



**HAL**  
open science

## Effets de la kétamine dans la douleur totale

Cécile Darras-Leclerc

► **To cite this version:**

Cécile Darras-Leclerc. Effets de la kétamine dans la douleur totale. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00846620

**HAL Id: dumas-00846620**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00846620>**

Submitted on 19 Jul 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Cécile DARRAS-LECLERC

Née le 3 Octobre 1982 A Mont Saint Aignan

PESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 JUILLET 2013

**EFFETS DE LA KETAMINE DANS LA  
DOULEUR TOTALE**

PRESIDENT DU JURY: Monsieur le Professeur Pierre DECHELOTTE

DIRECTEUR DE THESE: Madame le Docteur Sophie HAAS

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur Anne-Marie LEROI

Monsieur le Professeur Jean-Loup HERMIL

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Bernard PROUST**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES -  
C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.  
HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M.  
LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M<sup>le</sup> MAGARD - MM. B. MAITROT -  
M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.  
PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB -  
R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON -  
C.WINCKLER - L.M.WOLF**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>CRIBIER (Surnombre)</b>	HCN	Cardiologie
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET (Surnombre)</b>	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
------------------------------------	-----	---------------------------

M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

### **PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

<b>II - PHARMACIE</b>
-----------------------

**PROFESSEURS**

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

**MAITRES DE CONFERENCES**

Mle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie

Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### **PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Mazim <b>MEKAOUI</b>	Chimie Analytique
Mlle Virginie <b>OXARAN</b>	Microbiologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie



<b>III – MEDECINE GENERALE</b>
--------------------------------

**PROFESSEURS**

M. Jean-Loup <b>HERMIL</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre <b>FAINSILBER</b>	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain <b>MERCIER</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe <b>NGUYEN THANH</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel <b>LEFEBVRE</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth <b>MAUVIARD</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse <b>THUEUX</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique DELAFONTAINE

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**

**CB - Centre HENRI BECQUEREL**

**CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique

**ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS****MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
----------------------------	---------------------------



Par délibération en date de 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierre DECHELOTTE,

Pour m'avoir fait l'immense honneur de présider cette thèse et pour le temps que vous avez su m'accorder malgré votre emploi du temps.

Recevez l'expression de mon plus profond respect et de toute ma gratitude.

Au Docteur Sophie HAAS

Pour avoir été la meilleure directrice de thèse que l'on puisse espérer,

Pour m'avoir toujours soutenue même dans les moments difficiles, pour votre patience, votre disponibilité, vos précieux conseils et votre regard éclairé,

Pour m'avoir fait grandir dans ma pratique de la médecine, pour m'avoir ouvert à une vision plus globale du patient, et avoir fait de moi le médecin que je suis devenue aujourd'hui,

Recevez mon respect et ma reconnaissance éternelle.

Au Professeur Anne –Marie LEROI

Pour avoir accepté de m'accorder une part de votre précieux temps et de juger mon travail,

Recevez mon respect et ma gratitude.

Au Professeur Jean-Loup HERMIL

Pour m'avoir accompagné pendant mon internat et m'avoir montré le chemin de la Médecine Générale,

Pour le temps que vous m'avez accordé et pour avoir accepté de juger mon travail,

Recevez mon respect et ma gratitude.

Au Docteur Bernard HORY

Pour votre aide précieuse dans la construction de l'étude et dans l'analyse statistique des données.

Au Docteur Cathy THERY

Pour m'avoir aidé lorsque nous étions internes et pour avoir accepté le rôle au dernier moment,

Pour avoir guidé mes pas dans la recherche et dans l'écriture médicale,

Merci du fond du cœur.

Au Docteur Anne-Lucile SCHULZ

Pour votre aide précieuse dans la construction de ce projet et dans la recherche bibliographique,

Recevez ma profonde reconnaissance

A Aline

Pour ta patience et ton aide dans la recherche des dossiers

A mes maîtres de stages

Pour m'avoir accepté à vos côtés dans l'intimité de vos cabinets et pour m'avoir fait partager votre savoir

A mon père, pour m'avoir donné la passion de la médecine générale, pour ton soutien sans faille, ton aide dans mes études et dans ma pratique quotidienne, ton indulgence, ton amour et tes précieux conseils, puis-je un jour t'arriver à la cheville...

A ma mère, pour ton amour profond, éternel, ton soutien sans bornes, ta présence dans les bons et les mauvais moments et pour avoir fait de moi la femme que je suis aujourd'hui

Je vous aime du plus profond de mon cœur et vous suis reconnaissante à jamais de tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes frère et sœur, pour les rires et les bons moments

A Guillaume, pour ton soutien, ta présence, ton amour, ta patience et pour me supporter au quotidien,  
Je t'aime.

A Céline et Estelle, pour votre soutien depuis tant d'années, pour tous les souvenirs du passé, du présent et de l'avenir,  
Je vous adore.



# PLAN

## INTRODUCTION

### I. Les soins palliatifs

1. Définitions
2. Organisation des soins palliatifs
  - a) A domicile
  - b) En établissement de soin
3. La douleur totale
4. Les différentes douleurs physiques et leurs traitements
  - a) La douleur nociceptive
  - b) La douleur neuropathique
  - c) La douleur mixte
  - d) La douleur rebelle
  - e) Principes de traitement
5. La douleur psychologique et ses traitements
6. La douleur spirituelle
7. La douleur sociale

### II. LA KETAMINE

1. Description
  - a) La molécule
  - b) Sa pharmacocinétique
  - c) Ses sites d'actions
2. Son histoire

3. Ses indications
  - a) En anesthésie
  - b) En Traitement antalgique
  - c) En Psychiatrie
4. Ses effets indésirables
  - a) Psychodysléptiques
  - b) Respiratoires
  - c) Cardiovasculaires
  - d) Autres
5. Ses contre-indications
6. Ses modes d'utilisation
  - a) Les différentes voies
  - b) En soins palliatifs
  - c) En traitement des douleurs aiguës et chroniques
  - d) En psychiatrie
  - e) Voies détournées, mésusages

### III. Notre Etude

1. Mme G .
2. Matériel et méthodes
3. Résultats

### IV. Discussion

### V. Conclusion

### VI. Bibliographie

## INTRODUCTION

Nous vivons dans une société où le progrès scientifique et notamment médical nous permet de vivre plus longtemps en meilleure santé. Cependant malgré son désir perpétuel d'éternité, l'Homme est par définition un être mortel.

Parfois, et malgré toutes ces connaissances médicales et scientifiques dont nous disposons, nous devenons impuissants devant l'évolution d'une maladie et sommes incapables de guérir le patient qui en est atteint.

Cependant, la vie ne s'arrête heureusement pas au diagnostic de stade palliatif ni avec la décision d'arrêt des soins curatifs.

Les Soins Palliatifs prennent alors le relais.

En effet le patient est toujours là avec les siens, en proie à des changements aussi bien physiques que psychologiques, ayant déjà très souvent débuté avant ce stade.

La souffrance totale, engendrée par la situation palliative et notamment par la fin de la vie, entraîne un repli sur soi, un isolement. Elle empêche le patient d'avoir une réelle réflexion sur le sens de sa vie, d'accepter sa finitude et ainsi pouvoir profiter de la vie qui lui reste. Elle limite les échanges à l'autre et aux autres, aussi bien émotionnels que sociaux, indispensables pour retrouver sa condition d'être humain et sortir de son statut de « malade ».

L'annonce d'arrêt des soins curatifs peut être interprétée comme un échec de vie avec une perte des espoirs de guérison et/ou un abandon par le système médical. Elle s'accompagne alors d'une souffrance psychique, spirituelle, avec fréquemment une redéfinition du sens de la vie et de ses priorités, sociale avec des liens familiaux et amicaux qui se redessinent et un aménagement du domicile souvent nécessaire. Ces souffrances viennent se surajouter à la souffrance physique secondaire à l'évolution de la maladie voire aux traitements jusqu'alors entrepris.

C'est alors que la prise en charge palliative prend tout son sens, permettant au patient et à son entourage (familial, amical, relationnel) de vivre le mieux possible, accompagné au mieux par ses soignants habituels (Médecin traitant, Infirmier libéral, Aide-soignant, Aide ménagère,) eux-mêmes épaulés par les spécialistes hospitaliers.

L'accompagnement de l'entourage, notamment des aidants, permet en évitant leur épuisement de mieux soutenir le patient Il s'inscrit aussi dans la prévention du Deuil Pathologique qui peut parfois survenir lors du décès, voire bien après, avec des risques de souffrance psychique extrême pouvant aller jusqu'au suicide.

Cette prise en charge est difficile, prenant en compte la personne dans sa globalité, alors que cet être est en pleine restructuration physique psychique spirituelle et sociale.

L'Homme est une entité complexe où l'esprit et le corps fonctionnent à la fois chacun pour son propre compte mais aussi ensemble et en interaction avec l'environnement.

L'interdisciplinarité est alors une nécessité pour ne délaissier aucune dimension du patient.

La prise en charge au domicile est fondamentale. En effet, l'Observatoire nationale de la Fin de Vie a rendu en Mars 2013 son rapport intitulé « Vivre la fin de vie chez soi » (13)

. Ils ont réalisé une enquête entre Mai et Juillet 2012 auprès de professionnels de santé de terrain et d'aidants de trois régions (Ile de France, Bretagne et Languedoc-Roussillon) et se sont appuyés sur des données statistiques existantes. Il ressort que si 80% de la population étudiée souhaite mourir à domicile, seul 25,5% y parviennent. Or Dans le mois précédant le décès, 44,2% des patients vivent à domicile et 30,2% à l'hôpital. Ce taux d'hospitalisation double dans les 28 jours précédant le décès avec une accélération la veille.

Cette différence entre le désir de la population et la réalité peut s'expliquer notamment par les difficultés de retour à domicile qui renvoient à une insuffisance d'articulation entre les équipes de soins de la ville et de l'hôpital. Nous pouvons penser que si les échanges entre professionnels de santé hospitaliers et de proximité étaient plus étroits, ils favoriseraient le retour et le maintien à domicile et l'anticipation des situations difficiles. D'où la place centrale majeure qu'occupe le médecin de famille. Il connaît le patient, son domicile, son entourage, et est le plus à-même de s'occuper de lui, à condition qu'il puisse, si besoin, travailler en collaboration avec les spécialistes hospitaliers, notamment dans les douleurs réfractaires. Il a un rôle de soignant mais aussi de coordination des soins pour servir le patient au mieux, pouvant s'aider de structures de soins palliatifs (HAD, Réseaux, SSIAD...).

Quand la situation d'un malade en soins palliatifs devient très complexe, nous avons la possibilité au CHU de Rouen depuis Avril 2008 d'hospitaliser les patients à l'Unité Régionale de Soins Palliatifs (URSP), unité spécialisée dans ces prises en charges. Cette unité pluridisciplinaire est constituée de soignants d'horizons divers. L'accent y est mis sur la prise en charge de la souffrance globale du patient et de son entourage. Cette hospitalisation a alors pour but d'équilibrer la santé du patient et permettre, grâce aux liens entre la ville et l'hôpital et avec les réseaux de soins palliatifs, un retour au domicile le plus précocement et dans les meilleures conditions possibles, sauf si le souhait du patient est de mourir à l'hôpital.

Il existe certaines situations difficiles comme pour des patients atteints de douleurs réfractaires, c'est à dire résistantes à un traitement antalgique bien conduit, souvent intégrées dans une douleur totale. Lorsque les opioïdes associés aux co-antalgiques ne suffisent plus ou sont mal tolérés, la kétamine peut être utilisée, permettant d'obtenir une aide à un soulagement stable. Une meilleure connaissance à l'heure actuelle devrait rendre possible un retour à domicile avec ce produit, ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle.

L'AFSSAPS a édité en 2010 un guide d'utilisation des antalgiques en soins palliatifs qui traite notamment de la kétamine (34).

Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'utilisation de cette molécule afin d'optimiser son usage par rapport aux recommandations de l'AFSSAPS et aux diverses données de la littérature.

Nous avons également été marqués par l'histoire d'une patiente hospitalisée à l'URSP pour prise en charge d'une douleur totale intense. Elle se manifestait par des douleurs physiques rebelles aux différents traitements antalgiques mis en place, et par une souffrance psychique et spirituelle avec angoisse de mort majeure et une agitation très intense. Nous avons été amenés à lui prescrire de la kétamine en association au traitement morphinique. Les angoisses de mort après avoir régressé dans un premier temps sont réapparues démultipliées, avec une résurgence des traumatismes anciens, mal soulagées par les traitements psychotropes.

Devant cette progression des angoisses de mort parallèle à la progression des douleurs physiques, il nous a paru intéressant à travers cette étude d'examiner l'impact des différents effets de la kétamine, décrits dans la littérature psychiatrique et anesthésique, chez ces patients en fin de vie, fréquemment confrontés à l'idée de leur mort prochaine, à un cheminement spirituel, et potentiellement à la résurgence de traumatismes anciens.

Nous avons choisi de réaliser une enquête rétrospective. Nous avons étudié les dossiers des patients ayant bénéficié d'un traitement par kétamine à l'Unité Régionale de Soins Palliatifs (URSP) du CHU de Rouen depuis son ouverture en avril 2008 jusqu'au 01/07/2011. Nous y avons étudié les modalités de prescription de la kétamine et son impact sur le patient dans toutes les dimensions de la douleur totale.

Cette étude a pour objectif de nous aider à dégager des indications plus larges que la simple douleur physique rebelle, des modalités d'utilisation plus adaptées à chaque composante de la douleur totale, d'étudier un impact possible sur le cheminement psychique du patient, et surtout d'en discuter une extension de son usage notamment à domicile.

Cette étude verra ses résultats complétés par le PHRC qui est en cours et qui va dans le sens d'une utilisation plus précoce et plus large de la KETAMINE, toujours au service du confort du patient.

# I. Les soins palliatifs

## 1 Généralités

### a) Définition

Plusieurs définitions ont été proposées au fil du temps .La dernière, admise par la plupart, a été donnée par l’OMS en 2002 (1):

« Les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d’une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance. [La souffrance du patient est] identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés.

« Les soins palliatifs procurent le soulagement de la douleur et des autres symptômes gênants.[Ils] soutiennent la vie et considèrent la mort comme un processus normal, n’entendent ni accélérer ni repousser la mort.[Ils] intègrent les aspects psychologiques et spirituels des soins aux patients.[Ils] proposent un système de soutien pour aider les patients à vivre aussi activement que possible jusqu’à la mort, offrent un système de soutien qui aide la famille à tenir pendant la maladie du patient et leur propre deuil. [Ils] utilisent une approche d’équipe pour répondre aux besoins des patients et de leurs familles en y incluant si nécessaire une assistance au deuil.[Ils] peuvent améliorer la qualité de vie et influencer peut-être aussi de manière positive l’évolution de la maladie. [Les soins palliatifs] sont applicables tôt dans le décours de la maladie, en association avec d’autres traitements pouvant prolonger la vie, comme la chimiothérapie et la radiothérapie. [Ils] incluent les investigations qui sont requises afin de mieux comprendre les complications cliniques gênantes et de manière à pouvoir les prendre en charge ».

Les différentes définitions des soins palliatifs reprennent les idées de prise en charge globale du patient et de son entourage, grâce à des soins actifs, et de nécessité d’interdisciplinarité entre les différents acteurs.

La notion de malade en tant que personne dans toutes ses dimensions (physique, psychologique, sociale, spirituelle) est très présente .Il est au centre de toutes les attentions mais est également acteur de sa propre vie.

L’accompagnement du patient, de son entourage et de ses soignants est prépondérant.

La mort y est considérée comme un processus naturel et non comme un échec.

Le but premier des soins palliatifs est de préserver la meilleure qualité de vie et d'autonomie possible pour le patient et ses proches le plus précocement possible jusqu'au décès, et dans l'accompagnement du deuil..

On note également la notion de continuité des soins entre la ville et l'hôpital mais aussi entre les différents acteurs d'un même lieu.

Les soins palliatifs ont pour mission de diffuser la culture palliative aux différents acteurs de soin et la sensibilisation du grand publique.

#### b) Historique (4).

Il existait déjà au Moyen-âge les soins aux indigents et aux incurables pris en charge dans les « hôtels-dieu », les « Confréries de la bonne mort ». Ceux-ci étaient organisés par des religieux. Ils consistaient en une prise en charge sociale et spirituelle, mais n'avait pas de réelle approche médicale.

En 1842 Jeanne GARNIER crée à Lyon une véritable association pour accueillir les malades incurables en fin de vie : « les dames-du-calvaire ». Le mot « hospice » prend alors tout son sens. Cette association permet la construction en 1874 d'un hospice dans le 15ème arrondissement de Paris. Cet établissement deviendra plus tard la « maison Jeanne GARNIER » qui est aujourd'hui la plus grande unité de Soins Palliatifs française (180 lits).

