venant compléter une délivrance continue) jusqu'à 100 mg lorsqu'ils sont délivrés seuls.

Les durées d'administration présentent également de grandes disparités.

Parmi les patients de l'échantillon on retrouve des dossiers pour lesquels la kétamine est administrée en « cure » de quelques jours (3 à 8). La durée la plus longue d'administration continue est de 26 jours.

II.4. Effets indésirables, arrêt de la kétamine

Dans l'USP le monitoring des fonctions cardio-vasculaires (mesure de la tension artérielle et du pouls) ne sont pas systématiques. Aussi l'analyse de ces dossiers ne permet pas d'évaluer les éventuels effets cardio-vasculaires de la prise de kétamine.

En ce qui concerne les effets psychodysléptiques (phénomènes hallucinatoires, agitation), on ne retrouve pas de corrélation évidente entre l'introduction de la kétamine et la survenue de tels effets. Cependant, un nombre conséquent des 10 patients (5) présentait avant l'introduction de la kétamine des troubles cognitifs à type de confusion ou de somnolence. Cette situation constitue un biais important dans l'interprétation de la survenue ou non d'effets secondaires concernant les fonctions cognitives.

Pour sept patients, l'arrêt de la kétamine coïncide avec l'entrée en phase agonique et/ou le décès.

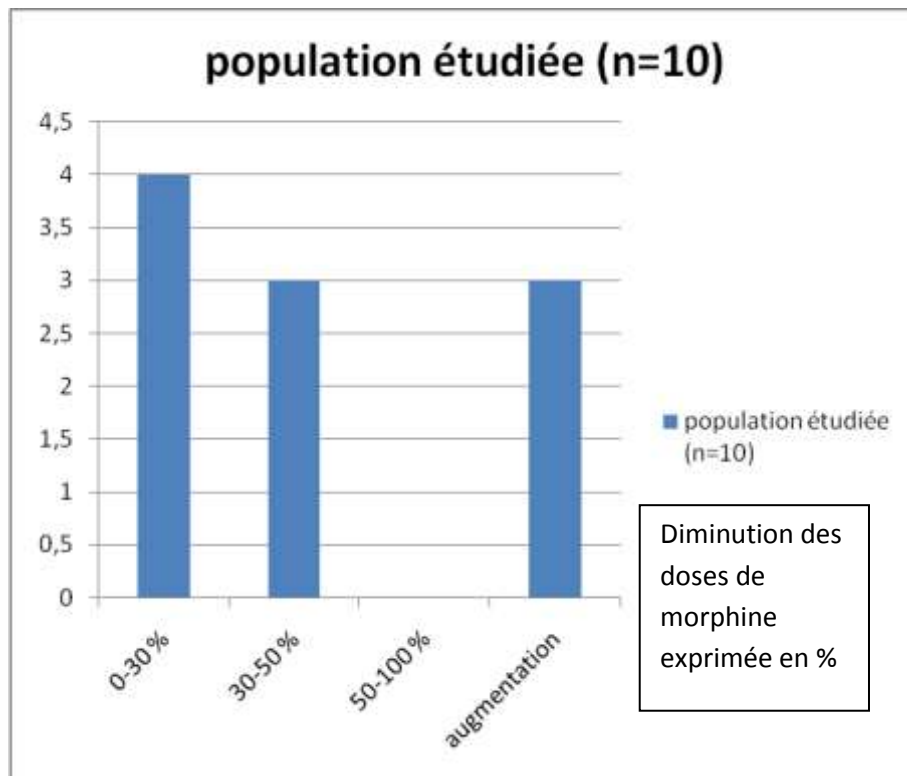
II.5 Efficacité antalgique

Trois axes ont été pris en compte afin d'évaluer l'efficacité du traitement, les modalités d'évaluation variant selon les dossiers :

- Diminution des doses d'opioïdes sous Kétamine, considérée comme significative entre 30 et 50 % de diminution.
- Diminution de l'intensité de la douleur côtée à l'EVA ou EN ;
- Appréciation subjective de l'efficacité par les examinateurs (médecin et équipe soignante).

Patient	Administration	Posologie équivalent morphine	Diminution du score à l'EVA/EN	Commentaires subjectifs médecin / soignants
1	IVSE	Augmentation	EN 8 ==> EN 6	efficacité modérée
2	IVSE	-24%	non évaluable	efficacité significative
3	IVSE	Augmentation	non évaluable	efficacité significative
4	IVSE	-17%	non évaluable	efficacité modérée
5	IVSE	-41%	non évaluable	pas d'efficacité
6	bolus	Augmentation	non évaluable	efficacité modérée
7	IVSE + bolus	-9%	non évaluable	efficacité modérée
8	IVSE + bolus	-49%	pas de diminution	pas d'efficacité
9	bolus	-4%	EN 7 ==> EN 4	efficacité significative
10	IVSE	-42%	EN 7 ==> EN 2	efficacité significative

Épargne morphinique : diminution des doses d'opioïdes/24h exprimées en équivalent morphine orale.



Une épargne morphinique est constatée chez 7 patients ; cette épargne atteint plus de 30 % chez 3 d'entre eux, mais aucune n'est supérieure à 50 %.

A contrario, pour 3 patients on constate une poursuite de l'augmentation des doses de morphiniques malgré l'introduction de la kétamine.

Diminution de l'intensité de la douleur sur les échelles unidimensionnelles (EVA ou EN)

L'étude du dossier n'a permis cette analyse que pour 4 patients sur 10. Il nous fallait disposer d'une estimation de l'intensité douloureuse dans les jours précédant l'introduction de la Kétamine et pendant la durée du traitement, basée sur la même échelle, ce qui n'est pas le cas de l'ensemble des dossiers.

Une diminution significative, c'est à dire correspondant à une réduction de l'intensité de la douleur supérieure ou égale à 50 % n'est retrouvée que pour un patient.