En 1878 apparait la Congrégation des sœurs de Charité. Elle ouvre alors à Dublin un hospice ayant pour but l'hébergement, l'accompagnement et les soins des personnes en fin de vie. Elle ouvre également d'autres hospices dédiés aux malades en fin de vie, notamment à Londres en 1905 : l'hospice St Joseph où Cécily SANDERS développe des soins véritablement adaptés aux « personnes que la médecine ne pouvait plus guérir ». Elle y organise également des travaux de recherche sur les morphiniques et sur le concept de « douleur totale ». En 1967, elle ouvre à Londres le premier hospice bénéficiant d'une équipe soignante professionnelle formée : le Saint Christopher Hospital.

En 1975, le Dr BALFOUR MOUNT, élève de Cécily SAUNDERS, crée au Canada le terme d' « unité de soins palliatifs » afin de remplacer le mot « hospice » et sa connotation religieuse. C'est également le début du développement du « mouvement des hospices et des soins palliatifs » aux USA et en Europe.

En France, apparait dans les années 1970 une « réflexion palliative » inspirée des pays anglo-saxons, autour d'une prise en charge globale du patient. Il y a d'abord la création de consultations en 1978 avec le Dr Michelle



SALAMAGNE puis d'associations de bénévoles accompagnants les malades (TALAMALAN en 1983). Le concept s'étend alors à la société et en 1984 est créée le premier « comité d'éthique », groupe pluridisciplinaire de réflexion sur la fonction médicale et sur l'accompagnement. Ce comité permet alors la commission interministérielle autour de Geneviève LAROQUE, inspectrice générale des affaires sociales, qui aboutit en 1986 à la circulaire LAROQUE qui officialise la notion de « soins palliatifs et d'accompagnement ». La première unité de soins palliatifs est alors créée en 1987 à Paris, et la Société Française de Soins Palliatifs en 1989. En 1991 la loi hospitalière inscrit les soins palliatifs au rang de service public hospitalier. La loi du 9 juin 1999, reconnaissant un droit pour tous à l'accès aux soins palliatifs, inaugure un ensemble de lois, de circulaires et de recommandations encadrant la fin de vie.

### c) Cadre législatif

Circulaire du 26 août 1986 ou circulaire LAROQUE (5) : « Circulaire relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale » rédigée par le ministère des affaires sociales et de l'emploi. Elle s'adresse aux préfets et aux directions régionales et départementales des affaires sanitaires et sociales. Elle leur définit ce que sont les soins d'accompagnement du mourant qu'elle nomme aussi soins palliatifs.

Elle insiste sur la nécessité d'une prise en charge globale du patient et de son entourage, à la fois physique et psychologique. Elle insiste également sur la nécessité d'une prise en charge au domicile dès que cela est possible en organisant au mieux le domicile, les relations ville-hôpital et la formation des intervenants au domicile.

Elle prévoit également l'organisation des soins palliatifs en institution avec une formation et un soutien des équipes soignantes, voir si nécessaire la création d'unités spécialisées de soins palliatifs appelées « USP ». Elle précise que ces USP peuvent être soit fractionnées dans chaque service où le taux de mortalité est élevé (les « lits identifiés »), soit regroupées géographiquement dans un seul service. Elles sont dirigées par un médecin et comprennent des médecins, y compris réanimateur et/ou psychiatre, de infirmiers, des aides soignants, des psychologues, des kinésithérapeutes et des assistants de service social, et voit l'intervention de diététiciens, de pharmaciens, de ministres de culte, et de bénévoles.

Elle insiste sur la nécessité de réunions régulières pour définir un projet de soins commun autour du patient et de sa famille et sur la présence d'un plateau technique suffisant pour que le patient ait accès à tout traitement nécessaire. Elle précise également l'organisation structurelle du service avec la nécessité de chambres individuelles et de salles réservées à l'accueil des familles, une ouverture téléphonique vers l'extérieur. Elle définit en plus de la fonction de soin, une fonction de formation des autres soignants et futurs soignants pour l'équipe des USP. Elle insiste sur la nécessité d'une reconnaissance et d'une prise en charge particulière de la situation de fin de vie chez l'enfant qui ne doit pas être accueilli dans les USP mais dans les services pédiatriques ou à domicile, lieux plus sécurisants d'après elle. Enfin elle préconise l'emploi des moyens financiers nécessaires à l'application de cette circulaire.

Loi du 9 juin 1999 (6) ou « loi [...] visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs » : définit les soins palliatifs comme des « soins actifs et continus pratiqués par une équipe pluridisciplinaire, en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage ». Elle notifie le droit du patient à s'opposer aux différents examens et aux traitements proposés. Le schéma d'organisation sanitaire régionale doit fixer les objectifs, et déterminer les moyens nécessaires à leur réalisation, d'une organisation optimale des soins palliatifs. Les établissements de santé publics et privés participant au service public hospitalier ont l'obligation d'organiser la délivrance des soins palliatifs intra et extra hospitalière : dans le projet d'établissement des structures publiques, et dans le contrat d'objectifs et de moyens des établissements privés. Elle donne la possibilité d'impliquer les professionnels de santé libéraux ou salariés de ville par des contrats portant sur les conditions d'exercice et de rémunération (contrat type établi par le conseil d'état et signé entre le praticien libéral et les organismes d'assurance maladie). La loi introduit également la notion de diffusion de la culture palliative avec l'obligation pour les établissements hospitaliers et universitaires d'assurer la formation initiale et continue des professionnels de santé, de favoriser la recherche dans le domaine des soins palliatifs, d'élaborer des méthodes d'évaluation des soins, des recommandations de bonnes pratiques et des références médicales professionnelles. Elle encadre aussi l'accompagnement des malades et de leurs proches en définissant le rôle et le statut des associations de bénévoles (obligation d'une charte au sein de chaque association précisant la nécessité de respect de la dignité, de l'intimité et des opinions du malade et l'interdiction

d'interférence dans les soins, établissement d'une convention type définie par décret en conseil d'état signée entre l'association et l'établissement). Elle crée également le « congé d'accompagnement d'une personne en fin de vie », congé sans solde d'une durée maximum de trois mois permettant à un salarié d'accompagner « un ascendant, un descendant ou une personne partageant le domicile faisant l'objet de soins palliatifs », sans préjudice sur les autres types de congés ni sur les avantages acquis avant. Enfin le Haut comité de la santé publique doit dresser un état des lieux de l'organisation des soins palliatifs en France.

Circulaire du 19 février 2002(7) : Deux ans après le vote de la loi du 9 juin 1999 et du premier plan triennal, il est noté une inégalité d'accès aux soins palliatifs selon les régions et les départements français. De plus la démarche palliative n'est pas assez développée de manière générale. Un deuxième plan quadriennal est alors décidé afin d'insister sur le respect du choix du patient quand aux conditions de sa fin de vie, l'adaptation de l'offre des soins palliatifs à la population locale et le développement des associations de bénévoles. Elle s'axe principalement sur le développement de réseaux de soins palliatifs qu'elle définit comme « une forme organisée d'actions collectives par des professionnels en réponse à un besoin de santé des individus ou des populations à un moment donné, sur un territoire donné ». Ces réseaux ont pour mission l'accompagnement des acteurs de soins de proximité au domicile, de favoriser le lien ville-hôpital, d'offrir le recours à des acteurs de soins difficilement disponibles au domicile (psychologue, assistantes sociales, ergothérapeutes..), de faciliter l'organisation de la permanence de soins, de diffuser la culture palliative. La circulaire préconise également le développement de lits d'hospitalisation à domicile(HAD) avec création de lits identifiés en soins palliatifs au sein de ces HAD, et la reconnaissance des équipes à domicile, constituées des professionnels de santé libéraux choisis par le patient. Pour l'amélioration de l'organisation des soins palliatifs en établissement de santé, cette circulaire préconise le développement au sein de chaque service, y compris de ceux dont la mortalité est peu importante, de la culture palliative avec la formation d'un référent soin palliatif, des projets de service en soins palliatifs, le soutien des soignants. Elle demande également de développer les structures existantes de lits identifiés, les USP et les équipes mobiles de soins palliatifs (EMPS). Elle demande aux ARH d'utiliser pour tout cela une partie non négligeable de la dotation régionalisée des dépenses hospitalières et de l'enveloppe de développement des réseaux villes-hôpital.

Le 12 novembre 2003 Recommandation du Comité des ministres aux Etats membres sur l'organisation des soins palliatifs (8). Le comité des ministres européens recommande aux états membres de renforcer le cadre législatif des soins palliatifs dans leur pays, de développer l'offre de soins palliatifs, d'encourager la création de réseaux, et de diffuser l'information à tous les acteurs de soins mais aussi à la population dans leur pays, le tout autour de recommandations favorisant une uniformité entre les différents pays de l'union européenne.

LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie ou Loi Leonetti (9). Elle introduit deux notions importantes : « l'obstination déraisonnable » et celle d'acceptation du « double effet ». On parle d'obstination déraisonnable lorsque les traitements dispensés à un malade en « phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable quelque en soit la cause » « apparaissent inutiles ou disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie ». Ils peuvent être « suspendus ou ne pas être entrepris » en sauvegardant la « dignité du mourant », c'est à dire après une information claire et compréhensible par le patient et surtout obtention de son consentement. Lorsque le patient est hors d'état d'exprimer son consentement, le médecin référent du patient doit suivre « la procédure collégiale définie par le code de déontologie médicale ». Celle-ci se fait en réunion pluridisciplinaire, en ayant pris soin de consulter l'avis de la personne de confiance désignée par le patient, ou à défaut sa famille ou son entourage, les directives anticipées si elles existent, et l'avis d'un médecin consultant sans lien hiérarchique avec le médecin référent.

Dans le cadre d'une douleur rebelle à tout traitement chez un patient en « phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable », « si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance [...] qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abrèger sa vie, il doit en informer le malade [...], la personne de confiance [...], la famille ou, à défaut, un des proches ». Accepter le double effet c'est dispenser un traitement visant à soulager le patient même s'il risque d'abrèger la vie, dans la mesure où le patient est en situation palliative avancée et qu'il n'existe pas d'autre traitement pouvant le soulager. Le médecin doit informer le patient et avoir son consentement.

Enfin, la loi insiste sur la possibilité qu'a le patient de décider de la limitation ou de l'arrêt de tout traitement après avoir reçu les informations nécessaires de la part du médecin référent concernant les conséquences de son choix.

Elle introduit aussi la notion de directives anticipées : toute personne majeure peut exprimer ses choix concernant les conditions de la fin de sa vie, la limitation ou l'arrêt des traitements, pour le cas où elle se trouve dans l'incapacité d'exprimer ses choix. Elles sont révocables et modifiables à tout moment, et sont valables trois ans avant l'état d'inconscience. Le médecin doit en tenir compte lors de toute prise de décision. Enfin la loi insiste sur l'organisation des soins palliatifs dans les établissements sociaux et médico-sociaux avec la nécessité de renforcer les lits identifiés et les référents palliatifs dans chaque service.

Circulaire du 25 mars 2008 (10): circulaire relative à l'organisation des soins palliatifs, écrite par le ministère de la santé aux préfets en vue de l'application de la loi LEONETTI. Elle réaffirme les missions de la démarche palliative. Elle définit une gradation de la prise en charge en fonction de la complexité (service hospitalier sans lit identifié, Lit Identifié de Soins Palliatif ou LISP, USP). Elle ouvre les missions des USP et des EMSP à l'extérieur du système hospitalier. Elle réaffirme le rôle essentiel de l'HAD dans l'organisation des soins palliatifs et de la fin de vie à domicile, et celui des réseaux dans l'organisation de l'offre de soin. Elle précise la nécessité de plan de formation pluriannuelle dans les établissements de soin, y compris les centres d'hébergement des personnes âgées dépendantes. Elle inscrit les soins palliatifs dans une « dynamique d'organisation territoriale négociée », avec un volet spécifique au sein des SROS (Schéma Régionaux d'Organisation Sanitaires). Elle notifie la création d'un référentiel d'organisation des soins avec des cibles en matière de personnels, d'équipement et précise le rôle des bénévoles d'accompagnement. Elle insiste sur la nécessité d'accélérer la mise en place des structures de soins palliatifs ; elle demande aux ARH d'identifier les besoins principalement pour la création de LISP dans les services de soins de suite et de réadaptation, et des équipes mobiles afin de préparer le budget.

Le 18 décembre 2012(11), le Pr Didier SICARD remet au Président de la République le rapport de la commission de réflexion sur la fin de vie. Ce rapport met l'accent sur les difficultés d'organisation de la fin de vie en France, en particulier à domicile, sur l'insuffisance de la formation spécifique en soins palliatifs des médecins et sur un lien trop distendu entre les approches curatives et palliatives. Le président de la République a alors décidé d'engager ses ministres de la Santé et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche à proposer des mesures visant à corriger ces difficultés à l'application de la loi Léonetti. De plus, avant de proposer au Parlement un projet de loi sur la fin de vie en France, il a également saisi le Comité consultatif national d'Éthique sur les trois questions suivantes :

1. « Comment et dans quelles conditions recueillir et appliquer des directives anticipées émises par une personne en pleine santé ou à l'annonce d'une maladie grave, concernant la fin de sa vie ? »
2. « Selon quelles modalités et conditions strictes permettre à un malade conscient et autonome, atteint d'une maladie grave et incurable, d'être accompagné et assisté dans sa volonté de mettre lui-même un terme à sa vie ? »
3. « Comment rendre plus dignes les derniers moments d'un patient dont les traitements ont été interrompus à la suite d'une décision prise à la demande de la personne ou de sa famille ou par les soignants ? »

Le 18 Mars 2013, l'Observatoire National de la Fin de Vie publie les résultats de son rapport : « Vivre la fin de sa vie chez soi » consacré à la fin de vie à domicile (13). Il constate que si 80% des patients interrogés souhaite mourir à domicile, seuls 25,5% y accède vraiment, pourcentage qui n'a pas changé depuis 1990. Il montre qu'un tiers des patients en fin de vie vivant à domicile 1 mois avant leur décès meurent à domicile. Le maintien à domicile même en fin de vie nécessite un entourage présent et solide. Il est donc nécessaire de lutter efficacement contre l'isolement social d'une part et l'épuisement des aidants d'autre part. En effet les aidants sont isolés à la fois par la complexité du système de soin et de prise en charge sociale, mais aussi par le manque de soutien. En effet, leur référent principal reste le médecin généraliste, appelé médecin traitant ou médecin de famille, qui est de moins en moins disponible. Ainsi, lorsque l'entourage aussi bien professionnel que personnel de patient s'épuise, il a recours à l'hospitalisation, souvent en urgence, par le service des urgences, entraînant une aggravation de la souffrance.

Une des questions posées par cet observatoire est la place du médecin généraliste dans le maintien à domicile lors de la fin de vie. Il remarque que la relation entre le patient, son entourage et le médecin généraliste est spécifique ; c'est une relation qui dure depuis de nombreuses années, empreinte d'émotions, de liens presque de « famille », d'une confiance réciproque et nécessaire. L'entourage des patients attend beaucoup de leur « médecin de famille » : à la fois un soutien sans faille, une disponibilité extraordinaire face à cette situation peu ordinaire qu'est la fin de vie, mais également une compétence inégalée, une prise en main de l'organisation complexe des soins diverses. Si le médecin généraliste ne répond pas à ces attentes, la déception est grande pour l'entourage et le lien et la confiance risquent de disparaître (changement de médecin traitant). De même, la société donne une place de « pivot » au médecin généraliste, lui donnant pour mission de centraliser toutes les données inhérentes au patient, d'organiser la place des différents acteurs de soins qui gravitent autour du patient.

Or la profession de médecin généraliste est en pleine mutation. La démographie médicale, aussi bien concernant l'âge des praticiens que la féminisation, les

nouvelles aspirations à une séparation plus importante entre leurs vies professionnelle et personnelle des « jeunes » médecins, l'accroissement de la charge de travail rendant plus difficile les rendez-vous de durée supérieure à quinze minutes et les visites au domicile, rendent compliquée la disponibilité de ces professionnels. La prise en charge de la fin de vie à domicile devient difficile pour le médecin généraliste isolé lorsqu' elle repose uniquement sur lui. L'Observatoire national de la Fin de Vie propose une plus grande utilisation des réseaux de soins palliatifs et des Hospitalisations A Domicile par le médecin généraliste afin de le décharger de certaines charges, notamment en terme d'organisation des soins, et de le soutenir par leur avis d'expert.

#### d) Interdisciplinarité

Si la pluridisciplinarité se caractérise par la « juxtaposition de disciplines qui conservent leur autonomie », l'interdisciplinarité représente les interactions entre ces disciplines, les connaissances de l'une modifiant les connaissances de l'autre tout en la respectant, dans le but commun de prise en charge globale du patient. C'est en effet une des bases fondamentales des soins palliatifs. Elle se fait en équipe, chaque membre ayant ses propres compétences complémentaires les uns des autres. Elle nécessite une communication avec des temps de réunion collégiale. Elle sous-entend un profond respect mutuel de chacun des membres, une envie de travailler ensemble et de servir au mieux le patient et son entourage. Le temps que peut prendre ces relations est un frein au développement de l'interdisciplinarité au domicile du patient (13).

## I.2 a) Les soins palliatifs à domicile

Le nombre de décès de personnes en soins palliatifs en milieu hospitalier contraste avec le désir de nombre de ces patients de finir leurs jours à domicile, entourés des leurs. Si les professionnels de proximité du patient (médecin traitant, infirmier libéral, kinésithérapeute, aides ménagères) ont toujours tenté de respecter le choix du patient, ils se sont souvent confrontés à différents problèmes matériels (soins plus lourds nécessitant plus de personnels ou de matériels) mais aussi à des situations complexes nécessitant des avis plus spécialisés pas toujours disponibles dans des délais raisonnables (délai de consultation de médecins spécialistes, des travailleurs sociaux...) . Ces situations de souffrance entraînent alors un risque de transfert aux urgences comme un dernier appel à l'aide de l'équipe soignante et de l'entourage, qui augmente la souffrance du patient.

Les différents gouvernements de ces dernières décennies ont ressenti ce problème et ont progressivement installé de nouvelles organisations. La circulaire du 19 Février 2002, en application du plan quadriennal 2002 décrit trois organisations au domicile : l'équipe à domicile, les réseaux de soins palliatifs et l'hospitalisation à domicile (ou HAD).

### *i. L'équipe à domicile*

Ce sont les professionnels libéraux de proximité choisis par le patient pour l'entourer dans la vie de tous les jours. Un des professionnels (le plus souvent le médecin traitant du patient) organise les interventions des autres membres de l'équipe et s'assure de la bonne communication entre tous. Cette équipe est principalement composée : le médecin traitant, l'infirmier libéral le pharmacien et l'entourage, autour desquels viennent se greffer en fonction des besoins du patient le kinésithérapeute libéral, l'orthophoniste, l'assistante sociale, l'aide ménagère. Parfois de façon épisodique peuvent apparaître dans l'équipe l'aide au portage de repas, le représentant du culte, les bénévoles d'accompagnement, les ambulanciers, le prestataire de service de location de matériel médical, le médecin conseil de la sécurité sociale, les secrétariats administratifs, le Samu puis les pompes funèbres. Si cette organisation existe depuis toujours de façon informelle mais spontanée, elle a été reconnue par la loi n° 99-477 du 9 juin 1999 (7) qui leur assure en théorie une rémunération particulière , en échange de la rédaction d'un « contrat » décrivant la place de chacun, ses objectifs , les modalités de concertation pluridisciplinaire, les modalités de transmission des



données médicales entre les membres de l'équipe, le respect des règles déontologiques. La loi précise que ces équipes peuvent avoir accès aux réseaux de soins palliatifs lorsque ceux-ci existent dans leur territoire de santé (7).

En réalité ces coordinations entre les différents acteurs de cette équipe sont bien difficiles et souvent rythmées par les rencontres fortuites ou organisées au domicile du patient à l'occasion d'un soin. De plus si la notion d'équipe sous entend une certaine cohésion dans la prise en charge, les difficultés de communication peuvent engendrer des incompréhensions dans la prise en charge et donc des réticences et des critiques devant le malade et son entourage, ce qui peut générer des angoisses et des hospitalisations en urgence (4).

De plus les difficultés avec les administrations sont fréquentes, très chronophages et non reconnues. Les médecins conseils sont peu formés aux soins palliatifs et il est difficile de faire rentrer des patients aux problématiques si complexes et si coûteuses dans des « cases » administratives.

Enfin, les relations entre l'équipe à domicile et l'équipe hospitalière, si elles changent de plus en plus, restent très difficiles. En effet dans l'inconscient collectif, l'hôpital est le « garant du savoir » et l'équipe à domicile le « prestataire ». Pour preuve nombre de retours à domicile sans l'avis de cette équipe sur la faisabilité de ce retour, ni même sans l'avertir.

## *ii. Les réseaux de soins palliatifs*

Le système de soins en réseaux est assez récent. L'idée se forme avec la prise de conscience de l'existence de maladies chroniques de plus en plus invalidantes et longues (cancers, SIDA...). Ces maladies, de plus en plus fréquentes dans la population, requièrent des prises en charge de plus en plus complexes, longues et multidisciplinaires. Le patient revient au centre du système de soin, avec pour les professionnels de santé le besoin de réunir autour de lui l'ensemble des ressources nécessaires à ses besoins médicaux mais aussi matériels, sociaux, psychologiques. Dans les années 1990, apparaissent les réseaux « ville-hôpital » mettant en lien les médecins de proximité avec les structures hospitalières permettant en théorie d'organiser des réunions multidisciplinaires autour d'un cas complexe pour élaborer un projet de soin. Ils permettent de faciliter les « passerelles » entre le domicile et l'hôpital pour que les patients puissent plus facilement être hospitalisés si besoin, retourner au domicile plus sereinement en pouvant bénéficier des professionnels de santé peu présents en ville (ergothérapeutes, assistantes sociales...etc). Malgré différentes

circulaires, leur mise en place sur le terrain est difficile car elle nécessite une adaptation permanente des différents acteurs avec une remise en question de leur fonctionnement propre face au fonctionnement des autres membres du réseau. Des comités régionaux des réseaux sont créés afin d'aider les « promoteurs » de réseaux à élaborer un fonctionnement qui puisse pérenniser dans le temps. Le financement de ces réseaux est passé d'abord en 1999 par la création de Fond d'aide à la qualité des soins de ville puis via la loi du 4 mars 2002 par la création d'enveloppes régionales dédiées aux réseaux de soin, qui sont réparties sur décision conjointe du directeur de l'agence régionale de la santé et des URCAM, en fonction des priorités pluriannuelles (14). Cette loi de 2002 donne également la définition des réseaux de santé : « les réseaux de santé ont pour objectif de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines population, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation à la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. »

Les réseaux de soins palliatifs, selon la SFAP, étaient 120 sur le territoire français en 2006, la plupart départementaux, (3 régionaux) (1). Selon la circulaire du 19 Février 2002, les réseaux de soins palliatifs sont composés d'une équipe de coordination, qui n'a pas de vocation de soin mais a pour mission de mobiliser et de mettre en relation les différentes ressources médico-sociales de soins palliatifs autour du patient, d'assurer un soutien, une expertise et une formation palliative aux soignants de proximité, et d'assurer l'organisation de la continuité de soin(7). En Haute Normandie il existe 7 réseaux (six en Seine Maritime et un seul dans l'Eure) (1).

### *iii. Hospitalisation à domicile (HAD)*

Elle concerne les patients atteints d'une pathologie grave et instable, en relais ou en substitution d'une hospitalisation dans un établissement de santé. Elle permet dans la théorie un maintien à domicile même lorsque la situation devient plus difficile à gérer de part la nécessité de soins plus fréquents ou de matériels plus lourds. Dans le cadre de soins palliatifs, l'HAD peut, comme tout service hospitalier, demander l'ouverture de lits identifiés afin de bénéficier de crédits et de formation de son personnel soignant. Elle doit maintenir, comme toute équipe à domicile, un lien avec les structures de soins palliatifs des

établissements de soins et peut bénéficier du soutien des équipes mobiles. Elle doit assurer un temps de soins suffisant, adapté à la situation du patient, et ce à tous les niveaux (infirmier, aide soignant). Elle se doit également de maintenir un lien entre les différents membres de son équipe mais également avec les intervenants extérieurs. En effet si l'HAD possède son propre personnel médical et paramédical, elle travaille en parallèle avec l'équipe de soin habituelle du patient (médecin traitant, infirmière libérale, kinésithérapeute, aide ménagère) et avec les aidants par un cahier de transmission laissé au domicile du patient. Elle ne peut être mise en place qu'avec l'accord du patient, de son entourage et du médecin responsable de l'HAD (7). Lors du début d'une prise en charge, les rôles de chacun sont définis dans un contrat. Le médecin de l'HAD a un rôle de coordination des équipes, le médecin traitant gardant le rôle de soin et de prescription. Cependant les traitements prescrits ne sont délivrés que par la pharmacie de l'HAD et donnés au patient par les infirmiers de l'HAD. On peut noter que ce système de soins ne couvre pas la totalité du territoire haut normand : selon le SROS III en 2011, il existait deux territoires non couverts : les bassins d'Aumale et de Gisors/Les Andelys. Il existait à cette époque, dix HAD représentant 17,7 places pour 100000 habitants. Neuf de ces dix HAD sont polyvalentes et une seule est spécialisée dans l'obstétrique. Il reste également plusieurs problèmes d'organisation à améliorer selon ce SROS, notamment l'accès qui est à ce jour uniquement hospitalier, les liens avec les SSIAD et avec les structures d'accueil des urgences etc... (15).

#### *iv. LES SSIAD (Services de Soins Infirmiers A Domicile)*

Ces organismes ont pour mission d'assurer des soins infirmiers et d'hygiène aux personnes dépendantes. Ils aident au maintien à domicile de ces patients fragiles, permettant parfois de retarder voire d'empêcher la mise en institution ou en l'hospitalisation des patients désirant rester à domicile. Ils sont réservés aux patients de plus de 60 ans dépendants et aux patients de moins de 60 ans souffrant d'un handicap ou d'une maladie chronique invalidante. Ils sont composés d'aides-soignants, d'aides médico-psychologiques et d'au moins un infirmier coordonnateur qui assure l'organisation des soins. Ils peuvent s'associer aux infirmiers libéraux. Ils sont répartis en « zone d'intervention » constituée d'une ou plusieurs communes. En Haute-Normandie, il en existait 68 en 2010 couvrant tout le territoire. Les frais sont couverts par l'assurance-maladie (16).

## I.2.b) Les soins palliatifs en établissement de soin

La circulaire du 19 Février 2002 précise la nécessité de développement des soins palliatifs dans les établissements de soins à la fois dans chaque établissement mais aussi au sein de chaque service. La circulaire du 25 mars 2008 ordonne une gradation dans la prise en charge : prise en charge des patients en situation palliative au sein de chaque service en formant le personnel médical et paramédical, création de lits identifiés au sein de chaque service, et création dans chaque région d'au moins une unité de soins palliatifs (ou USP). A chacune de ces étapes, une aide pluridisciplinaire spécialisée peut être apportée par les équipes mobiles (ou EMSP).

### *i. La formation des professionnels de santé.*

Les soins palliatifs sont devenus une discipline universitaire reconnue par des diplômes universitaire, interuniversitaire et une capacité. Cette discipline fait désormais partie intégrante de la formation des futurs praticiens et futurs infirmiers.

De plus la circulaire de 2002 (7) souligne la nécessité d'une organisation spécifique dans chaque service avec la formation d'un référent « soins palliatifs », organisation d'une formation interne au service, développement d'un projet de soins palliatifs, réflexions en équipe autour de l'accueil et du soutien de l'entourage mais aussi des soignants. Elle précise également la possibilité de recours aux équipes mobiles de soins palliatifs et aux autres spécialistes pour les aider dans la réalisation de ces objectifs, mais aussi aux bénévoles d'accompagnement.

### *ii. Les lits identifiés de soins palliatifs (7)*

Ce sont des places dédiées aux patients en soins palliatifs dans des services ayant une activité de soins palliatifs importante parmi leur activité habituelle. Ce sont des services de court ou moyen voire de long séjour. Cette reconnaissance permet l'obtention de crédits permettant de répondre au mieux à ces prises en charge comprenant des soins plus lourds que leurs soins habituels (plus de personnel nécessaire, soins et séjours plus longs donc moins rentables). En échange, ils doivent assurer l'accueil de leurs patients en situation palliative lors de situations urgentes ou programmées nécessitant une hospitalisation. Ces entrées doivent au mieux se faire directement du domicile voir des urgences si le patient est passé par cet intermédiaire. Ils se doivent également d'accueillir les

patients en situation palliative d'autres services hospitaliers, y compris les HAD, lors de situations complexes. Ces lits identifiés peuvent également servir de base aux EMSP. Les établissements ayant des LISP se doivent de mettre des chambres individuelles à la disposition de ces patients et de lits d'appoint pour les proches.

Selon le rapport du Dr Régis AUBRY (17), en 2010 on comptait 4800 LISP sur l'ensemble du territoire français, avec de fortes disparités entre les régions ( le taux varie de 4,6 pour 100000habitants en Franche-Comté à 17,6 en Limousin). Ils sont principalement concentrés (70%) en service de médecine, chirurgie ou obstétrique et sont encore peu nombreux dans les services de soins de suites et de réadaptation et dans les Unités d'hospitalisation de longue durée , mais sont de plus en plus nombreux dans les hôpitaux dits de proximité. En Haute-Normandie on comptait en 2010 140lits soit environ 8 pour 100000 habitants.

### *iii. Les unités de soins palliatifs (USP)*

Ce sont des services dont l'ensemble des lits est dédié à la prise en charge des situations complexes de soins palliatifs. Ils ont pour mission d'abord le soulagement des différents symptômes rebelles, mais aussi la prise en charge des différentes souffrances (psychique, sociale et spirituelle), le soutien à l'entourage du patient avec prévention du deuil pathologique avant et après le décès du patient, et la préparation au retour à domicile dès que cela est possible et demandé par la patient. Ils doivent pour cela bénéficier de locaux adaptés (chambres seules, accueil de l'entourage des patients...), de personnels suffisamment nombreux, formés (responsables médical et infirmier détenteurs du diplôme universitaire de soins palliatifs ou d'un équivalent) et volontaires. Selon la circulaire du 19février 2002 (7), ils doivent contenir entre 5 et 20 lits et doivent avoir des objectifs bien définis : mise en œuvre d'un projet de service, utilisation de dossiers pluridisciplinaires, organisation de réunions de synthèse pluridisciplinaires, élaboration de critères d'admission, existence de groupes de paroles réguliers animés par un superviseur, définition de procédures d'intervention des bénévoles d'accompagnement, procédure formalisée d'accueil des stagiaires.

Ils ont également un rôle important dans la diffusion de la culture palliative : organisation du diplôme universitaire et interuniversitaire de soins palliatifs, formations médicale et paramédicale continues, accueil et formation

des stagiaires...etc. Ils jouent également un rôle dans la recherche clinique, thérapeutique et éthique en soins palliatifs au niveau d'abord régional puis national (participation à l'Observatoire national de la fin de vie) (7).

En 2010, toutes les régions bénéficiaient d'au moins une USP, soit au total 107 USP et 1176 lits. Cependant, le nombre de lits est très différent selon les régions (2/3 des USP regroupées dans 5 régions) et les départements. Nombres de départements n'ont pas d'USP (comme le département de l'Eure) et nombre de régions n'ont pas assez de lits rapportés à la population générale et au nombre de décès. En Haute-Normandie on compte une seule USP située au sein du CHU de Rouen, créée en 2008, disposant désormais de 11 lits (17).

Cette unité, dénommée Unité Régionale de Soins Palliatifs (URSP), est le lieu même de notre étude. Elle s'est ouverte en Avril 2008 et n'a longtemps compté que 5 lits. Elle est composée d'un médecin responsable, d'internes et d'externes, d'infirmières et d'aides-soignantes en nombre plus important que dans un autre service de soin, d'un cadre de santé. Son équipe comporte également une psychologue à temps plein, une assistante sociale. Elle bénéficie de l'intervention de kinésithérapeutes, d'une sophrologue, de bénévoles d'accompagnement, de représentants des cultes différents, de musiciens, d'une esthéticienne, d'une coiffeuse. Elle comporte des réunions d'équipe pluridisciplinaires régulières.

#### *iv. Les équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP)*

« L'équipe mobile de soins palliatifs est une équipe interdisciplinaire et pluriprofessionnelle qui se déplace au lit du malade et/ou auprès des soignants, à la demande des professionnels de l'établissement de santé. »(7). Elles sont constituées d'au moins un médecin, un infirmier, un psychologue et parfois une assistante sociale, qui comme les membres des USP doivent être volontaires et titulaires d'une formation en soins palliatifs. Elles n'ont pas de vocation de soins auprès du malade, mais ont une mission de conseil, de soutien, d'avis d'expert auprès des équipes soignantes responsables du patient, mais aussi de son entourage. Elles se déplacent au lit du patient au sein même de la structure de soin mais également dans les EHPAD (établissements pour les personnes âgées dépendantes), sur demande de l'équipe soignante du patient. De par leur transversalité, elles sont un des acteurs principaux de la diffusion de la culture palliative et des différentes lois organisant la « démarche palliative »notamment

la loi de 2005. Elles agissent également sur les autres établissements de santé et au domicile de par leur lien avec les réseaux de soins palliatifs (7).