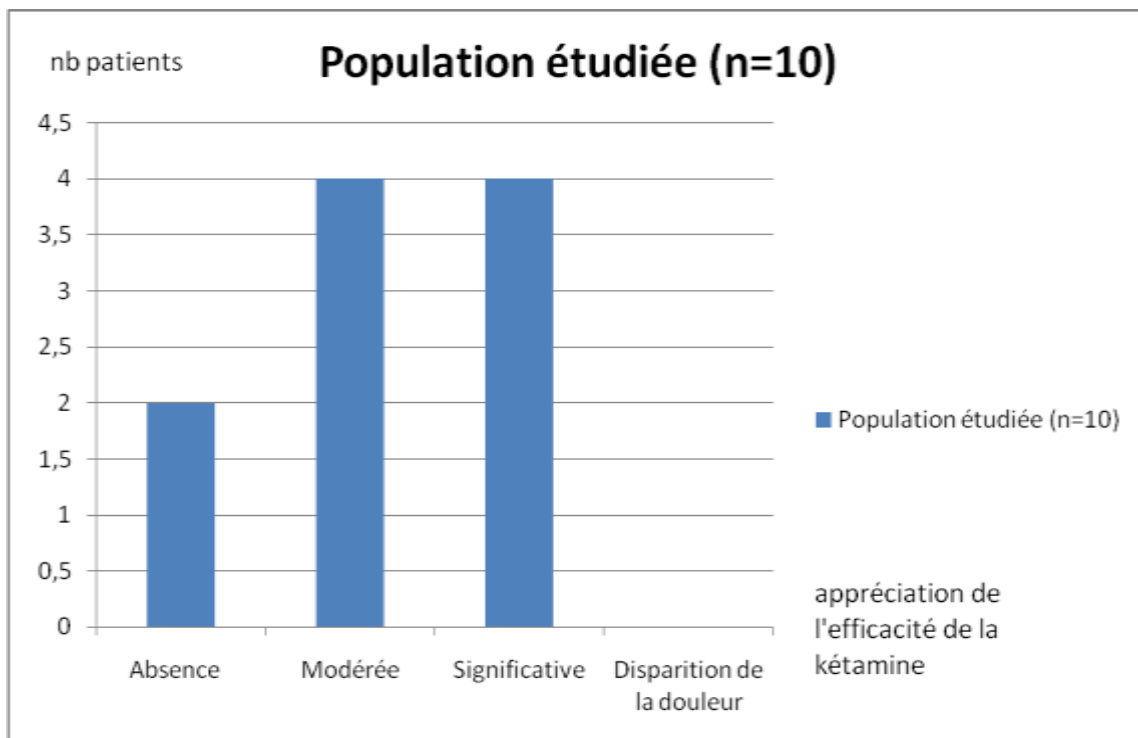
Parmi les trois autres patients :

- Un patient présente une réduction de l'intensité douloureuse de 40 %.

- Un patient présente une réduction de l'intensité douloureuse de 25 %.
- Un patient ne présente aucune réduction de l'intensité de la douleur.

Documentation d'une amélioration subjective du confort et de l'efficacité antalgique à travers les transmissions paramédicale et le dossier de soin – Conjoncture entre appréciation médicale et paramédicale

Ce mode d'analyse est subjectif et se base d'une part, au niveau médical, sur les informations présentes dans les observations médicales et dans le courrier d'hospitalisation, et d'autre part, au niveau de l'équipe soignante, sur l'analyse des cibles douleurs dans les transmissions du dossier de soins.



III. Evaluation de la douleur lors du séjour – Fréquence et modalités

Fréquence des évaluations :

L'analyse de ces dossiers met également en évidence l'importante fréquence d'évaluation des phénomènes douloureux qui est nécessaire chez ces patients. Si l'on s'attache uniquement à l'évaluation par les IDE, on retrouve une moyenne de 3 évaluations par jour uniquement ciblées sur la douleur.

En particulier, lorsque les douleurs sont mal soulagées, surtout en début de prise en charge, ou lorsque l'évolution de la pathologie fait basculer l' "équilibre antalgique " qui avait été atteint, le nombre de sollicitations peut être particulièrement important; on retrouve parfois jusqu'à plus de 10 évaluations sur une seule journée.

Du côté de la réponse médicale, il nous paraissait intéressant d'étudier les modifications des thérapeutiques antalgiques, qui, si elles ne sont pas une méthode d'évaluation de la douleur, traduisent cependant bien la nécessité d'adaptation aux éventuelles modifications cliniques du patient. Ainsi, les modifications des thérapeutiques constituent un reflet des évaluations médicales. Pour les 10 patients pris en charge, on constate que les modifications du traitement antalgique sont très fréquentes puisque quasiment quotidiennes, avec une moyenne de 1.6 modifications par jour d'hospitalisation.

Modalités d'évaluations de la douleur :

Sur la totalité des évaluations réalisées pour les dix patients:

- 30% des évaluations répondent à une échelle standardisée uni dimensionnelle (EVA, EN, EVS)
- 10% utilisent des éléments d'hétéro-évaluation
- Une seule échelle multi dimensionnelle est utilisée (ECPA)

DISCUSSION

I Efficacité de la kétamine

L'indication commune, préalable au choix de ces dix dossiers, est l'existence de douleurs cancéreuses réfractaires ; on retrouve comme dans la littérature une proportion d'environ 10 % de patients douloureux réfractaires parmi les patients admis pour douleur cancéreuse dans le service (21 patients sur 233). Selon les dossiers, des nuances apparaissent dans l'indication de recours à la kétamine.

On retrouve au premier plan l'existence d'une composante neuropathique de la douleur.

De même, un élément qui ressort est la récurrence de douleurs secondaires à des métastases osseuses, motivation pour le recours à la kétamine qui concerne cinq patients au sein de l'échantillon. Cette constatation est statistiquement logique puisqu'on sait que les métastases osseuses représentent la première cause de douleur d'origine cancéreuse [25].

La kétamine est également utilisée en prévention de douleurs provoquées par les mobilisations, sous forme de bolus dans cette indication.

Enfin, l'existence d'effets indésirables secondaires aux opioïdes est citée comme argument de mise en route de la kétamine pour quatre des patients.

Les indications sont adaptées aux pratiques retrouvées dans la littérature [26].

Si l'on s'intéresse au traitement antalgique initial, on constate que ces patients ont déjà à l'entrée dans le service un traitement antalgique large, associant des antalgiques à visée nociceptive et des thérapeutiques des douleurs neuropathiques. Concernant les douleurs nociceptives la totalité des patients ont un antalgique de pallier III (morphine et apparentés) associé à un pallier I (paracétamol, AINS), et à des co-antalgiques, ce qui est en accord avec les recommandations de l'OMS et de la société de cancérologie [19].

Ainsi il s'agit de patients qui, bien que bénéficiant déjà d'un large éventail de médicaments antalgiques et co-antalgiques, présentent malgré tout d'importantes douleurs. Ces patients sont pris en charge dans une phase d'exacerbation de leur maladie, de déséquilibre du traitement antalgique correspondant à un moment de forte évolutivité tumorale.

Devant l'importance des traitements antalgiques déjà en place lors de l'introduction de la kétamine, et le faible délai de survie constaté chez la majorité des patients de l'échantillon (20 jours en moyenne après initiation de la kétamine), on peut conclure que dans notre pratique les anti-NMDA restent un médicament de dernier recours, utilisé chez des patients présentant à la fois des douleurs nociceptives et des douleurs neurogènes et

dont la maladie a atteint un stade évolutif terminal. Cette constatation souligne le caractère extrême du moment de la prise en charge de ces patients et pose également la question du moment de l'initiation de la kétamine.

Dans le futur, si des études démontrent l'utilité de cette classe de molécule de façon plus absolue, on peut imaginer que leur place dans l'arbre décisionnel face à des douleurs cancéreuses s'en trouvera modifiée.

Dans notre analyse, nous avons pris en compte trois critères pour estimer l'impact de la kétamine sur le niveau d'antalgie des patients. Deux critères sont objectifs et quantifiables : il s'agit de l'évaluation de l'épargne morphinique et de la différence d'intensité de la douleur à l'EVA/ EN. Un troisième critère y est adjoint à savoir l'évaluation globale de l'efficacité de la kétamine à travers les yeux de 2 observateurs différents : regards du médecin et de l'équipe soignante.

La kétamine est jugée efficace dans la grande majorité des dossiers (huit dossiers); parmi eux, cette efficacité est estimée importante dans la moitié des cas. Il s'agit d'une évaluation subjective dont les critères d'appréciations sont globaux, et peuvent aussi bien porter sur une récupération de mobilité, des crises de douleurs moins fréquentes, un meilleur sommeil, etc... Par ailleurs, la moitié des patients présentent à leur entrée des altérations des fonctions supérieures, plaçant de fait les soignants dans une situation d'hétéro évaluation.

Il faut bien sûr nuancer cette impression en faveur de la kétamine par l'analyse des résultats issus des critères plus objectifs. Si l'on s'intéresse à la variation des doses de morphine, on retrouve pour 30% des patients une épargne morphinique supérieure à un tiers de la dose initiale d'opioïdes. Cependant, dans les études prospectives d'évaluation de l'efficacité de la kétamine, le seuil communément admis considéré comme significatif en termes d'épargne morphinique est de 50 %, seuil qui est atteint pour seulement un patient au sein de l'échantillon. Ce chiffre est inférieur aux résultats attendus au vu des études prospectives menées sur des populations de patients similaires [27,28].

Quant à l'étude des différences d'intensité de la douleur à l'EVA et EN, elle n'est malheureusement possible que pour un nombre restreint de patients, faute d'être présente dans le dossier. Ainsi un seul patient présente une réduction de l'intensité douloureuse considérée comme significative, à savoir supérieure ou égale à 50%.

Ainsi l'analyse réalisée par les observateurs n'est pas étayée par les autres critères qui ne permettent d'identifier qu'un patient respectivement.

II Limites méthodologiques

Les difficultés rencontrées dans ce travail pour évaluer l'usage de la kétamine au sein du service découlent en premier lieu du type d'étude menée.

En effet il s'agit d'un travail rétrospectif, mené sur un faible échantillon de patients; ainsi les conditions d'utilisation de la kétamine, ainsi que les modalités d'évaluation de la douleur ne sont pas reproductibles, n'étant pas définies par avance. Il nous a donc fallu définir a posteriori des critères d'évaluation, qui ne sont pas présent dans la totalité des dossiers.

Néanmoins, le choix d'un travail rétrospectif et descriptif se justifiait au vu de la population spécifique concernée par ce travail. En effet les données épidémiologiques du service retrouvent un total de 16 patients traités par kétamine seulement sur les 233 patients admis pour douleur cancéreuse au sein de l'USP au cours des 5 dernières années. Dans ces conditions on imagine bien qu'un travail prospectif s'inscrirait sur une échelle de temps trop conséquente. Ces difficultés dans le domaine de la recherche clinique ne sont pas inhérentes à l'USP-Soins-de Support de Nantes, et ont fait l'objet de diverses publications. Concernant la kétamine la plupart des communications sont des revues de cas ou des études menées sur des échantillons réduits et à la méthodologie critiquable [29]. Réussir à mettre en œuvre une étude clinique prospective méthodologiquement fiable s'avère extrêmement difficile. L'étude KETADOL illustre bien ces difficultés.

Cette étude clinique prospective, contrôlée, multicentrique, randomisée, cherche à démontrer le bénéfice antalgique de la kétamine en comparant un groupe morphine-placebo versus un groupe morphine-kétamine IVSE à faibles doses. Cette étude a débuté en 2007 dans le cadre d'un PHRC ; en juin 2010, malgré l'importance des moyens mis en œuvre, le nombre total de patient inclus s'élève à 16 patients. Les auteurs de cette étude ont rencontré des difficultés d'inclusion d'ordres multiples : refus des patients et problématique éthique d'une étude contre placebo, lourdeur du protocole avec manque de temps dans les services [30]. Ainsi la méthodologie stricte du modèle biomédical est remise en question par des auteurs dans le domaine de la médecine palliative [31]. On se heurte d'une part à des problèmes éthiques, en particulier dans les études contre placebo. Par ailleurs, la réalisation d'essais prospectifs randomisés semble difficile à l'échelle locale du fait de difficultés techniques. Il paraît en effet difficile d'obtenir un nombre suffisant de patients: petite population, très hétérogène, au sein de laquelle les critères classiques d'exclusion sont fréquents (insuffisances d'organe, trop grande fragilité, troubles des fonctions supérieures). Ces essais sont probablement à réserver à des travaux multicentriques à grande échelle, au

minimum nationale. A l'échelle locale, il semble plus raisonnable d'envisager des études observationnelles et qualitatives.