En 2010, il existait 353 EMSP en France assez bien réparties sur le territoire métropolitain. Cependant le territoire ultramarin est peu desservi (17). En Haute-Normandie, en 2011, on note selon le SROS III 6 EMSP, dont Un seul dans l'Eure. 2 EMSP ont une vocation mixte douleur et soins palliatifs (18).

v. *Les bénévoles* (4) (7)

Ce sont des hommes et des femmes de la vie civile idéalement âgés de 25 à 70 ans, sensibles à la souffrance d'autrui de par leur histoire. Ils sont recrutés par les associations sur la base du volontariat mais en respectant certains critères : ils doivent être prêts à s'engager car la constance et la régularité sont importantes pour garder la confiance du patient et de l'équipe, ils doivent savoir écouter l'autre et avoir une disponibilité et une ouverture d'esprit, ils doivent être capables d'humilité et de discrétion. Il est important d'éviter de recruter des personnes ayant subi un deuil récent, qui ont tendance à s'apitoyer ou au contraire qui sont certains de tout savoir ou qui veulent tout maîtriser. En effet leur rôle premier est de représenter un élément neutre qui permet au patient, à son entourage et à l'équipe soignante de se confier sans être jugé et sans participation émotionnelle ou professionnelle. Ils permettent au patient et à son entourage d'avoir une réflexion de par leur écoute attentive et de prendre ainsi certaines décisions, d'affiner leur questions, les aider à mettre leurs émotions en mots. Ils représentent la société auprès du patient qui de par sa maladie perd un peu ses liens sociaux (arrêt de travail, handicap, ...) et rétablissent ces liens sociaux. Ils permettent au patient et aux siens de raconter son histoire et d'être ainsi reconnu pour ce qu'il est et non pas pour sa maladie. Mais cela lui permet également de refaire le point sur sa maladie et d'ainsi mieux l'accepter. Les bénévoles permettent un rappel de l'humanité du patient, tant auprès de lui et de sa famille que de l'équipe soignante avec laquelle ils travaillent en partenariat mais aussi parfois en médiateur.

Le bénévole doit, pour pouvoir intervenir au domicile ou en établissement de soin, faire partie d'une association de bénévoles sous contrat avec l'établissement de soin ou avec un réseau de soins palliatifs. Ces contrats sont faits sur un modèle décidé par le préfet. Il existe des textes de loi qui encadrent leur activité depuis 1990, mais la loi du 9 Juin 1999 définit réellement le cadre d'intervention des bénévoles de soins palliatifs. Le bénévolat n'est plus de l'amateurisme.

Ainsi, chaque bénévole doit avoir une formation préalable lui apprenant l'écoute attentive bienveillante sans préjugés. Il apprend également à faire face à ses propres émotions, à ses limites personnelles. Cette formation se continue par la pratique avec un parrainage par un bénévole plus expérimenté mais aussi par l'organisation de groupes de paroles, de supervisons.



### **I.3 La Douleur totale**

La douleur est selon la définition de l'OMS(4) : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes »

En effet la douleur est un phénomène très complexe faisant interagir au niveau du système nerveux central des mécanismes neurologiques physiques (élaboration, relais et modulation de l'influx électrique à partir de stimuli extérieur) avec des mécanismes psychiques, émotionnels (intégration corticale transformant cet influx en message conscient avec des composantes sensori-discriminatives et émotionnelles) (19). Il existe également un lien physiologique central entre mémoire, douleur et émotion. La douleur peut être alors considérée comme une forme de langage inconscient permettant à la fois une réaction de défense physique (fonction d'alerte) et une expression de conflits psychoaffectifs plus ou moins anciens recherchant ainsi le concours de l'autre dans la résolution de ces conflits (20).

La plainte douloureuse est le moyen d'exprimer à l'autre sa souffrance à la fois physique et psychique, permettant également de nommer l'inexprimable et ainsi parfois d'apaiser l'angoisse. Elle permet également au patient d'être un acteur de sa maladie. Elle est donc le lien principal entre patient et soignant et doit donc être écoutée et analysée afin de rechercher d'autres souffrances qu'une simple douleur corporelle (21).

La maladie chronique est une rupture, une remise en cause de l'équilibre antérieur qui a construit le patient au fur et à mesure de ses années de vie. En effet si la douleur physique apparaît au premier plan, la maladie et les traitements entraînent également une altération de l'image corporelle, une rupture de la routine quotidienne, une vulnérabilité, parfois des humiliations, une exclusion de la vie sociale, une remise en question du sens de la vie, des peurs sur l'avenir proche et plus lointain, sur son propre devenir (4).

La douleur totale est un concept initié par Cécily SAUNDERS( permettant de prendre en compte toutes les composantes de la douleur : physique, psychique, sociale et spirituelle. Le patient est alors vu dans sa globalité, comme un être à part entière et non pas comme une succession de problématiques d'organes.

Certains auteurs (4) différencient douleur et souffrance. Ils gardent le mot douleur pour parler de ce qui est atteinte physique, et le mot souffrance globale pour parler de ce qui est du domaine de la répercussion de la maladie sur toutes les autres dimensions de la douleur.

## **I.4 Les différents types de douleur physique**

### **a) Douleur aiguë et douleur chronique**

La douleur aiguë se caractérise par une apparition brutale, une origine lésionnelle et une composante anxieuse. Elle a valeur d'alarme. Elle s'accompagne de réactions végétatives (tachycardie, hypersudation, nausées, vomissements...), musculaires et comportementales. Quand la lésion guérit, le système nociceptif revient à son état initial.

Son intensité est évaluée par des échelles standardisées comme l'Echelle Visuelle Analogique (EVA), l'Echelle Numérique (EN), l'Echelle Verbale Simple (EVS), des échelles comportementales lorsque la communication est difficile voire impossible (Echelle des mimiques chez les enfants, Algoplus ou Echelle de COMFORT chez la personne non communicante).

La douleur chronique se caractérise par une évolution de durée supérieure à 3 à 6 mois, et persiste après la guérison de la cause algogène (par des modifications structurelles du système nerveux central). La douleur conditionne alors la vie de l'individu qui devient lui-même douleur. Il existe alors des troubles persistants du sommeil, de l'appétit, et des répercussions sociales, professionnelles et familiales. La douleur devient une maladie à part entière. Son intensité peut également être évaluée par les échelles EVA, EN, EVS ; c'est alors la douleur de fond qui est évaluée. Pour les personnes non communicantes il existe l'échelle DOLOPLUS et l'ECPA. Cependant ces échelles n'évaluent que la composante physique de la douleur. Pour évaluer le retentissement de la douleur chronique sur la vie quotidienne il existe un questionnaire standardisé et reproductible : le Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ) et sa version française le Questionnaire Douleur de Saint Antoine (QDSA) (19)(21).

### **b) La douleur nociceptive ou par excès de nociception.**

La douleur est liée à une hyperstimulation des récepteurs périphériques par une lésion de type traumatisme, ischémie, inflammation, distension viscérale... Le fonctionnement du système nerveux est normal (21). Les symptômes sont spécifiques de la lésion causale, et leur intensité est proportionnelle à son importance (22).

On note habituellement une bonne réponse aux antalgiques des 3 paliers de l'OMS (paracétamol, AINS et anti-inflammatoires stéroïdiens, néfopam, opioïdes faibles et opioïdes forts notamment morphiniques), au traitement de la lésion causale et aux coantalgiques (antispasmodiques, myorelaxants...). De plus

la prise en charge précoce de ces douleurs laisse espérer une régression voir une disparition des symptômes douloureux (22).

c) La douleur neuropathique ou neurogène ou de désafférentation. (19) (21)(22).

La douleur est liée à une lésion nerveuse périphérique ou centrale de type compression, post amputation (membre fantôme), infection, accident vasculaire cérébral, envahissement cérébral, iatrogène (chimique ou radiothérapie), diabétique, paranéoplasiques, etc. Il y a alors atteinte ou dysfonction du système nerveux. Les symptômes apparaissent de façon retardée par rapport à la cause. Ils sont stéréotypés et se distinguent en deux catégories : les symptômes paroxystiques (décharges électriques, dysesthésies, froid douloureux..) et chroniques (brûlures, allodynie, hyperesthésie, hypoesthésie..). Ils ont une topographie systématisée en fonction du nerf ou du groupe de nerfs atteints. Leur intensité est évaluée par les différentes échelles déjà citées. Mais pour définir s'il s'agit bien d'une douleur neuropathique, nous pouvons utiliser l'échelle DN4 qui définit le caractère neuropathique de la douleur pour un score supérieur à 4.

Ils répondent assez mal aux antalgiques des trois paliers de l'OMS (hormis le tramadol et l'oxycodone qui ont une certaine efficacité).

Les symptômes paroxystiques sont sensibles aux antiépileptiques, les symptômes chroniques aux antidépresseurs. On note également une efficacité des traitements locaux (électrostimulation par TENS, anesthésiques locaux en gel crème ou emplâtre, AINS locaux, physiothérapie, blocs sympathiques...). Cependant, l'efficacité des traitements généraux est retardée et on assiste à un passage fréquent à la chronicité. Ces douleurs sont habituellement rebelles

#### d) La douleur mixte

La douleur est alors une intrication des composantes nociceptives et neuropathiques. Elle est fréquemment rencontrée en pathologie cancéreuse (extension tumorale entraînant des symptômes nociceptifs et neuropathiques par envahissement des nerfs ou iatrogène.).

Son traitement repose sur l'association des antalgiques des 3 paliers de l'OMS, coantalgiques, spécifiques des douleurs neuropathiques et de l'atteinte causale. Cependant on note un passage fréquent à la chronicité (24).

#### e) La douleur par dysfonctionnement du système sympathique

On regroupe dans cette classe les syndromes douloureux régionaux complexes (algoneurodystrophie..). Elle associe des symptômes de douleur mixte avec des troubles du système nerveux sympathique (troubles sudoraux, vasomoteurs et trophiques) (24).

#### f) La douleur sine materia

Son mécanisme est mal connu (fibromyalgie, douleurs myofasciales.). Son traitement est très difficile et nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Elle appartient aux douleurs chroniques (19).

#### e) La douleur rebelle

La douleur est dite rebelle lorsqu'elle est insuffisamment soulagée malgré l'utilisation de différents antalgiques. Ce qualificatif est plus souvent utilisé pour les douleurs chroniques que pour les douleurs aiguës.

#### f) Syndrome d'hyperalgésie secondaire

On parle d'hyperalgésie secondaire lorsque l'intensité douloureuse s'intensifie avec l'augmentation des doses d'opioïdes, entraînant l'apparition d'effets secondaires importants. Elle est liée à la nature des opioïdes qui sont des molécules agonistes et antagonistes des récepteurs morphiniques. En effet, ils activent les récepteurs mu qui provoquent une activation des fibres inhibitrices du système nerveux central, et par la libération de protéines kinases une activation des récepteurs NMDA, qui activent les fibres excitatrices du système

nerveux central pourvoyeuses de douleurs. C'est l'équilibre entre ces deux effets qui entraîne une analgésie. L'hyperalgésie apparaît quand l'effet activateur du système nerveux prend le dessus. Cette hyperalgésie est dose dépendante (25). Elle peut être traitée par soit l'introduction de coantalgiques, notamment les inhibiteurs des récepteurs NMDA, afin de diminuer les doses d'opioïdes, soit de réaliser une rotation d'opioïdes.

La tolérance aux opioïdes se définit par la nécessité d'augmenter régulièrement les doses pour avoir un même effet antalgique.

## 1.5 La douleur psychique et ses traitements

L'annonce de l'arrêt des soins curatifs marque la fin des espoirs de guérison, et donc confronte le patient à sa propre finitude. Ce changement de stade entraîne une douleur psychique majorée par les différentes pertes accompagnant la maladie.

Cette douleur psychique se traduit différemment selon les patients, leur vécu, leur culture, leurs antécédents psychiatriques...etc. Elle revêt des symptômes anxiodépressifs d'intensité variable. Or il est souvent difficile de distinguer une tristesse de l'humeur réactionnelle au changement de stade, que l'on pourrait considérer comme « naturelle », et une souffrance psychique intense. En effet les symptômes sont semblables (anxiété, tristesse, pleurs, repli sur soi, perte des envies... etc). Selon M.REICH (55) dans sa revue de la littérature concernant la dépression en oncologie, il faut s'attarder sur la chronicité et l'intensité des symptômes : Une durée de plus de quinze jours, des répercussions sur la vie quotidienne peuvent être les signes d'une dépression caractérisée. Il note aussi dans la littérature certains symptômes spécifiques de la sévérité de l'épisode dépressif: apparence triste, non participation aux soins, absence de sourire, absence de réaction aux bonnes nouvelles, sentiment d'impuissance...etc.

La souffrance psychique a non seulement des répercussions sur la qualité de la vie, mais également sur la majoration des symptômes physiques qui deviennent alors difficilement contrôlables avec les antalgiques classiques. De plus elle peut être si difficilement supportable qu'elle peut aboutir à une demande de mort voire à un suicide. Il existe également une corrélation significative entre la présence de symptômes dépressifs et le risque de décès.

Dans cette même revue de la littérature, M.REICHE insiste sur la nécessité du dépistage pour une prise en charge plus précoce de la dépression, notamment par des questions simples sur son état moral, mais aussi par l'échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). (55)

La prise en charge comporte un versant psychothérapeutique et médicamenteux. Le soutien du patient se fait naturellement par l'ensemble des soignants au quotidien par l'écoute active, la présence, le toucher, la façon dont les soins sont réalisés. La psychothérapie réalisée par le psychologue et/ou le psychiatre est réalisée selon différentes méthodes (thérapies cognitivo-comportementales, psychanalytiques..). Le but est d'amener le patient dans sa

prise de conscience, de légitimer ses craintes et ses émotions, de se déculpabiliser face à son entourage. (31)

L'anxiété est mal supportée pouvant même être à l'origine d'une demande de mort. Contrairement à la peur dont l'origine est connue, l'angoisse est une sensation inexplicée, non contrôlée parfois non consciente. L'angoisse de mort particulière en fin de vie est source d'une grande souffrance, d'une majoration des symptômes physiques et d'une agitation intense. Elle est particulièrement difficile à vivre pour le patient mais aussi pour son entourage. L'ANAES, dans son guide de 2002, préconise une prise en charge par l'écoute, les techniques corporelles (massages, relaxation) voir les traitements anxiolytiques (benzodiazépines notamment) (31). Lorsque l'angoisse en fin de vie est trop forte pour être supportable par le patient, l'équipe soignante peut alors avoir recours à la sédation.

La dépression est prise en charge, en plus de la psychothérapie de soutien, par des antidépresseurs. Certains antidépresseurs sont également utilisés pour lutter contre les douleurs neuropathiques, ayant alors une double efficacité.

La souffrance psychique peut également être à l'origine d'une agitation, d'un syndrome confusionnel. Là encore l'écoute active, la relaxation par différentes techniques, la mise en place d'un environnement calme, rassurant, voir l'utilisation de benzodiazépines à courte demi-vie par voie parentérale si nécessaire (midazolam) ou des neuroleptiques (halopéridol, risperdone) en cas d'hallucinations ou de vrais troubles psychotiques. Une étiologie autre doit être recherchée (fécalome, rétention urinaire, infection, fièvre, hypercalcémie...etc). Le but est de calmer le patient en préservant le plus possible sa vigilance et son autonomie de pensée (31).

Les troubles du sommeil peuvent être un symptôme de la souffrance psychique mais aussi de la maladie. Ils peuvent entretenir l'angoisse, l'asthénie, et la souffrance psychique. Ils ne sont pas toujours exprimés par le patient et sont donc à rechercher par les soignants afin d'améliorer la qualité de vie. Ils sont pris en charge d'abord par les règles simples d'hygiène du sommeil (éviter les stimulants, maintenir un endroit calme et serein, respecter les rites habituels du coucher, les cycles du sommeil...), par les techniques de relaxation, puis en cas d'échec par des traitements adaptés au trouble du sommeil présent (benzodiazépines en cas d'anxiété, hypnotiques en cas d'insomnie



d'endormissement, antidépresseurs sédatifs en cas de symptômes dépressifs associés, neuroleptique sédatif en cas d'insomnie rebelle) (31).

## **I.6 La douleur spirituelle**

D'après le dictionnaire Hachette, spirituel est un « adjectif qui définit ce qui a rapport à la vie de l'âme » (26).

La spiritualité est caractérisée par la recherche personnelle du sens de la vie, de la mort, de la souffrance, de la maladie (27). A noter qu'elle est souvent confondue avec la religion. Or la religion est « un ensemble de croyances ou de dogmes et de pratiques culturelles qui constituent les rapports de l'homme avec la puissance divine ou les puissances surnaturelles » (26). La religion fournit à ses fidèles des moyens pour exprimer leur spiritualité (27).

La fin de vie est un moment particulier où se présentent une remise en question du sens de la vie, un deuil de ce que l'on a été et de ce que l'on ne sera jamais. C'est la « dernière crise existentielle » (28). Le patient cherche à ce moment à relier les différents moments de son existence, afin de donner un sens à ce qu'il a été, à ce qu'il a fait. La survenue de la maladie peut être ressentie comme une « punition » de forces supérieures face à une « faute » commise. Le patient peut alors ressentir de la culpabilité. La recherche de l'origine de cette « faute » devient importante pour se pardonner et ainsi se libérer de ce sentiment de culpabilité. Le patient ressent le besoin de se pardonner mais aussi de se faire pardonner de l'autre, des autres et de pardonner à autrui dans une recherche de réconciliation avec lui-même, avec ses proches et avec la société. La maladie grave, mortelle, est également la représentation de la finitude humaine. Le patient recherche alors un moyen de continuer à vivre après sa mort à travers sa descendance, un message, une œuvre qu'il transmet de son vivant. La proximité de la mort transforme également le rapport au temps : le temps futur est limité, ce qui entraîne une frustration, une importance plus grande au temps présent, et un besoin de revivre son temps passé (4).