III Homogénéiser le recours à la kétamine

La réalisation d'études observationnelles de qualité implique une homogénéisation de nos pratiques, puisqu'un second biais dans l'appréciation de l'efficacité de la kétamine est l'importante hétérogénéité des modalités d'usage dans le service au cours de ces 5 années : écart de posologie, variété des modes d'administration... Cette diversité fait écho à la variété d'utilisations présentes dans la littérature. Il n'existe en effet pas de recommandations officielles concernant les modalités d'utilisation de la kétamine à but antalgique chez les patients présentant des douleurs cancéreuses réfractaires.

Cependant, l'analyse de ces dossiers couplée à la revue de la littérature qui l'a accompagnée, permet de tracer les lignes d'un protocole dont l'usage paraît raisonnable. Définir un tel protocole peut permettre à l'avenir d'homogénéiser nos pratiques. Ce travail peut permettre ainsi de poser les bases de ce protocole qui pourrait dans un second temps être rediscuté avec les membres du CLUD, les médecins du Centre de la Douleur et du service d'Oncologie, Soins Palliatifs-Soins de Supports.

Quelle voie et mode d'administration ?

La voie IV semble la plus adaptée pour l'usage dans le service.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations standardisées sur le choix d'une voie d'administration préférentielle. Dans les publications disponibles concernant des populations similaires, aussi bien études que compte-rendus de cas, on retrouve une grande variété dans les modalités d'administration de la molécule. Une partie des auteurs font comme nous le choix de la voie intraveineuse. Ainsi une étude prospective, menée en 2000 sur 10 patients qui ont reçu des doses de Kétamine par voie IV, met en évidence une réduction de plus de 50 % de l'intensité de la douleur sous kétamine et morphine [27].

La littérature fait état de nombreuses autres voies d'utilisation : orale, sous cutanée, intra-thécale et même sous forme de bains de bouche. Les voies sous cutanée et orale ont en particulier fait l'objet d'études qui retrouvaient une efficacité antalgique. Pour autant, la voie IV reste celle pour laquelle la connaissance des mécanismes de pharmacodynamie et pharmacocinétique est la plus précise. C'est également le mode d'utilisation « historique » et le mieux connu puisque c'est la voie d'administration de la kétamine dans son usage anesthésique.

On peut imaginer l'intérêt du recours à des voies d'administration plus aisées que la forme IV ; en particulier la forme orale qui permettrait un usage de la kétamine à domicile par exemple. Cependant, avec la voie orale, qui présente des avantages par sa simplicité d'administration, on constate d'importantes variations des doses efficaces selon les patients. La relation dose-effet semble n'être pas aussi linéaire que dans l'usage intra veineux. La métabolisation hépatique plus importante dans la voie orale peut être responsable d'importantes variations en termes de biodisponibilité. Il semble ainsi difficile de définir un facteur de conversion lors du passage d'une forme IV à une forme per os. D'un côté, la biodisponibilité de la kétamine par voie orale est de 20 %, soit un cinquième par rapport à la voie IV. D'un autre côté, la voie orale donne lieu à des concentrations en norkétamine (métabolite actif de la kétamine) trois fois plus élevées que la voie IV. Or la norkétamine est dotée de propriétés antalgiques, mais aussi d'une demi-vie bien supérieure à celle de la kétamine, ces caractéristiques pouvant expliquer une action antalgique persistante mais également un plus grand risque d'accumulation.

Il n'existe pas non plus de recommandations standardisées sur un mode d'administration préférentiel. Dans notre utilisation, l'utilisation continue domine, même s'il semble que des bolus puissent avoir une efficacité notamment pour les mobilisations. Ainsi, dans l'étude prospective de Mercadante, la Kétamine est administrée avec succès sous forme de bolus. Cependant, la majorité des études sont menées selon un mode d'administration continue. Dans un autre travail mené en 2005 et portant sur 15 patients, l'administration de kétamine sous forme de perfusion continue a permis une réduction de plus de 50 % des doses de morphine [28]. Cependant, l'utilisation la plus rationnelle de la kétamine va plutôt dans le sens d'un usage continu plutôt que sous forme de bolus.

Quelles posologies?

Dans la littérature, pour un usage concernant des patients présentant des douleurs cancéreuses, on retrouve comme dans notre pratique d'importants écarts de posologie avec des doses de bolus variant de 0.5 mg/kg à 60 mg (per os) et des doses continues allant de 0.1mg/kg à 500 mg par 24H en intra veineux[26].

Cependant, les auteurs s'accordent pour utiliser la kétamine à des doses infra-anesthésiques. Il semble ainsi que les doses appropriées dans le cadre d'un usage analgésique soient comprises dans une fourchette allant de 0.1 à 0.5 mg/kg/IVL pour les bolus [3] et de 0.5 à 1 mg/kg/24 heures pour une administration continue intra veineuse [26]. Si l'on regarde les recommandations de la société d'anesthésie et réanimation, où la kétamine est utilisée en tant que co-analgésique en péri opératoire, les doses analgésiques sont relativement similaires, allant de 0.25 à 0.5mg/kg pour les bolus et de 1 à 2 mg/kg/24h en administration continue (voie d'administration intra-veineuse dans cette indication) [22].

Ainsi les doses utilisées dans notre pratique pour la majorité des patients semblent se situer plutôt dans une fourchette basse allant de 0,5 mg à 1 mg/kg/24 heures, et une adaptation progressive vers des doses plus élevées semble possible.

Quelle durée ?

Les données actuelles relatives à la durée d'administration de la kétamine sont encore floues. Les études sont pour la plupart basées sur des administrations durant quelques jours (3-5). Dans des revues de cas, certains auteurs font état de durées d'administration très longues, parfois sur plus d'une année [32]. Dans notre pratique, les durées sont variables et l'arrêt coïncide le plus souvent avec la dégradation de l'état général du patient. Nous n'avons pas constaté de problème de tolérance en rapport avec les durées plus longues d'administration.

Pour autant on manque de recul sur les effets d'une administration chronique, à long terme, de la kétamine. Des phénomènes de tolérance ou de dépendance ne sont pas exclus même si des patients ont été traités de façon prolongée sans qu'apparaissent de tels phénomènes. Enfin, des effets secondaires sur les fonctions cognitives sont à craindre en cas d'administration prolongée [33]. Bien sûr ces considérations ont surtout leur intérêt dans la douleur chronique non cancéreuse, où les patients ont une espérance de vie importante. La balance bénéfice-risque n'est pas comparable dans le profil de patients concernés par l'USP, mais ces notions méritent d'être citées.