La douleur spirituelle est difficile à évaluer de par son caractère très subjectif. En effet, elle est encore plus que la douleur physique ou psychique, dépendante de l'histoire et du ressenti du patient. De plus elle est difficilement exprimable, source d'angoisse auprès de nombreux patients. Ses symptômes s'apparentent à ceux de la dépression (perte du sens de sa vie, mauvaise estime de soi ...etc). Mais elle peut également se manifester par des symptômes physiques, comme une exacerbation de la douleur physique rendant celle-ci résistante aux traitements. Elle doit donc être envisagée chez tous les patients mais surtout lorsque certains symptômes physiques sont différents du tableau

clinique habituel, inexplicables, que les émotions sont hors de proportion par rapport aux pertes subies, et que la compliance est fluctuante(27). Pour diagnostiquer la souffrance spirituelle, il faut avant tout aller la chercher auprès du patient en le questionnant d'abord sur son histoire spirituelle :ses croyances, le sens qu'il donne à la vie en général, l'influence que ces croyances ont sur sa vie et sur sa maladie, s'il appartient à une communauté religieuse et s'il a besoin que l'équipe aborde cet aspect et surtout comment. On peut utiliser un questionnaire basé sur le FICA de Pulchalski (Foi, Importance, Communauté, Adresss in care (prise en compte médicale)). Cet état des lieux permet d'aborder de façon adéquate les questions spirituelles du patient (27).

Son traitement nécessite un respect des croyances du patient et savoir mettre de côté ses propres croyances et convictions. L'écoute et la communication, aussi bien verbale que non verbale, sont primordiales. Il faut également être prêt à ne pas avoir de réponse aux questions du patient mais l'aider à effectuer son cheminement. Cependant l'équipe médicale peut diminuer la souffrance spirituelle en maîtrisant la douleur physique, en apportant un soutien, en encourageant le patient à faire un bilan de vie pour en dégager le sens, dialoguer sur les questions de culpabilité, de remords de pardon, élaborer avec lui des projets réalisables à court terme , faciliter la pratique religieuse, l'accès à la méditation, aux arts... Le LETS GO de Storey et Knight (lâcher prise) :Listening (écouter), Encouraging (encourager la quête du sens), Telling (exprimer la souffrance et la perte), Générating ( faciliter l'espoir s'il est possible), Owning (reconnaître ses limites)(27). La structure des soins palliatifs permet un lieu d'écoute, de parole et de collaboration entre les différents acteurs du soin (médecins, infirmiers, aide soignants, bénévoles, religieux ...etc) et le patient et son entourage (28).

## I.7 La douleur sociale

La situation sociale d'un patient en situation de soin palliatif est dans la plupart des cas complètement transformée. Or l'être humain se structure par ses relations à l'autre. Il s'inscrit dans une société, une culture avec un rôle professionnel, familial, social. La société lui reconnaît des droits, des obligations (4).

La situation professionnelle est d'abord mise entre parenthèses par les différents examens nécessaires au diagnostic et à la surveillance, par les traitements curatifs avec le temps qu'ils prennent et leurs effets secondaires. Elle est fréquemment freinée voire arrêtée par la situation de soins palliatifs où l'asthénie, la douleur et les autres symptômes rendent impossible le travail habituel. La mise en congé longue maladie ou en invalidité entraîne une disparition des liens socioprofessionnels avec un isolement et une possible raréfaction progressive des relations sociales qui contribuent habituellement à l'identité d'une personne. De plus parfois la maladie est accompagnée de séparations sentimentales qui aggravent l'isolement. Il y a alors un risque de perte d'identité et un sentiment d'inutilité (29).

De même, la maladie et les traitements rendent le patient de moins en moins autonome. Il a besoin d'une aide matérielle et humaine pour les actes de la vie quotidienne. Cette régression de l'autonomie entraîne une altération de l'image de soi avec une diminution de l'estime de soi et donc une souffrance.

Même si ses droits citoyens restent inchangés, la place que le patient tient dans la société n'est plus la même. Le patient acquiert le statut de « malade ». Il peut alors se sentir défini par sa maladie et non plus par sa nature d'être humain. Ne dit-on pas le malade et non pas l'homme malade ?

Le patient peut alors ressentir une situation d'inégalité, de dépendance, de perte de dignité. Ce qui peut engendrer une souffrance potentiellement source de demande d'euthanasie. De plus, il peut ressentir certaines peurs : peur de devenir une charge pour son entourage, peur de perdre son statut social, ses revenus, sa dignité, peur pour l'avenir de ses enfants et de son entourage (30).

Le traitement de cette douleur n'est pas médicamenteux. Il passe principalement par la prévention en considérant le patient comme un être humain à part entière, en le mettant au centre de ses soins. En effet lorsque l'entourage tente de mettre le patient à l'abri des soucis dits matériels pour le

préserver, il peut engendrer une sensation de mise à l'écart et donc une « douleur sociale ». Le concours également de l'assistante sociale est nécessaire pour non seulement pallier aux pertes de revenus et aux dépenses engendrées par la maladie, mais aussi pour aider aux aménagements de vie du patient et de son entourage. La présence du psychomotricien, du pharmacien et du médecin traitant est également importante pour le maintien au domicile.

Lorsque la douleur sociale est installée, il semble important d'instaurer un climat de confiance avec le patient et son entourage afin de favoriser un dialogue. Ce dialogue doit s'établir à la fois entre le patient et les soignants mais aussi entre le patient et son entourage (30).

Il semble nécessaire également de prendre en charge l'entourage du patient, et notamment son conjoint, en restant à leur écoute, en leur expliquant l'évolution probable de la maladie, de les rassurer en leur expliquant les différents traitements des différents symptômes de fin de vie, de décrire la mort qui a lieu le plus souvent de façon paisible avec des soins adaptés. Il est également important de ne pas tenir les enfants à l'écart, de les informer sur les traitements, les symptômes afin d'éviter l'installation de non dits qui peuvent altérer les liens familiaux. Il faut aussi les rassurer sur leur propre avenir, sur l'hérédité ou non de la maladie, sur leurs peurs de l'après. Il faut lorsque l'hospitalisation devient indispensable, créer un lieu d'accueil pour l'entourage afin de recréer la cellule familiale et sociale du patient (30).

La présence des bénévoles d'accompagnement en soins palliatifs peut être une aide précieuse comme nous l'avons vu plus haut. Ils représentent à la fois la reconnaissance du patient dans la société, la persistance du lien social malgré toutes ces transformations, mais aussi permettent de servir de médiateur entre le patient et son entourage (4).

## II LA KETAMINE

### II .1 DESCRIPTION

#### a. La molécule

C'est une molécule entièrement synthétique, dérivée de la phéncyclidine. C'est un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) La forme utilisée en France est un mélange racémique de deux isomères optiquement actifs ayant chacun des propriétés pharmacologiques différentes : la S(+)-kétamine et la R(-)-kétamine (2).

#### b. Sa pharmacocinétique (33)

La kétamine est très liposoluble et faiblement liée aux protéines plasmatiques. Elle est rapidement distribuée aux organes très vascularisés comme le cerveau puis redistribuée dans le tissu adipeux après une injection intraveineuse.

Elle a surtout un métabolisme hépatique avec une oxydation par le cytochrome P450 qui la transforme en un métabolite actif, 20% plus puissant au niveau analgésique : la norkétamine. Elle apparaît deux à trois minutes après l'administration intraveineuse et atteint un pic en trente minutes dans le sang. Elle est ensuite hydroxylée puis glucuroconjugée par le foie. Ces fonctions ne sont pas saturables et elle peut donc être utilisée en cas d'insuffisance hépatique modérée (34).

Elle est également métabolisée par l'intestin, le rein et le poumon mais dans une moindre mesure (2).

La clairance d'élimination est de 20ml/min /kg et dépend du débit sanguin hépatique. Sa demi-vie d'élimination (qui régit les phénomènes tardifs type hallucinations au réveil) est de deux à trois heures par voie parentérale mais de douze heures par voie orale. Son élimination se fait dans les urines sous forme métabolisée (90%) et inchangée (5%). On retrouve les 5% restant sous forme inchangée dans les selles.

La biodisponibilité varie en fonction des modes d'administration :

- la voie intra veineuse : 100%
- La voie intra musculaire : comme la voie sous- cutanée : 93%

- La voie orale : 10 à 20% dû à un premier passage hépatique important. Cependant la concentration en norkétamine est deux fois plus importante que par la voie parentérale.

Sa rapidité et sa durée d'action (qui régit l'effet anesthésique) varient également selon les voies d'administration :

- Par voie intra veineuse : son action débute en moins de trente secondes et dure cinq à dix minutes
- Par voie intra musculaire ou sous cutanée : son action débute en quinze minutes et dure trente à quarante minutes
- Par voie orale : son action débute en trente minutes et dure en moyenne huit heures.

La norkétamine a une demi-vie plus longue et donc une durée d'action plus prolongée que la kétamine, elle a également un important potentiel d'accumulation (34).

On observe une induction enzymatique après administration répétée de kétamine. Il existe un effet d'accoutumance qui peut entraîner une tachyphylaxie après deux injections si trop peu espacées dans le temps (34).

### c. Ses sites d'action

La kétamine rejoint rapidement ses sites d'action et a un grand volume de distribution.

C'est un inhibiteur sélectif, non compétitif des récepteurs NMDA qui sont des récepteurs du glutamate. Le glutamate est l'acide aminé le plus abondant du système nerveux central. Il participe aux phénomènes de mémorisation, de croissance neuronale, de plasticité synaptique, d'hyperalgésie, d'épilepsie, certaines maladies neurovégétatives (Sclérose Latérale Amyotrophique, maladie de Huntington, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson)

La kétamine diminue le temps et la fréquence d'ouverture du canal ionique du récepteur NMDA (3), sa liaison au récepteur nécessite que le canal soit déjà ouvert par la liaison d'un agoniste.

Le récepteur NMDA est un mode de récepteur particulier qui nécessite pour son activation la présence de l'acide aminé ligand (glutamate ou glycine ) et la dépolarisation de la membrane par l'entrée d'ions  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$  et la sortie d'ions  $H^+$  par le canal ionique. Il est principalement situé dans le système nerveux central, notamment dans les afférences primaires et la corne postérieure

de la moelle épinière où se situent une partie des systèmes de nociception (3), mais aussi dans le cervelet, l'hypocampe, le striatum et le thalamus.

La kétamine a donc une action sur le système nerveux central, notamment au niveau cortical et au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. Elle aurait selon certaines études sur son utilisation dans les douleurs chroniques une action également sur le système nerveux périphérique (terminaisons nerveuses cutanées) (40).



## II.2 Son histoire (2)

Dans les années 1950, les laboratoires PARKE-DAVIS découvrent la Phénylcyclidine (PCP) dans le cadre de recherche d'un anesthésique aux propriétés analgésiques. La PCP est un puissant anesthésique sans effet déprimeur respiratoire ni cardiovasculaire mais a un effet secondaire excitateur psychotique prédominant chez l'adulte jeune. Ses indications sont alors limitées à l'anesthésie de patients âgés fragiles, avec un intérêt dans l'anesthésie post opératoire, et en complément d'une anesthésie conventionnelle. La PCP est commercialisée dès 1960. Cependant, devant les mésusages (Angel Dust), les autorités américaines décident l'arrêt de commercialisation du produit.

Les recherches se tournent vers la N éthyl-phénylcyclohexamine hydrochloride (CI 400) anesthésique dérivé de la PCP développée afin d'en diminuer les effets secondaires. Les premiers essais humains, dans les années 1960, montrent une bonne sédation mais une hyper salivation chez tous les patients. Une utilisation en combinaison avec les barbituriques et les oxydes nitreux laissent un réveil avec des réactions psychiques. La CI 400 est alors abandonnée.

En 1962 Carlin STEVENS synthétise un autre dérivé du PCP : la kétamine toujours pour les laboratoires PARKES DAVIS. La molécule est brevetée en Belgique en 1963. Les premiers essais humains ont lieu en 1966 par Guenter CORSSSEN sur des prisonniers volontaires sains. La kétamine est alors jugée moins puissante avec des effets désirables et indésirables moins prolongés que la PCP. Il est conclu qu'elle permettrait une profonde analgésie avec une courte anesthésie, d'où un intérêt en anesthésie malgré les effets psychiques du réveil, atténués par les sédatifs. Les américains utilisent la kétamine pendant la guerre du Vietnam, puis la commercialisent en 1969 aux USA.

En France, les premières publications apparaissent en 1970, puis viennent les premiers essais cliniques français. Les effets analgésiques de la molécule poussent à poursuivre les études malgré ses effets secondaires. Pendant une dizaine d'années des recherches ont été effectuées sur le métabolisme de la kétamine, sa pharmacocinétique, ses isomères, la réponse endocrine au stress, ses indications cliniques spécifiques. Une mise au point en 1982 est faite dans la revue *Anesthesiology*.

Dans les années 1990, plusieurs études en anesthésie et en douleur chronique démontrent les effets analgésiques des doses infra-anesthésiques de

kétamine. Ces études permettent de mieux connaître les récepteurs N-méthyl-D-aspartate, leur rôle dans la physiopathologie de la douleur mais aussi dans la physiopathologie de la schizophrénie.

L'Autorisation de Mise sur le Marché en France pour la kétamine PANPHARMA a été délivrée le 26/01/1988 dans l'indication anesthésique (37) .

Depuis les années 1970, des recherches sont menées à propos de l'usage de la kétamine en psychiatrie.

En parallèle de ces travaux, un mésusage se développe dès la guerre du Vietnam et sur la côte est des USA. Il se renforce après la publication de deux ouvrages décrivant l'expérience personnelle des auteurs à la fin des années 1970. L'usage dérivé de la kétamine se développe en France de plus en plus entraînant son inscription sur la liste des stupéfiants en 1997.

## II.3 Ses indications

### a. En anesthésie

#### *i. Anesthésie pré hospitalière*

La kétamine, de par ses multiples voies d'abord possibles et son respect de la ventilation spontanée, est utilisée dans les situations inhabituelles et extrêmes : médicalisation d'un patient incarcéré, absence de voie d'abord vasculaire initiale, patient agité, patient brûlé, chez l'enfant, et aussi dans les situations de guerre ou dans les pays en voie de développement (faible coût et facilité d'administration).

Elle est également utilisée en adjuvant de la morphine pour la réalisation de gestes douloureux (réduction d'une fracture par exemple) ou dans d'autres situations nécessitant une analgésie vigile (2).

#### *ii. Chez le patient brûlé*

En utilisation préhospitalière, la kétamine est utile de par les nombreuses voies possibles (intra musculaire notamment).

La kétamine, peu hydrosoluble, est peu altérée par les modifications physiologiques survenant chez un patient brûlé. Cependant on peut voir le développement rapide d'une tolérance (dès la deuxième injection) entraînant la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir un même effet.

Lors des pansements, elle permet une narcose (sommeil induit par une substance pharmacologique) en ventilation spontanée et possède une puissance analgésique suffisante pour traiter les douleurs induites par les pansements. Seulement des effets psychodysléptiques, doses-dépendants, peuvent perturber la qualité du réveil. Ils peuvent être prévenus par une titration appropriée des doses et par une association à une perfusion de propofol. Lors d'excision-greffes hémorragiques la kétamine est également utilisée (2).

#### *iii. Chez l'enfant(2)*

En prémédication, la kétamine associée au midazolam possède un effet anxiolytique intéressant notamment en cas d'anxiété de séparation. Cette association permet également une diminution des effets indésirables de la kétamine (allongement de la durée de réveil, agitation), mais ne semble pas apporter un avantage clinique particulier par rapport aux benzodiazépines.

La kétamine est très utilisée en anesthésie pédiatrique de par ses propriétés sédatives, analgésiques, anesthésiques, de son respect de la ventilation spontanée et de ses différentes voies possibles. La kétamine est également utile pour les anesthésies de courte durée (imagerie, endoscopie cathétérisme cardiaque, chirurgie orl, chez enfant brûlé).

Elle est aussi compatible chez l'enfant atteint de maladie neuromusculaire (préserve la tonicité des muscles et des réflexes pharyngolaryngés).

La kétamine est aussi utilisée en anesthésie néonatale.

Comme chez l'adulte, la kétamine peut être utilisée en coantalgique de la morphine en périopératoire.

Chez l'enfant hospitalisé en réanimation, la kétamine est utilisée lors de la nécessité d'une sédation et/ou d'une analgésie, surtout en cas d'état de choc, et d'état de mal asthmatique.

#### *iv. Chez le patient insuffisant respiratoire*

Chez le patient asthmatique, la kétamine est utilisée dans un contexte de réanimation ou de bloc opératoire, mais aussi lors d'état de mal asthmatique. La kétamine est également utilisée lors de gestes pour lesquels une anesthésie générale n'est pas requise mais où une sédation-analgésie en ventilation spontanée est nécessaire.