Ces considérations permettent de définir les bases du protocole suivant :

- Administration par voie intraveineuse, sous forme continue.
- Débuter à la dose de 0,5 mg.kg/24H
- Possibilité de titration par paliers quotidiens de 25 à 50%, jusqu'à un maximum de 2mg/kg/24H, selon tolérance et efficacité
- Baisse progressive des doses de morphine, par paliers de 30 % environ, à adapter à la réponse antalgique et à la tolérance (signes de surdosage)
- Prévention des effets indésirables psychodysléptiques par administration de benzodiazépines.

Cependant, même en homogénéisant les modalités de prescriptions de la kétamine, il reste une difficulté importante dans l'appréciation de l'efficacité de la kétamine, qui est la difficulté à évaluer correctement la douleur chez ces patients.

IV Une évaluation de la douleur difficile

Comme on l'a montré, il s'agit de situations complexes sur le plan clinique, avec des douleurs souvent intenses. Par ailleurs, le contexte particulier des soins palliatifs peut rendre complexe l'évaluation de la douleur et nécessiter des adaptations.

On sait que l'expérience douloureuse est la résultante des différentes composantes de la douleur que nous avons précédemment décrites (sensorielle, émotionnelle, cognitive et comportementale). En soins palliatifs, on peut estimer que les facteurs émotionnels et cognitifs jouent une part importante dans la modulation des phénomènes douloureux, des syndromes anxio-dépressifs étant fréquemment retrouvés.

La douleur peut ainsi revêtir pour le patient une signification particulière, symboliser l'évolution de la pathologie, l'absence de réponse thérapeutique.

Parmi les facteurs cognitifs, un certain nombre de patients peut avoir des proches atteints voire décédés d'un cancer ce qui peut influencer leur ressenti par renforcement de la composante cognitive (c'était notamment le cas d'un des dix patients).

En premier lieu, les données relatives à la fréquence de l'évaluation de la douleur indique que ce type de patient nécessite une évaluation para médicale pluri-quotidienne et médicale quotidienne, nécessitant ainsi des moyens humains importants. Un personnel disponible et formé paraît donc indispensable pour optimiser la prise en charge.

Par ailleurs, l'existence de temps d'échanges de qualité entre les différents intervenants paraît également nécessaire. En pratique, ce sont surtout les personnels soignants qui sont auprès du patient ; il leur incombe d'estimer l'efficacité des traitements antalgiques ce d'autant que les patients sont dans un état de fragilité compromettant leur capacité d'évaluation, ce qui est souvent le cas à un stade avancé de la pathologie cancéreuse. Une prise en charge optimale de ces patients implique donc des temps d'échange entre équipe para-médicale et le médecin prescripteur afin d'adapter au mieux les traitements. Cela se traduit par exemple dans notre unité par un temps de transmission quotidien, et la mise en place de staff hebdomadaires.

Comme on l'a vu précédemment, l'offre structurelle en matière de soins palliatifs est variée : ambulatoire avec ou sans HAD, lits dédiés, équipe mobile, unités fixes... Cependant, l'analyse des dossiers pousse à conclure que pour ces patients, présentant des douleurs cancéreuses réfractaires, l'indication d'une hospitalisation en USP semble indiscutable.

Concernant les modalités d'évaluation de la douleur, on constate que les échelles standardisées utilisées le plus fréquemment dans le service sont les échelles unidimensionnelles. Il s'agit alors soit de l'EVA soit de l'EN soit de l'EVS. Cette attitude paraît licite et en accord avec les recommandations des différentes sociétés savantes [34,35]. Cependant on constate également que le recours à de telles échelles n'est pas systématique dans le temps d'hospitalisation : pas d'évaluation répétée, en particulier pas d'évaluation quotidienne systématique, variabilité de recours d'une échelle à l'autre selon les jours voire au cours d'une même journée. Pour l'ensemble des patients, 30% des évaluations de la douleur seulement sont basées sur des échelles standardisées.

Par ailleurs, on note un très faible recours aux échelles multi-dimensionnelles de la douleur, qu'il s'agisse d'outils d'auto évaluation comme le QDSA ou d'hétéro évaluation (échelle DOLOPLUS, ECPA).

Sur le plan qualitatif, les douleurs sont pour la totalité des patient bien caractérisées, aussi bien sur le plan de la topographie, que sur le plan des mécanismes physiopathologiques. Le caractère nociceptif et/ou neurogène est bien spécifié, aussi bien dans les observations médicales que dans les transmissions infirmières.

Ces constatations conduisent à différentes interrogations. En particulier, les échelles d'évaluation de la douleur à notre disposition et décrites dans la première partie de ce travail sont elles adaptées à la population et à l'exercice de la médecine palliative? Ont-elles une réelle pertinence dans la prise en charge de ces patients et dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement antalgique [36]?

D'un côté les échelles uni-dimensionnelles s'intéressent la plupart du temps au seul critère d'intensité de la douleur ; simples d'utilisation par leur rapidité de mise en œuvre et leur reproductibilité, elles présentent cependant un caractère réducteur qui s'adapte mal au contexte des soins palliatifs. En effet le caractère unidimensionnel de ces échelles, qui est une simplification dans leur utilisation, peut sembler peu adapté chez ces patients qui présentent souvent des douleurs complexes car de types différents, de localisations différentes, et chez qui des facteurs anxio-dépressifs se surajoutent.

Pour autant notre propos n'est pas de remettre en cause l'utilité de tels outils qui gardent un avantage de simplicité et de reproductibilité. Simplement, la question se pose dans ces douleurs complexes et anciennes (par opposition à une douleur post-opératoire par

exemple...) de la pertinence des seules échelles numériques dans l'évaluation d'un traitement médical.

La question de leur adéquation en réponse du soignant face au patient se pose également. En effet, face à ces patients, qui, au-delà d'une douleur, sont des êtres souffrants, on peut concevoir qu'il puisse sembler inapproprié pour un soignant de résumer ainsi les choses « *et votre douleur, quelle note lui mettez vous ?* » plusieurs fois par jour et ceci pendant des jours...

Par ailleurs, ces échelles représentent une photographie de la douleur à un moment précis ; hors les douleurs présentées par les patients pris en charge en phase terminal d'une maladie cancéreuse sont souvent extrêmement variables en intensité d'un moment à l'autre et ceci de façon non linéaire. La sémiologie s'est d'ailleurs enrichie ces dernières années du concept d'accès douloureux paroxystiques (ADP) ou *breakthrough pain* [17]. Ainsi face à un seul patient, lorsque l'on parle d'intensité de la douleur, encore faut-il savoir si l'on parle de la douleur de fond, d'un accès de douleur ou d'un ADP.