### **b) Traitement antalgique**

#### *i. Analgésie post opératoire : en association aux morphiniques.*

La kétamine est ici utilisée pour son pouvoir potentialisateur de l'analgésie opioïde et pour diminuer l'hyperalgésie induite par ces morphiniques (20). Elle permet ainsi de diminuer les doses d'opioïdes et les effets secondaires notamment sur le plan respiratoire.

La kétamine est alors utilisée par voie intraveineuse, en SAP voire en PCA, et débutée juste après l'induction. Elle peut être poursuivie en postopératoire pendant quelques jours si la consommation en opioïdes est importante (21). Elle est parfois utilisée par voie périmédullaire. Plusieurs études n'ont montré aucun bénéfice à l'utilisation de la kétamine seule par voie périmédullaire. Cependant, utilisé comme coantalgique de la morphine périurale, on observe un effet analgésique identique pour des doses de morphine plus faibles et moins d'effets

indésirables, même si certains patients ont présentés des effets psychodysléptiques (2).

#### *ii. Douleur aigüe*

La kétamine est parfois utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques aigües.

#### *iii. Douleur chronique non cancéreuse (40 )*

Hocking en 2003 puis Bell en 2008 ont réalisé des revues de la littérature sur l'utilisation de la kétamine dans les douleurs chroniques non cancéreuses. Ils en concluent que la kétamine est un traitement efficace des douleurs chroniques neuropathiques, mais aussi des douleurs chroniques autres, rebelles aux antalgiques habituels (prophylaxie de la migraine, traitement antalgique des douleurs musculaires et des points « gachette » de la fibromyalgie, douleurs ischémiques, douleurs dentaires atypiques, douleurs ophtalmiques post herpétiques, douleurs de « membre fantôme »)

Les voies d'administrations sont également nombreuses. Les études font surtout état d'utilisation parentérale (intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire) parfois orale ou topique.

Ils concluent par la nécessité d'essais plus importants et sur de plus longue durée de surveillance et d'utilisation.

#### *iv. Utilisation en soins palliatifs*

La kétamine est utilisée comme coantalgique aux opioïdes, lorsqu'une douleur, d'origine cancéreuse le plus souvent, est rebelle : au traitement opioïde, à une rotation d'opioïdes, en association aux autres co-antalgiques. L'AFSSAPS précise en 2010 (34) « la kétamine peut être utilisée dans les douleurs réfractaires mixtes en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré » dans le contexte de stade palliatif. Elle précise également que la kétamine peut être utilisée pour des soins douloureux [...] après échec des thérapeutiques habituelles (opioïdes, MEOPA) et si une anesthésie générale dans un bloc opératoire ne peut être organisée. ».

Une enquête a été réalisée auprès de médecins d'unité de soins palliatifs en France en 2003. La kétamine est toujours utilisée dans la prise en charge de la douleur cancéreuse mixte rebelle, pour diminuer la douleur de fond (90%) et la fréquence des pics douloureux (76%). Elle est aussi utilisée pour diminuer les doses des autres analgésiques (62%). Il ressort également que la kétamine est

utilisée dans les douleurs non cancéreuses rebelles (douleurs ischémiques, post zostériennes, neuropathiques chroniques, douleurs liées au membre fantôme) chez des patients en situation palliative.

Une revue de la littérature en 2004 concernant l'utilisation de la kétamine en soins palliatifs a été réalisée par le Dr S.SALAS et son équipe (44). Il en ressort que les indications de la kétamine dans ce domaine ne sont pas vraiment formalisées. La plupart des articles sont des études de cas, il n'y a que peu d'études randomisées contre placebo et leur qualité méthodologique souvent insuffisante pour avoir un niveau de preuve correcte. Il conclut alors « qu'il n'existe pas de niveau de preuve suffisant dans la littérature pour pouvoir affirmer de façon formelle l'efficacité de la kétamine en soins palliatifs. » Cependant tous les articles trouvés concluent à une amélioration de l'analgésie par l'association opioïdes-kétamine dans le cadre de douleurs cancéreuses. La kétamine est alors utilisée en deuxième intention, après échec des autres traitements antalgiques habituels, en cas de phénomène de tolérance aux opioïdes, ou en cas d'hyperalgésie aux morphiniques.

L'équipe de F.BELL réalise une revue systématique de la littérature entre 1996 et 2000 qu'il complète en 2007 puis en 2012 (45) à la recherche d'études randomisées pour déterminer l'efficacité de la kétamine comme adjuvant aux opioïdes dans le traitement de la douleur cancéreuse. Ils n'en ont trouvé que quatre dont deux n'ayant pas été retenues de par leur qualité méthodologique insuffisante. Les deux études restantes, représentant trente patients de plus de 18 ans et utilisant des boli parentéraux, concluent que la kétamine entraîne une réduction des besoins morphiniques et réduit significativement l'intensité des douleurs cancéreuses réfractaires ayant une composante neuropathique, avec pour principaux effets indésirables des hallucinations doses-dépendantes, et un effet sédatif aux doses élevées.

La principale étude retenue est celle du Dr MERCADANTE et de son équipe en 2000 (46). C'est une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, cross-over contre placebo. Elle étudie l'efficacité de la kétamine chez des patients souffrant de douleurs cancéreuses non soulagées par les morphiniques. Cette étude inclut dix patients non soulagés par les morphiniques, n'ayant reçu aucun autre coantalgique, ayant un indice de Karnovsky supérieur ou égal à 50, et sans comorbidité rénale ou encéphalique. Ils reçoivent chacun une dose de kétamine 0,25mg/kg, une dose de 0,5mg/kg et du serum physiologique. Chaque dose est unique intraveineuse sur trente minutes et séparée de l'autre injection par deux jours, dans un ordre différent selon les groupes. L'évaluation des effets

indésirables, de l'EN, du MMSE et de la tension artérielle sont faits à avant l'injection, à trente minutes, soixante minutes, cent-vingt minutes et cent quatre vingt minutes. Ils concluent que la kétamine améliore l'effet antalgique de la morphine dans les syndrômes douloureux difficiles. Les effets secondaires sont le plus souvent doses-dépendant. Une titration des doses peut être utile lors d'utilisation de perfusion continue. Mais cette utilisation prolongée de la kétamine mérite d'autres études. De plus, ils évoquent la nécessité d'études sur une utilisation plus précoce de la kétamine dans l'historique du traitement antalgique, pouvant avoir l'avantage de prévenir la sensibilisation centrale induite par les douleurs cancéreuses neuropathiques chroniques (limitation du phénomène de « wind up »).

Le Dr FINE et son équipe en 1999 (47) publient une étude de cas où la kétamine a été utilisée dans le traitement de douleurs cancéreuses en fin de vie résistantes aux opioïdes et aux autres traitements antalgiques. Ils concluent que ces cas suggèrent qu'une petite dose de kétamine intraveineuse (0,1 à 0,2 mg/kg) exerce un effet potentialisateur antalgique rapide (minutes) avec des effets secondaires psychodysléptiques mineurs. Ils en ressortent un protocole chez les patients en fin de vie lorsque ni l'opioïde utilisé aux doses maximales supportables par le patient, ni la rotation d'opioïdes ne soulagent le patient, la kétamine peut être débutée par un bolus de 0,1 à 0,2mg/kg en intraveineux ou 0,5mg/kg en intramusculaire ou en sous cutané, en surveillant les fonctions vitales et l'échelle de douleur. Si ce n'est pas suffisant, après 15 minutes si voie intraveineuse ou 30 minutes si voie intramusculaire ou sous-cutanée, ils préconisent de doubler la dose de kétamine, tout en surveillant les fonctions vitales et l'apparition d'effets secondaires psychodysléptiques. De petites doses de midazolam peuvent alors être nécessaires pour contrôler ces effets indésirables. Lorsque l'antalgie est obtenue, la dose totale et les périodes entre deux doses sont mesurées et une perfusion continue est débutée. La dose de morphinique est alors diminuée de 50% et une surveillance de douze heures est débutée pour voir la tolérance. L'accumulation des doses de kétamine est uniquement limitée par l'apparition d'effets psychodysléptiques.

La kétamine est également utilisée lors de symptômes anxieux de fin de vie. Le Dr Scott A. Irwin (48) rapporte l'histoire de deux patients en fin de vie qui souffraient de symptômes anxieux et dépressifs importants non soulagés par les traitements habituels : une femme de 64 ans souffrant d'une bronchopneumopathie obstructive chronique avec insuffisance respiratoire oxygenodépendante, qui présentait un syndrome dépressif sévère résistant à un

traitement par duloxétine et psychothérapie de soutien. Elle présentait des idées de mort, un arrêt des activités sociales, une anxiété majeure liée à ses problèmes respiratoires avec trois attaques de panique par jour, et un sentiment d'irritabilité qui la faisait culpabiliser vis-à-vis de son entourage. Le deuxième patient était un homme de 70 ans souffrant d'un cancer de la prostate multimétastasé, ayant un pronostic vital de quelques jours à quelques semaines, sans antécédent psychiatrique. Lui aussi avait développé un syndrome anxiodépressif sévère depuis trois mois avec des idées de mort, un sentiment de culpabilité vis-à-vis de sa femme, des inquiétudes à l'endormissement et au réveil et deux attaques de panique par jour. L'administration de kétamine à 0.5mk/kg en dose unique per os a entraîné une amélioration significative des symptômes anxieux et dépressifs (selon les échelles HRSD (Echelle d'Hamilton pour la dépression) et HADS dès 60 à 120 minutes après l'administration. Ces effets ont persisté plusieurs semaines sans effets secondaires importants. La patiente a vu son syndrome dépressif réapparaître un mois après l'administration de kétamine mais moins intensément qu'avant. Une deuxième dose a alors été administrée mais s'est compliquée d'idées délirantes. Elle reçut plusieurs doses de kétamine sur plusieurs mois jusqu'à ce qu'elle n'y réponde plus. Son humeur a alors été équilibrée avec du bupropion et gabapentine. Le patient est décédé quinze jours après l'administration de la kétamine mais paisiblement, à son domicile, en ayant « accepté la mort » d'après sa femme. Le Dr IRWIN explique la bonne efficacité, la rapidité d'action et le peu d'effets indésirables retrouvés par la forme per os de l'administration unique. Il conclue par la nécessité d'études doubles aveugles randomisées pour étayer ces résultats et d'études sur l'utilisation de doses répétées de kétamine.



### c) En psychiatrie

#### *i. Dépression majeure*

Il est suggéré qu'un dysfonctionnement du système glutamatergique pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie de la dépression. Or, la kétamine, par son action antagoniste, inhibe la stimulation de ces récepteurs par le glutamate notamment dans le cerveau et pourrait donc avoir un pouvoir antidépresseur.

L'équipe du Dr Carlos A. Zarate (49) est partie de l'hypothèse que le récepteur N-MDA pouvait médier un effet thérapeutique retardé des antidépresseurs monoaminergiques. Ils ont alors supposé que le ciblage direct sur ces récepteurs pouvait avoir un effet antidépresseur rapide. Après un essai préliminaire où l'utilisation d'une dose unique de kétamine sur huit patients souffrant d'une dépression majeure rebelle avait provoqué un effet antidépresseur rapide et court, ils ont réalisé un essai en double aveugle sur 18 patients hospitalisés dans un service de psychiatrie souffrants d'une dépression majeure chronique sans composante délirante. L'utilisation d'une dose unique de 0.5mg/kg en IV lente sur 40min a montré un effet bénéfique rapide sur l'humeur, important et soutenu (une semaine).

Le Dr Fontana (50) utilise la kétamine comme appoint aux psychothérapies antidépressives. et dans le traitement des addictions. Il utilise les effets psychodysléptiques pour corriger directement « les expériences primaires vécues lors de ces « voyages » induits par la molécule ». C'est le principe de la TPK (Thérapie Psychédélique par Kétamine). Cependant des études complémentaires randomisées sur de plus grands échantillons de patients sont nécessaires.

Une étude a été publiée par l'équipe du Dr N. DIAZ GRANADOS (51), en 2010, évaluant l'effet d'une injection unique intraveineuse de kétamine à 0,5mg/kg sur quarante minutes sur les idées suicidaires de trente-trois patients ayant un diagnostic de dépression sévère selon la nomenclature DSM-IV, et n'ayant consommé aucun stupéfiant pendant quatre-vingt dix jours précédant l'étude. Ils ont démontré que 60% des patients ont vu leur score SSI (Scale For Suicidal Ideation) égal à zéro avant la fin du premier jour, le plus souvent obtenu en deux heures. Aucun d'effet indésirable majeur n'a été observé pendant l'étude. Cependant, cette étude, faite entre octobre 2006 et janvier 2009, n'a inclus qu'un faible nombre de patients, sans randomisation ni double

aveugle, et n'a pas évalué les autres causes d'idées suicidaires. Ils concluent donc qu'il faudrait d'autres études pour étayer leur hypothèse.

### *ii. Addictions*

Des études sur l'effet de la kétamine sur le cerveau montrent qu'elle a une action inhibitrice sur les systèmes neurochimiques impliqués dans la pathogénèse de la dépendance à l'alcool (51).

Des essais ont été réalisés et rapportent que la TPK (Thérapie Psychédélique par Kétamine) augmente le taux d'abstinence des patients alcooliques et toxicomanes à l'héroïne. De plus il est supposé un effet cumulatif des séances de TPK donnant des changements psychologiques positifs durables (patients moins anxieux, moins déprimés, ayant une meilleure image d'eux-même, globalement plus équilibrés émotionnellement) (52).

Le Dr Krupitsky (51) commença à utiliser la kétamine comme vecteur de psychothérapie psychédélique depuis 1985 : la Thérapie psychédélique par Kétamine (TPK). Elle utilise le phénomène de « mort-renaissance » induit par la kétamine. Il a remarqué qu'avec cette expérience spirituelle transpersonnelle qui permet de séparer le corps de l'esprit, le patient modifie la vision qu'il a de la signification spirituelle de sa vie. Il en résulte un changement positif dans sa représentation du monde, diminution du niveau de conflit intérieur, amélioration des attitudes émotionnelles, une meilleure estime de soi, et donc un changement dans la relation avec le produit source de son addiction.

Des études sont nécessaires pour l'utilisation de cette thérapie dans les autres addictions aussi bien aux substances dépressives du système nerveux central (benzodiazépine, barbituriques...) mais aussi aux substances psychostimulantes (nicotine, caféine, cocaïne ,éphédrine amphétamine...)(51).

### *iii. Schizophrénie et psychoses*

La Kétamine semble par ses effets psychoactifs, avoir des effets bénéfiques dans le traitement des patients souffrant de schizophrénie, dite déficitaire (symptômes déficitaires prédominants type apathie mutisme, démotivation), ayant certaines zones du cortex en hypoactivité. La kétamine pourrait réactiver ces zones.

Mais ces effets stimulants peuvent accentuer les symptômes dits positifs (hallucinations, idées délirantes.), même si cette aggravation ne paraît que passagère (51). En effet, des études faites avec les IRM fonctionnelles cérébrales

montrent que la kétamine semble activer les zones corticales responsables de ces symptômes positifs (cortex préfrontal notamment) (53).

*iv. Autres*

La kétamine aurait permis de contrôler les états de mal épileptique ayant résisté aux thérapeutiques de référence. Elle bloque par son action anti-NMDA les états de mal épileptique induits par les organophosphorés et préviendrait l'installation de dommages neurologiques irréversibles (2).

## II.4 Ses effets indésirables (2)

Les effets indésirables de la kétamine sont dose-dépendants. Ainsi ils sont plus importants aux doses anesthésiques qu'aux doses analgésiques.

### a) Psychodysléptiques

Ce sont les effets indésirables les plus fréquents (5 à 30% des patients en soins palliatifs), présents même aux doses faibles, infraanesthésiques, mais quasi inexistantes pour des doses inférieures à 0.15mg/kg/heure. Il existe une séparation du corps et de l'esprit (sensation de « flotter dans des mondes étranges »). Le patient a un sentiment d'irréalité avec des rêves plus ou moins agréables, des hallucinations principalement visuelles ou auditives, des réactions d'émergence (confusion, sensation de mort, hallucinations désagréables). Bien encadrés, ces phénomènes peuvent apporter lors du réveil un « lâcher-prise intérieur ».

Ces effets secondaires peuvent être prévenus par l'administration en préventif ou en curatif de midazolam ou de propofol.

### b) Cardiovasculaires

La kétamine, en augmentant la concentration des cathécolamines circulantes, provoque une accélération du rythme cardiaque, une augmentation de la pression artérielle, une vasodilatation artérielle périphérique. Cependant, ces effets sont limités aux doses infraanesthésiques, et peuvent être prévenus par l'adjonction d'atropine, de benzodiazépines, ou de thiopental à faibles doses.

Il en découle également des risques d'hypertension artérielle, intracrânienne, intraoculaire.

### c) Respiratoires

La kétamine peut à la fois provoquer des dépressions respiratoires par potentialisation des effets secondaires des opioïdes, mais également une hypersécrétion bronchique et une hypersialorrhée par effets anticholinergiques directs.

Lors d'administration rapide, il peut exister une apnée transitoire.

Elle augmente aussi la pression artérielle pulmonaire en augmentant les résistances artérielles pulmonaires et l'effet shunt intra pulmonaire, ce qui en

limite son utilisation aux doses anesthésiques chez le patient souffrant d'une embolie pulmonaire ou d'une hypertension artérielle pulmonaire.

#### d) Autres

La kétamine, par son action inhibitrice sur les canaux calciques musculaires peut, aux doses anesthésiques (supérieures à 0.5mg/kg), provoquer une hypertonie musculaire modérée avec des mouvements toniques ou cloniques possibles.

On peut également noter un nystagmus ou une diplopie.

Il peut également au point d'injection exister un érythème ou une douleur voire exceptionnellement une éruption morbiliforme. Ces complications locales peuvent être prévenues en changeant régulièrement de site d'injection.

De plus en plus de travaux font état d'une toxicité urinaire, notamment vésicale, lors d'une consommation prolongée chez les toxicomanes.

Il existe également une toxicité théorique locale de l'utilisation de la kétamine par voie périmédullaire, mais qui serait liée à la concentration du produit et/ou au conservateur utilisé.

De par son métabolisme hépatique, il existe aussi un risque théorique de toxicité hépatique après administration de doses élevées par voie orale.

## II.5 Ses contre-indications (2)

### a) Absolues

- Antécédent d'hypertension intracrânienne
- Hypersensibilité à la molécule

### b) Relatives

- Hypertension artérielle
- Insuffisance coronarienne
- Insuffisance cardiaque

La kétamine par augmentation des cathécolamines circulantes, augmentent la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Il en résulte une accentuation de la consommation en oxygène du myocarde. Ces effets peuvent être modulés par l'utilisation conjointe du midazolam.

- Hypertension intracrânienne

La kétamine augmente, par une vasodilatation cérébrale et une augmentation de la pression artérielle, la pression intracrânienne et le débit sanguin cérébral aux doses anesthésiques. Cependant plusieurs études font penser que l'on pourrait utiliser la kétamine chez les traumatisés crâniels sans compromettre l'hémodynamique cérébrale sous réserve d'une sédation appropriée et d'un contrôle optimal de la capnie.(2)

- Thyrotoxicose

A noter que les effets cardio-vasculaires de la kétamine sont réduits pour des doses infra anesthésiques (inférieures à 0.5 mg/kg/bolus).

## II.6 Ses modes d'utilisation

### a) Les différentes voies

La kétamine a pour avantage une utilisation par de nombreuses voies (intraveineuse, sous-cutanée, intra-musculaire, per os, péri médullaires, intra-rectale, intra-nasale, intra-articulaire et topique) ce qui en fait une molécule de choix dans les situations préhospitalières extrêmes, chez les enfants et chez les patients brûlés.

### b) Son utilisation en soins palliatifs

L'AFSSAPS a édité en 2010 des recommandations de bonne pratique dans la prise en charge de la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte (34), traitant notamment de l'utilisation de la kétamine dans cette situation.

Il y est préconisé :

- Pour la voie intraveineuse et pour la voie sous-cutanée, de débiter à 0.5mg/kg/jour en perfusion continue, et d'adapter cette dose toutes les 24heures par palier de 0.25mg/kg/jour. Une surveillance horaire pendant 2heures à chaque changement de posologie puis toutes les 4heures. Il faut diminuer les doses d'opioïdes lorsque l'antalgie est obtenue, ou en cas d'apparition de symptômes de surdosage en morphinique.
- Quant à la voie orale, la galénique n'existe pas en France. De plus l'AFSSAPS estime qu'il n'y a pas de données suffisantes pour recommander une posologie. Cependant des ampoules pour préparation intraveineuse peuvent être utilisées per os en les diluant dans un verre d'eau, aux mêmes posologies quotidiennes que la voie intraveineuse, en 3 à 4 fois par jour.
- Les voies intrathécale et péri médullaire ne sont pas recommandées par l'AFSSAPS en soins palliatifs. Cependant, L'équipe du Dr Lauretti en 1999 (38) publie une étude sur l'utilisation de la kétamine en comparaison avec la néostigmine et le midazolam, en supplément de la morphine par voie épidurale, sur 48 patients souffrant d'une douleur cancéreuse résistante au traitement par morphiniques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou présentant une tolérance aux opioïdes. Cette étude montre que l'association de petites doses de kétamine (0.2mg/kg) ou de néostigmine (10µg) par voie épidurale renforce le pouvoir analgésique(

baisse de l'EVA) de la morphine administrée par voie épidurale dans les stades précoces du traitement de la douleur cancéreuse rebelle, sans augmentation d'effets secondaires par rapport à l'administration de morphine seule et/ou associée au midazolam. Cette étude montre également que seule la kétamine diminue les recours aux boli de morphine pendant la période étudiée (25jours).

L'équipe du Dr Yang a également publié en 1995 (39) une étude en double aveugle en cross over évaluant l'effet de la kétamine sur la morphine sous-arachnoïdienne chez le patient cancéreux en phase terminale. Elle montre également que la kétamine augmente l'effet analgésique de la morphine, sans augmentation d'effets secondaires importants.

- La voie topique et les autres voies d'administration (nasales..) sont très peu décrites (études de cas) et nécessiteraient des études plus approfondies.

c) Utilisation dans le traitement des douleurs aiguës et chroniques

La kétamine est surtout utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques. Au Québec, l'utilisation se fait surtout par voie orale en trois à quatre prises quotidiennes à la posologie initiale de 10 à 15 mg deux fois par jour, pouvant être majorée tous les 2 jours jusqu'à analgésie correcte (maxi 450mg par jour). Une dose d'essai de 10 à 20 mg peut être donnée pour vérifier l'efficacité et la tolérance du produit. Les voies intraveineuse et sous-cutanée peuvent être utilisées en perfusion continue. Le débit initial est de 3mg/h pouvant être augmenté progressivement jusqu'à la dose minimale efficace (dose maximale de 500mg/jour) (41).

En 2003, une revue de la littérature a été faite par le Dr G. Hocking (40) sur l'utilisation de la kétamine dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses. Il conclut que la kétamine est un antalgique de troisième ligne pour traiter les douleurs neuropathiques ou mixtes chroniques rebelles aux autres thérapeutiques. Cependant, les effets secondaires, notamment psychodysléptiques, en limitent son utilisation à long terme. Il préconise une voie orale paraissant avoir moins d'effets secondaires sauf pour les pics très intenses de douleur où la voie parentérale doit être privilégiée. Ils conseillent d'introduire par voie intraveineuse par un bolus de 0,25 à 0,5 mg/kg et de surveiller l'efficacité. Il ne conseille la poursuite par voie orale qu'en cas d'efficacité, et ce à 0,5mg/kg en une prise au coucher (la dose moyenne



retrouvée dans la littérature est de 200mg/jour). Les doses intraveineuses ou sous-cutanées conseillées lors des pics douloureux varient entre 0,14 à 0,4 mg/kg/h. Le Dr MION (2), dans son ouvrage, conseille des doses de 40 à 60 mg/24h de kétamine intraveineuse pour atténuer des douleurs chroniques à forte composante neuropathique, échappant aux traitements conventionnels. Il calcule pour le relais per os des doses égales à 30% de la dose parentérale, avec un effet retardé mais moins d'effets secondaires. Il précise que la voie nasale peut également être utilisée à 6mg/kg mais avec des effets secondaires spécifiques de cette voie (sensation de brûlure, amertume) qui en limitent cette utilisation.

Le CLUD de l'hôpital de Toulouse (42) a créé un protocole d'utilisation de la kétamine en cas de « patient présentant une douleur (EVA>4/10) malgré la mise en place d'une analgésie multimodale » dans un contexte d'urgence. Ce protocole préconise l'utilisation intraveineuse lente de 0.1mg/kg en minimum 60 secondes. Si inefficace, possibilité de réinjecter un bolus de 0.5mg/kg 20 minutes après. Il précise également que le retour au domicile peut être évalué à la 4<sup>ème</sup> heure.

Les effets analgésiques de la kétamine sont dose-dépendants. Un effet analgésique de la douleur aiguë est obtenu dès 0.5mg/kg, un effet anti allodymique sur la douleur post-opératoire ou chronique dès 0.25mg/kg. Une atténuation de la tolérance aux morphiniques est obtenue dès 0.07 à 0.15mg/kg, sans aucun effet analgésique direct. La kétamine peut alors être mélangée à la morphine dans la même seringue voir la même PCA. Elle permet alors une épargne morphinique intéressante (2).

Chez l'enfant, en post opératoire, une dose unique de 0.5mg/kg peut être utilisée avec une efficacité comparable à 0.1mg/kg de morphine. Elle doit alors être associée à de petites doses de midazolam pour prévenir le risque d'hallucination.

La voie topique n'étant que peu décrite, ne possède pas de protocole particulier. (40)

#### d) Utilisation en anesthésie (2)

La kétamine acquiert un pouvoir hypnotique pour des doses supérieures à 0.5mg/kg. Les voies parentérales sont les plus utilisées.

Les posologies d'entretien sont de 1 à 2 mg/kg/h à augmenter par palier de 1mg/kg/h, en association avec du midazolam à 0.1 mg/kg/h.

En cas d'induction à séquence rapide, après préoxygénation, la kétamine est à administrer à 3mg/kg, suivi immédiatement par succinylcholine 1 mg/kg.

En cas de nécessité d'analgésie-sédation sans contrôle possible des voies aériennes, la kétamine peut être utilisée en injections itératives à 0.2 mg/kg, associée au midazolam dans la même seringue.

En cas d'agitation, on peut utiliser la voie rectale à 10mg/kg de kétamine associée à 0.02mg/kg d'atropine et 0.4mg/kg de midazolam dans une même seringue, via une sonde intrarectale. La voie veineuse devient possible dès 8minutes après l'injection.

Des expériences ont été faites de façon exceptionnelle avec de la kétamine en aérosol lors de la prise en charge pré hospitalière d'un asthme aigu grave.

e) Utilisation en psychiatrie

Les différentes études de l'utilisation de la kétamine comme antidépresseur ont été faites avec des boli de 0.5mg/kg en doses uniques ou répétées à distance. La voie est plus souvent intraveineuse. (50). Mais différentes études ont été réalisées avec de la kétamine par voie orale à 0,5mg/kg en dose unique au domicile (48).

Dans les thérapies psychédéliques avec kétamine, on note l'utilisation de doses plus importantes fortement psychédéliques (2 à 2.5 mg/kg en intramusculaire) à chaque séance (50).

f) Mésusages (54)

La kétamine est bien connue des milieux festifs, en particulier le milieu des « technivals ». Elle y est utilisée principalement dans un but récréatif, mais aussi parfois comme véhicule à la méditation, modulation de son humeur, des autres produits psycho actifs ou de par son faible coût. Elle est aussi appréciée pour la rapidité de l'arrêt de ses effets.

Elle provoque par paliers des hallucinations, une sensation de décorporation, une introspection, une perte des sens, permettant un voyage d'abord intérieur (sensation de voyager dans son subconscient appelé la « kétosphère », voyage astral), parfois extérieure (décorporation). Ses effets

peuvent permettre un travail spirituel dont les conclusions favorisant la connaissance de soi persistent à l'arrêt des effets du produit. Elle a quelques effets secondaires: perturbation des coordinations motrices pouvant persister plusieurs jours, sentiment dépressifs entre les prises, épigastralgies et nausées, troubles de la mémoire à court et long termes, et lors de consommations quotidiennes sur plusieurs mois : troubles urinaires par lésions vésicales, amaigrissement, gingivites, douleurs articulaires...etc.

La kétamine est utilisée le plus souvent par voie nasale sous forme de poudre, parfois fumée, avalée ou injectée en intraveineux. Elle est achetée sous forme de cristaux ou liquide venant le plus souvent de kétamine à visée vétérinaire (plus concentrée que la kétamine à visée humaine), transformée dans des laboratoires clandestins en Inde, plus souvent que dérobée aux pharmacies françaises, et amenée de l'Angleterre ou de l'Italie par des trafics de petite envergure.

Les utilisateurs ne décrivent pas de dépendance physique ni de syndrome de manque, mais une forte tolérance. Ils consomment le plus souvent 2 à 3 traces par fête, voir 1 à 2g par jour pour les consommateurs quotidiens.

### **III ETUDE**

#### **3 .1Madame G**

C'est une patiente de 49ans souffrant d'un adénocarcinome colique gauche, compliqué de métastases hépatiques synchrones, découvert quatre ans auparavant.

Ce cancer a d'abord été traité par colectomie et chimiothérapie adjuvante puis par résection chirurgicale des métastases hépatiques. Six mois plus tard réapparaissent de nouvelles métastases hépatiques mais aussi pulmonaires et ovarienne droite. La patiente doit alors subir une deuxième ligne de chimiothérapie puis une hystérectomie avec annexectomie droite. Malgré cela, le cancer continue d'évoluer avec apparition d'adénopathies jugulocarotidiennes , de métastases vertébrales puis d'une décompensation ascitique, non améliorées par une troisième puis une quatrième lignes de chimiothérapie .

Madame G est infirmière. Elle est divorcée et vit en concubinage, a trois enfants dont la dernière vit encore chez elle (13ans). Son concubin est routier et est souvent absent du domicile. Elle est en arrêt maladie depuis le début de la prise en charge oncologique.

Dans ses antécédents, il est noté une maladie bipolaire préexistante à la maladie cancéreuse. Des idées suicidaires existent depuis le début de la maladie avec un épisode de bouffée délirante aigüe lors de l'annonce du cancer puis une tentative d'autolyse médicamenteuse un an plus tard.

Environ quatre ans après le début des traitements, madame G est hospitalisée pour syndrome occlusif sur carcinose péritonéale entraînant des douleurs abdominales intenses mal soulagées par les antalgiques de pallier III associés aux coantalgiques adaptés à sa pathologie de base, associé à une douleur morale intense. Cette douleur psychique se traduit par une agitation importante, des cris, une automutilation, un désir de mort. Ces symptômes n'étant pas soulagés malgré une association de benzodiazépines et de neuroleptiques sédatifs, et étant liés à une majoration des douleurs

abdominales de type mixte, l'ajout de kétamine, en association avec le midazolam, est décidé. La patiente est alors soulagée en quelques heures et son agitation diminuée, lui permettant de passer une nuit calme.

Les douleurs physiques et psychiques restent contrôlées pendant 17 jours, puis une décompensation de sa maladie psychiatrique, avec confusion, hallucinations et d'une angoisse de mort, apparaît en parallèle de l'évolution de la maladie et de l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, d'une augmentation des doses de corticoïdes pour compression médullaire cervicale. Malgré une augmentation des traitements psychotropes, une diminution des corticoïdes et une rotation d'opioïdes, la patiente reste agitée, anxieuse et souffrant d'hallucinations. L'ensemble des techniques non médicamenteuses d'accompagnement ont également été inefficaces.

Madame G., une fois soulagée, évoque une culpabilité intense avec une peur de mourir, une peur du jugement et une peur de souffrir après sa mort. Elle évoque alors pour la première fois avec une aide-soignante le décès d'un enfant en sa présence sans qu'elle puisse le sauver alors qu'elle n'avait que 12 ans.

La patiente s'apaise avec l'augmentation des doses d'opioïdes. Elle décède 28 jours après l'introduction de la kétamine, en étant plus calme avec moins d'hallucinations, d'angoisses, de pleurs et une souffrance psychique moins importante mais avec une altération non négligeable de la conscience.

L'histoire de cette patiente nous interroge sur l'expression psychique de la douleur physique et sur l'effet de la kétamine sur les différentes composantes de la douleur totale: physique psychique et spirituelle. La kétamine a-t-elle pu être à l'origine de la résurgence des traumatismes anciens ?

### 3 .2 Méthodologie

L'ETUDE: Etude rétrospective avec groupe témoin.

QUESTION: Effets de la KETAMINE sur les composantes physiques et psychiques de la douleur totale chez des patients en situation de soins palliatifs.

*OUVERTURE* : Rapport bénéfices/risques de la KETAMINE suffisamment intéressant pour une utilisation au domicile d'un patient en soins palliatifs ?

COHORTE : 82 patients en situation de soins palliatifs souffrant de douleur à composante neuropathique ou mixte, rebelle ayant eu recours aux antalgiques morphiniques. 44 patients ont eu un ajout de kétamine et 38 patients n'en n'ont pas eu.

METHODE: analyse rétrospective sur dossier

*Inclusion* : patients entrés dans l'Unité Régionale de Soins Palliatifs du CHU de Rouen à son ouverture en avril 2008 jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2011, souffrant d'une douleur physique à composante neuropathique ou mixte rebelle au traitement instauré à domicile ou dans les autres services.

*Exclusion* : patients souffrant d'une composante nociceptive pure, patients entrés dans le service après le 1<sup>er</sup> juillet 2011.