C'est ainsi que s'introduit une notion essentielle dans l'appréciation du phénomène douloureux chez ces patients qui est celle de temporalité. Un groupe d'experts international a ainsi défini des champs d'évaluation de la douleur appropriés au contexte des soins palliatifs [37]. Parmi ces dimensions, on retrouve en premier lieu l'intensité de la douleur et ensuite la temporalité. Viennent ensuite les facteurs aggravant ou soulageant, dont les traitements. Deux autres dimensions sont également soulignées comme essentielles dans la compréhension des douleurs: la localisation et les conséquences de la douleur dans la vie quotidienne. Dans cette étude ces critères ont été comparés avec les échelles d'évaluation de la douleur actuellement disponibles, et seules 3 échelles sont compatibles; cependant ces échelles de part leur complexité sont peu pratiques au quotidien.

Cet état des lieux traduit bien le manque en la matière ; par exemple, si l'on s'intéresse aux échelles d'évaluation de la douleur cancéreuse, seules 2% mesurent la dimension temporelle de la douleur [38].

Par ailleurs, les échelles multi dimensionnelles, bien que plus précises, posent le problème de leur faisabilité. En pratique, même les versions raccourcies des échelles multi dimensionnelles, dont l'utilisation est recommandée par l'Association Européenne de Soins Palliatifs, présentent des difficultés dans leur utilisation.

Il s'agit du Questionnaire de Saint Antoine, et du Brief Pain Inventory (BPI) et du Memorial Pain Assessment Card. Différentes études ont soulignées leur difficulté d'utilisation, aussi bien par les patients que par les équipes et les praticiens. Ainsi, 2 études européennes portant sur le BPI, effectuées sur un échantillon de 400 patients, ont retrouvé un taux de réponse incomplète compris entre 35 et 40 % [37].

Cette analyse met en perspective le principal écueil auquel on se heurte dans la prise en charge de ces patients douloureux réfractaires, que ce soit dans la perspective d'une pratique clinique classique ou dans un esprit de recherche.

La question se pose donc de savoir quel outil utiliser pour évaluer la douleur du patient et de savoir si les outils à notre disposition sont valables dans ces situations.

Dans notre pratique, il nous faut donc réfléchir aux différents moyens permettant d'améliorer l'appréciation de la douleur des patients que nous prenons en charge.

Une première possibilité est de potentialiser ou faciliter l'utilisation des moyens existants, malgré les défauts que nous avons pu souligner. C'est dans cet esprit qu'une fiche douleur comportant un schéma corporel et un tableau de report de l'intensité douloureuse est utilisée. Cependant, son usage n'est pas optimal.

En ce qui concerne l'utilisation des échelles unidimensionnelles (EN ou EVA en particulier), il faut avant tout distinguer le fond douloureux moyen des accès douloureux. Les chiffres d'évaluation retrouvés dans les dossiers ne permettent pas toujours de faire la distinction. Pour éviter la pénibilité de la répétition au patient, on peut se baser sur des estimations de douleur moyenne ; en effet il a été prouvé que demander une EVA ou EN moyenne était bien corrélée à la moyenne des évaluations horaire [39]. Ceci ne concerne évidemment que les patients aux fonctions cognitives conservées, et trouve ses limites dans notre quotidien puisque dans cette étude la moitié des patients présentant des troubles des fonctions supérieures.

Il semble ainsi essentiel poursuivre les efforts de formation des équipes en particulier en ce qui concerne l'utilisation des outils d'hétéro-évaluation. Les échelles développées par les gériatres peuvent se montrer utiles dans un contexte où les troubles des fonctions supérieures sont extrêmement fréquents. Une des difficultés de ces échelles est justement que le résultat est influencé par la connaissance que l'examineur a du patient. Or, dans l'activité du service les infirmières et aides soignantes sont les membres qui passent le plus de temps auprès du patient et qui sont le plus à même d'évaluer ses réactions en particulier lors de mobilisations (toilettes, installations, etc...). Une généralisation du recours à des outils standardisés pour les hétéro évaluations permettrait de rendre plus lisible l'efficacité des thérapeutiques antalgiques, notamment lors d'analyses rétrospectives. La limite est que les échelles actuelles ont été justement développées pour des patients âgés non communicants, population différente de celle retrouvée dans notre service où les troubles des fonctions supérieures résultent d'atteintes cérébrales, ou de toxicités secondaires à des défaillances organiques (encéphalopathie hépatique,...).

Le recours aux échelles de qualité de vie est également à étudier. La différence entre l'appréciation d'une amélioration portant purement sur la douleur comparativement à un gain exprimé de façon plus globale en termes de qualité de vie peut expliquer les

discordances constatées entre les critères objectifs et subjectifs d'efficacité de la kétamine retrouvés dans notre étude. Imaginons un patient pour lequel un traitement permettrait une baisse de l'EVA de 6 à 4 ; ce traitement serait considéré comme peu efficace au vu des critères admis dans les études (baisse de plus de 50%). Pour autant si cette diminution permet au patient de passer sous un « seuil » et de retrouver la capacité de mener à bien certaines activités on peut obtenir un résultat beaucoup plus encourageant.

Enfin, l'idéal serait de développer un outil spécifique aux soins palliatifs, dont l'utilisation serait plus adaptée aux profils des patients pris en charge. C'est en sens qu'est actuellement conduit un travail réunissant des équipes de différents pays européens pour le compte de l'EPCRC (European Palliative Care Research Collaborative), visant à définir un outil d'évaluation de la douleur adapté aux soins palliatifs et susceptible de recevoir un consensus international [36].

CONCLUSION

Cette étude cherchait à dégager de façon rétrospective des arguments en faveur de l'efficacité de la kétamine chez les patients en situation palliative présentant des douleurs cancéreuses réfractaires.

L'analyse de ces dix dossiers ne permet pas d'apporter de réels arguments prouvant l'efficacité de la kétamine dans cet usage analgésique, même si les observateurs semblent être en faveur de son utilité.

On a pu mettre en évidence d'importantes disparités dans les modalités d'usage de la kétamine, mais également dans les modes d'évaluation de la douleur.

Une homogénéisation de nos pratiques semble donc indispensable. Celle-ci pourrait se traduire sur le plan thérapeutique, par l'élaboration d'un protocole guidant l'usage de la kétamine dans le cadre des douleurs cancéreuses rebelles.

Une réflexion sur les modalités d'évaluation de la douleur, élément indispensable à toute évaluation d'un traitement antalgique, est également essentielle. Dans ce sens, il semble important de poursuivre l'effort de formation des équipes soignantes et de rationaliser l'usage des outils à notre disposition.

Ces deux étapes semblent être des préalables indispensables à la réalisation de futures études.

En effet, même si d'autres obstacles existent pour mener des études cliniques dans le champ de la médecine palliative, nous pourrions envisager en homogénéisant nos pratiques, de mener localement des études observationnelles de qualité, contribuant ainsi à améliorer la prise en charge des patients.

ANNEXES

Annexe 1. Questionnaire de la douleur de Saint Antoine

A	Battements.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J	Fatigante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Pulsations.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Enervante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Elancements.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Ereintante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	En éclairs.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		K	Nauséuse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Décharges électriques.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Suffocante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coups de marteau.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Syncopale.....	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
B	Rayonnante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	L	Inquiétante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Irradiante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Oppressante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C	Piqûre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M	Harcelante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Coupure.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Obsédante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Pénétrante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Cruelle.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Transperçante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Torturante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D	Coups de poignard.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	N	Suppliciante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Pincement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Gênante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Serrement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Désagréable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Compression.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Pénible.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Ecrasement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Insupportable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E	En étai.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	O	Enervante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Broiement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Exaspérante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Tiraillement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Horripilante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	F	Etirement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	P	Déprimante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Distension.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Suicidaire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déchirure.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Torsion.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Arrachement.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
G	Chaleur.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
	Brûlure.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
H	Froid.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
	Glacé.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
I	Picotements.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
	Fourmillements.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
	Démangeaisons.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
I	Engourdissement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
	Lourdeur.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
	Sourde.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

0 Absent	1 Faible	2 Modéré	3 Fort	4 Extrêmement fort
Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement

Annexe 2. Echelle ECPA

Score sur 32 :

I OBSERVATION AVANT LES SOINS	
<p>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</p> <p>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</p> <p>* : se référer aux jours précédents ** : ou prostration</p> <p>N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle</p>	<p>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 : Lent, rareté des mouvements contrairement à son habitude* 3 : Immobilité contrairement à son habitude* 4 : Rareté des mouvements** ou forte agitation, contrairement à son habitude*</p> <p>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*</p>
II OBSERVATION PENDANT LES SOINS	
<p>5° Anticipation ANXIEUSE aux soins 0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété 1 : Angoisse du regard, impression de peur 2 : Sujet agité 3 : Sujet agressif 4 : Cris, soupirs, gémissements</p> <p>6° Réactions pendant la MOBILISATION 0 : Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une importance particulière 1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins 2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins 3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins 4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins</p>	<p>7° Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES 0 : Aucune réaction pendant les soins 1 : Réaction pendant les soins, sans plus 2 : Réaction au TOUCHER des zones douloureuses 3 : Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses 4 : L'approche des zones est impossible</p> <p>8° PLAINTES exprimées PENDANT les soins 0 : Le sujet ne se plaint pas 1 : Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui 2 : Le sujet se plaint en présence du soignant 3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne 4 : Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne</p>


Annexe 3. Fiche douleur utilisée à l'Unité de Soins Palliatifs-Soins de Support

Date : .../.../...

Nom / Prénom :
ETIQUETTE PATIENT

DDN :

ETIQUETTE UF



FICHE D'ÉVALUATION ET DE SUIVI DE LA DOULEUR (ADULTES)
- Pôle de Cancérologie -

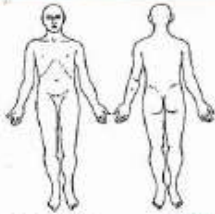
Echelles : Doloplus : EVA (0 à 10) :

ECPA : EC : EN : Autre :

Manifestations initiales

- Verbalisation
- Repli sur soi
- Irritabilité/agressivité
- Gémissements
- Faciès crispé
- Troubles de l'humeur
- Autres :

Topographie de la douleur



Couleur verte : tumeur Couleur rouge : douleur

Questionnaire DN 4

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

	Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/> Brûlure	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Sensation de froid douloureux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Décharges électriques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/> Fourmillements	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Picotements	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Engourdissement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Démangeaisons	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/> Insensibilité au toucher	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Insensibilité à la piqûre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

	Oui	Non
<input checked="" type="checkbox"/> Le frottement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Score .../10

TOTAL (1 point pour oui, 0 pour Non)

Valeur seuil pour le diagnostic de douleur neuropathique : 4/10

7120-116-OPC-PRS-031 P2 de 25/03/2009

FICHE D'ÉVALUATION ET DE SUIVI DE LA DOULEUR (ADULTES)
- Pôle de Cancérologie -

Date										
Heure										
Localisation des douleurs (Couleur rouge)										
Commentaires : EX : o Type de douleurs (serrement, brûlure, picotements...) o Manifestations (repli sur soi, irritabilité, troubles du sommeil, de l'humeur...)										
Intensité : Echelles (EVA ou EC ou EN ou doloplus)										
Facteurs déclenchants : Toilette Mobilisation Actes invasifs Pansements ou soins Déglutition Autres										
Inter-doses ou bolus (cocher la case)										
Alternatives non médicamenteuses : Massage Écoule Sophrologie Physiopak Autres										
Initiales du professionnel										

7120-116-OPC-PRS-031 P2 de 25/03/2009

1

BIBLIOGRAPHIE

1. www.SFAP.org
2. Circulaire n°DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
3. Loi relative aux droits des malades et à la fin de vie. Loi n°2005-370 du 22 avril 2005 parue au JO n°95 du 23 avril 2005.
4. Circulaire DHOS/02/DGS/SD5D n° 2002-98 du 19 février 2002 relative à l'organisation des soins palliatifs et de l'accompagnement, en application de la loi n° 99-477 du 9 juin 1999, visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs.
5. Ouvrage publié sous l'égide du **CNEUD** (Collège National des Enseignants Universitaires de la Douleur, du CNMD (Collège National des Médecins de la Douleur) et de la **SFAP** (Société Française d'Accompagnement de Soins Palliatifs). Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs Paris : MEDLINE éditions, 2001, 435 p., p 117-133, p221-228, p415-419.
6. Site de l'**Institut National du Cancer**, soins palliatifs: <http://www.e-cancer.fr>
7. Site de la **SFAP**, programme de développement des soins palliatifs 2008/2012: <http://www.sfap.org>
8. Site internet : Plan de lutte contre la douleur 1998-2000
<http://www.sante.gouv.fr>
9. Site internet Programme de lutte contre la douleur 2002-2005.
<http://www.sante.gouv.fr>
10. Site internet : Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010.
<http://www.sante.gouv.fr>
11. Site internet : www.invs.sante.fr
12. Bonica JJ. 1990. Cancer pain; In: Bonica JJ, editor. The management of pain. 2nd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lea and Febiger; pp. p.400–60.
13. Larue F, Colleau SM, Bresseur L, Cleeland C: Multicenter study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ* 1995, 310:1034-7.
14. Rostaing-Rigattieri S. Douleur et soins palliatifs. Mises au point douleur 2007-2008. Pp 114-130.
15. Réseau de cancérologie de L'Arc Alpin. Recueil de Pratiques professionnelles en soins palliatifs. Version 2, mars 2006.
16. Boureau F. Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Soins palliatifs. 2 ème édition, MED-LINE, Paris 2004.
17. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough Pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-81.
18. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-39.
19. Delorme T., Wood C., Bataillard A et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standarts, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte

et l'enfant atteint d'un cancer (mise à jour). Rapport disponible sur le site de la FCCLCC : <http://www.fnclcc.fr>

20. Recommandations de l'HAS pour l'évaluation et la prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale, oct. 2000.
21. Petrenko A, Yamakura T., Baba H. Shimoji K. The Role of NMDA Receptors in pain: A review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1108-16.
22. P.Richebé, C. Rivat, B. Rivalan, P. Maurette, G. Simonnet. Kétamine à faible doses: antihyperalgésique, non analgésique. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2004; 24: 1349-59.
23. Chauvin M. La kétamine dans la douleur aiguë : de la pharmacologie à la clinique. *Réanimation* 2005 ; 14(8): 686-691.
24. Younes M, Rostaing S, Simon T. Intérêt de la kétamine comme adjuvant aux morphiniques dans la douleur cancéreuse rebelle. *La Lettre du Pharmacologue* 2009 ; 13(1) : 8-12.
25. Charles S. Cleeland. The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience. *Clin Cancer Res* 2006 Oct 15; 12(20): 6236-6242.
26. Salas S, Tuzzolino V, Duffaud F. Utilisation de la kétamine en soins palliatifs: revue de la littérature. *Med Palliative* 2004; 6 : 277-84.
27. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. 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 Oct; 20(4):246-52.
28. Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body JJ. Successful Use of Ketamine for Intractable Cancer Pain. *Support Care Cancer*. 2005 Mar; 13(3):188-93. Epub 2004 Oct 6.
29. Bell Rf, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 867-75.
30. Rostaing S. Etude de l'efficacité de la kétamine à faibles doses analgésiques en association avec les morphiniques dans le traitement de la douleur cancéreuse rebelle. Essai en cours, non publié.
31. Janssen K, Krabbe P. Réflexion sur la recherche évaluative en soins palliatifs. *Journal européen de Soins Palliatifs* 2006 ; 13(3): 113-116.
32. Enarson MC, Hays H, Woodroffe MA. Clinical experience with oral ketamine. *J Pain Symptom Manage*. 1999; 17: 384-6.
33. Ben-Ari A., Lewis M, Davidson E. Chronic Administration of Ketamine for Analgesia. *J of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2007; 21(1): 7-14.
34. Caraceni et al. Pain Measurement Tools and Methods in clinical Research in Palliative Care: Recommendations of an expert Working group of the European Association of Palliative care *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(3): 239-55.

35. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour) Septembre 2003.
36. Hjermstad et al. Pain assessment tools in palliative care: an urgent need for consensus
Palliat Med.2008; 22: 895-903.
37. Holen et al. Assessment Tools: Is the Content Appropriate for Use in Palliative Care? - J Pain Symptom Manage 2006; 32(6): 567-80.
38. Jensen MP. The Validity and Reliability of Pain Measures in Adults with Cancer. - J Pain 2003 ;4(1): 2-21.
39. Caraceni A, Zecca E, Martini C. The validity of average 8-h pain intensity assessment in cancer pain. - European Journal of Pain 2010; 14: 441-45.

Nom Prénoms : SALIMON Anne Laure

Titre de la thèse : Utilisation de la kétamine chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses réfractaires à l'Unité de Soins Palliatifs - Soins de Support de Nantes - Pratiques, Difficultés, Perspectives.

Résumé de la thèse : A l'Unité de Soins Palliatifs – Soins de Support de Nantes, les douleurs cancéreuses représentent un motif fréquent d'hospitalisation. Or, dix pour cent des patients cancéreux en stade avancé de leur maladie présentent des douleurs réfractaires. Parmi les traitements possibles, la kétamine suscite l'intérêt du fait de propriétés antalgiques impliquant les récepteurs NMDA, même si aucune étude n'a pu prouver son efficacité de façon formelle. Dans ce travail, nous avons cherché à évaluer l'efficacité de la kétamine à travers une étude rétrospective descriptive portant sur dix dossiers de patients admis à l'Unité de Soins Palliatifs-Soins de Supports de Nantes entre 2005 et 2010. Ce travail avait également pour objet l'analyse des modalités d'usage de ce médicament dans le service, ainsi que des modalités d'évaluation de la douleur. Même si elle retrouve des arguments plaidant pour l'usage de la kétamine, cette étude ne permet pas d'affirmer son efficacité dans le cadre de douleurs cancéreuses rebelles, du fait d'une grande disparité dans les modalités de prescriptions de la kétamine et dans les modes d'évaluation de la douleur. Une homogénéisation de nos pratiques semble nécessaire, et permettra la réalisation d'études observationnelles.

MOTS CLES

KETAMINE, DOULEUR CANCEREUSE REFRACTAIRE, SOINS PALLIATIFS

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Gerard DABOUIS

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Dr Nathalie DENIS-DELPIERRE

Adresse de l'auteur : 21, rue Crébillon 44000 Nantes