*Evaluation* : la douleur physique est évaluée dans les dossiers par les différentes échelles d'auto et d'hétéroévaluation validées existantes, adaptées à la situation du patient (EVA, EN, EVS, ALGOPLUS, ECPA).

Pour évaluer la douleur psychique, l'échelle HADS n'ayant été qu'exceptionnellement utilisée, nous avons repris les observations décrites dans les dossiers par l'équipe soignante (aides-soignantes, IDE, médecins, psychologues et psychiatres) et classé cette composante de la douleur totale selon la méthode d'analyse de contenu :

Douleur intense : « panique » « pleure » « geint » « refuse de communiquer » « refuse les soins »

Douleur modérée : « mauvais moral » « moral moins bon »

Douleur faible ou absente : « mieux » « sourit » « va bien »  
« parle » « content » « heureux »

*Pour chaque patient* : nous précisons son âge, son sexe, sa pathologie principale à l'origine des douleurs, ses comorbidités pouvant interagir avec les traitements morphiniques et avec la KETAMINE, s'il vient du domicile ou d'un autre service hospitalier, le motif de l'hospitalisation dans le service.

Nous précisons également pour chaque patient lors de son entrée et lors de l'arrêt de l'étude (soulagement, décès ou arrêt de la KETAMINE) l'évaluation des composantes physique et psychique de la douleur, la présence ou non de symptômes psychiques (agitation psychomotrice, hallucination, demande d'euthanasie, affect dépressif, troubles anxieux), les différents traitements (médicamenteux et non médicamenteux) antalgiques, psychotropes, antidépresseurs; le nombre d'effets indésirables (effets secondaires de la kétamine et des opioïdes confondus).

Pour les patients ayant nécessité l'adjonction de KETAMINE, nous avons étudié toutes les données citées ci-dessus lors de l'introduction de la KETAMINE (nommé JK0), à 24H d'introduction (JK1), à 1semaine (JK7), 2semaines (JK14), à 3semaines de traitement par KETAMINE (JK21) et à l'arrêt de la molécule(JS). Nous avons également précisé les doses de KETAMINE, son mode d'administration, et ses effets indésirables à chacune de ces dates. Enfin, nous avons repris la cause de l'arrêt, la durée de traitement et si un retour à domicile a pu être possible avec ou sans KETAMINE.

Ainsi nous avons utilisé deux groupes: le groupe K(+) regroupant les 44 patients ayant eu besoin de kétamine, et un groupe témoin, appelé K(-), regroupant un échantillon de 38 patients n'ayant pas eu besoin de kétamine. Chaque groupe est divisé en sous-groupes en fonction de l'échelle d'évaluation de la douleur utilisée par les soignants. Pour certains patients, plusieurs échelles ont été utilisées en fonction de l'état clinique, variable dans le temps ; le sous-groupe choisi a alors été arbitrairement celui de l'échelle la plus fréquemment utilisée dans le dossier. Nous avons ainsi 4 sous-groupes dans chacun des 2 groupes : ENA, EN, EVS et Autres (utilisation de l'ALGOPLUS, DOLOPUS, ECPA, QDSA) . Ce quatrième sous-groupe n'ayant que très peu de patients (respectivement 2 et 6) et étant trop hétérogène, n'a pas été retenu

dans l'étude. Le groupe EVA K(+) comporte 23 patients, le groupe EVA K(-) en comporte 17 ; le groupe EN K(+) comporte 9 patients et le groupe EN K(-) 5 ; les groupes EVS K (+) et EVS K(-) comportent chacun 10 patients.

Les résultats de chaque sous-groupe sont comparés par le test de STUDENT, le test du  $\text{CHI}^2$  ou le test de FISHER d'un groupe à l'autre afin de vérifier l'impact réel de la kétamine, mais également à l'intérieur d'un même groupe afin de vérifier si les résultats sont indépendants de l'échelle utilisée.



### 3.3 Résultats :

#### a) Démographie

Les deux groupes, ainsi que chaque sous groupe d'un même groupe, sont comparables significativement sur plusieurs items

Le groupe K(+) comporte 24 hommes et 20 femmes d'âge moyen 58,3 ans. Tous sous-groupes confondus : le stade OMS moyen est de 2,8 et de 40,9 sur l'échelle de Karnofsky. 27,2% ont des antécédents psychiatriques (dépression, toxicomanie, personnalité pathologique, psychose), 34,1% des antécédents cardiaques (HTA, insuffisance cardiaque, artérite), 15,9% des antécédents bronchopulmonaires (BPCO, carcinome pulmonaire, HTAP, insuffisance respiratoire), 9% des antécédents neurologiques, 15,9% souffrent d'insuffisance rénale modérée à sévère et 6,8% d'insuffisance hépatique. Ils viennent d'un autre service dans 77,2% des cas et du domicile dans 22,7%. Ils sont hospitalisés pour une douleur rebelle dans 88,9% des cas, pour souffrance totale dans 70,4%, pour demande de mort dans 6,8%, et pour répit de l'entourage personnel ou d'équipe dans 13,6% des cas.

Le groupe K(-) comporte 20 hommes et 18 femmes d'âge moyen 65,8 ans. Tous sous-groupes confondus : le stade OMS moyen est de 3,05 et de 37,8 sur l'échelle de Karnofsky. 31,6% ont des antécédents psychiatriques, 31,6% des antécédents cardiaques, 34,2% des antécédents bronchopulmonaires, 31,6% des antécédents neurologiques, 34,2% souffrent d'insuffisance rénale modérée à sévère et 13,1% d'insuffisance hépatique. Ils viennent d'un autre service dans 42,1% des cas et du domicile dans 57,9%. Ils sont hospitalisés pour une douleur rebelle dans 78,9% des cas, pour souffrance totale dans 65,8%, pour demande de mort dans 5,2%, et pour répit de l'entourage personnel ou d'équipe dans 28,9% des cas.

	Patients	Hommes	Femmes	Age moyen (ans)	OMS moyen	Karnofsky moyen(%)
<b>K(+)</b>	44	24	20	58,3	2,8	40,9
<b>K(-)</b>	38	20	18	65,8	3,05	37,8

ATCD	Psychiatrique	Cardiaque	Pulmonaire	Neurologique	Insuffisance Rénale	Insuffisance Hépatique
<b>K+</b>	27,2%	34,1%	15,9%	9%	15,9%	6,8%
<b>K-</b>	31,6%	31,6%	34,2%	31,6%	34,2%	13,1%

Provenance	Domicile	Autre service	Douleur rebelle	Souffrance totale	Demande de mort	Epuisement de l'entourage
<b>K+</b>	22,7%	77,2%	88,9%	70,4%	6,8%	13,6%
<b>K-</b>	57,9%	42,1%	78,9%	65,8%	5,2%	28,9%

b) La douleur physique :

Le caractère rebelle et neuropathique ou mixte de la douleur fait partie des principaux critères d'inclusion de l'étude.

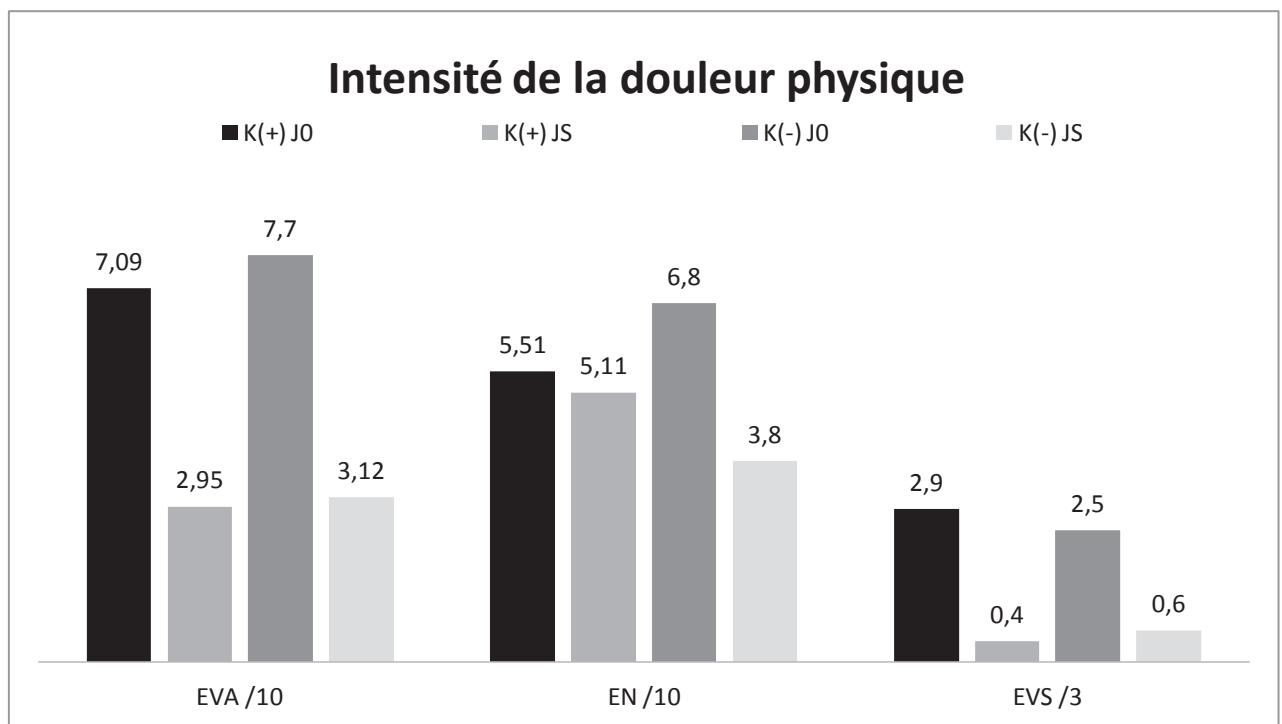
Dans le sous-groupe EVA du groupe K(+), on note à l'entrée de l'étude une EVA moyenne de 7,09 avec un écart-type de 2,13, et à la sortie de l'étude une EVA moyenne de 2,95 avec un écart-type de 3,25 ; dans le sous-groupe EVA du groupe K(-) l'EVA moyenne à l'entrée de l'étude est de 7,7 avec un écart type de 1,45 et à la sortie de 3,12 avec un écart-type de 3,02. Si la diminution de l'intensité douloureuse est présente dans les deux sous-groupes, il n'y a pas de différence significative : baisse de 3,91 points dans le groupe EVA K(+) et de 4,47 points dans le groupe EVA K(-) ( $p=0,62$ ). De même pour la consommation d'opioïdes : dans le groupe EVA K(+) la dose quotidienne d'opioïde en équivalent morphine per os en début d'étude est de 950,6 mg (écart-type 1274,7) et en fin d'étude 1479,4mg (écart-type 2049,8). Dans le groupe EVA K(-), la consommation quotidienne moyenne d'équivalent morphine per os est de 187,9mg (écart-type 164) à l'entrée de l'étude, 318,6mg (écart-type 365,2) à la sortie de l'étude ( $p=0,2$ ). La variation de dose d'équivalent morphine per os est comparable entre les deux groupes : +546mg/jour en moyenne dans le groupe K(+) et +136mg/jour dans le groupe K(-) ( $p=0,14$ ). La morphine utilisée est le plus souvent l'oxycodone dans les deux sous-groupes (78 et 76%), et une rotation a été effectuée dans la moitié des cas dans les deux sous-groupes (68 et 53%  $p=0,6$ ). Le nombre moyen de coantalgiques quotidiens passe en moyenne de 6,65 (écart-type 2,17) à 4,91 (écart-type 1,78) dans le sous-groupe EVA K(+) et de 4,35 (écart-type 1,54) à 5,39 (écart-type 2,23) dans le sous-groupe EVA K(-). Les effets indésirables passent en moyenne de 2,13 (écart-type 1,52) à 1,27 (écart-type 1,28) dans le

sous-groupe EVA K(+) et de 1,41 (écart-type 1,12) à 1,29 (écart-type 1,21) dans le sous-groupe K(-), mais cette différence entre ces deux sous-groupes n'est pas significative ( $p=0,95$ ).

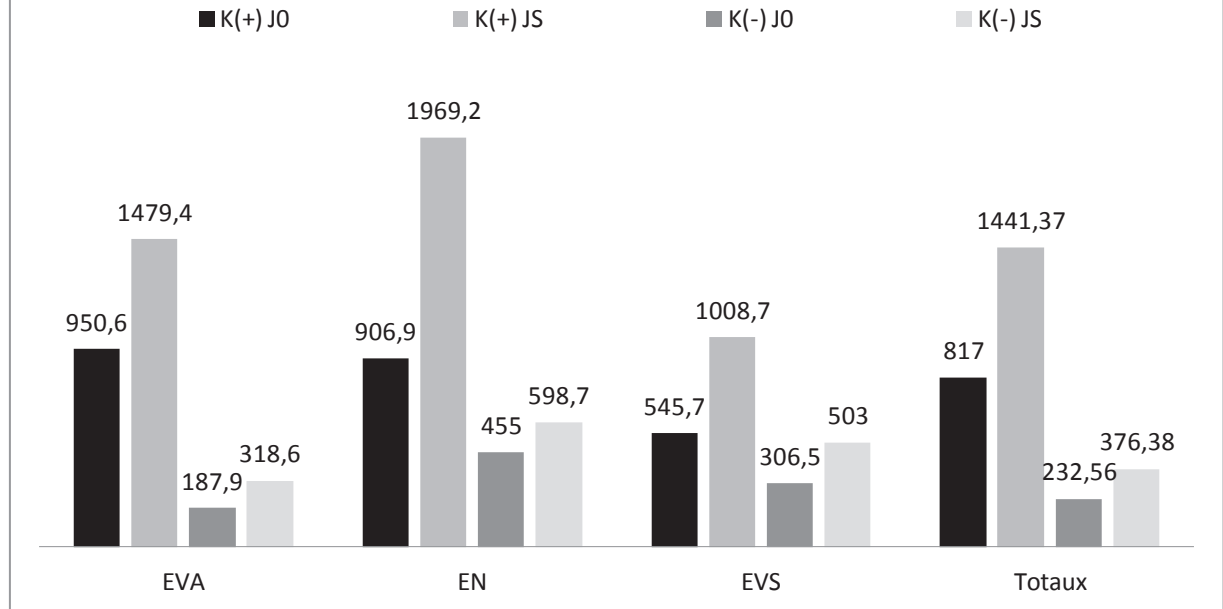
Dans les sous-groupes EN : dans le sous-groupe EN K(+) l'EN moyen passe de 5,51 (écart-type de 1,92) à 5,11 (écart-type 4,07). Dans le groupe EN K(-), l'EN moyen passe de 6,8 (écart-type 0,84) à 3,8 en fin d'étude (écart-type 3,64). Cependant cette différence n'est pas significative d'un point de vue statistique ( $p>0,05$ ). La dose quotidienne moyenne d'opioïdes en équivalent morphine per os augmente de 906,9mg (écart-type 859,9) à 1969,2mg (écart-type 2725,6) dans le groupe EN K(+), et de 455mg (écart-type 359) à 598,7mg (écart-type 578,3). De même la différence constatée entre les deux sous-groupes n'est pas significative ( $p>0,1$ ). L'opioïde le plus utilisé est l'oxycodone dans le sous-groupe EN K(+) et le fentanyl dans le sous-groupe EN K(-). Il y a eu rotation d'opioïdes chez 67% des patients ayant reçu de la kétamine dans ce sous-groupe, mais seulement chez 20% des patients n'en ayant pas eu besoin. Cependant les deux sous-groupes ne sont pas statistiquement différents l'un de l'autre au regard de l'opioïde utilisé ( $p=0,81$ ). Le nombre moyen de coantalgiques quotidiens passe de 6,22 (écart-type 1,48) à 5,33 (écart-type 1,5) dans le groupe EN K(+) et de 5 (écart-type 2,34) à 5,8 (écart-type 2,17) dans le groupe EN K(-). On compte en moyenne moins de 2 effets indésirables quotidiens dans les deux groupes en début et en fin d'étude.

Dans les sous-groupes EVS, qui contiennent chacun 10 patients : l'EVS moyen passe de 2,9 (écart-type 0,32) à 0,4 (écart-type 0,7) dans le groupe EVS K(+) et de 2,5 (écart-type 0,53) à 0,6 (écart-type 1,07) dans le groupe EVS K(-). Il n'y a donc pas de différence significative entre les 2 groupes sur l'intensité de la douleur. Les doses quotidiennes moyennes d'opioïdes en équivalent morphine per os passent de 545,7mg (écart-type 445,1) à 1008,7mg (écart-type 1158,2) dans le groupe EVS K(+) ( $p=0,25$ ) et de 306,5mg à 503mg dans le groupe EVS K(-) ( $p=0,33$ ). Il n'y a donc pas de différence significative entre ces 2 sous-groupes sur la consommation d'opioïdes ( $p=0,13$ ) et l'augmentation des doses d'opioïde n'est pas significative statistiquement à l'intérieur des 2 sous-groupes. L'opioïde le plus utilisé est l'oxycodone dans les deux sous-groupes et il y a eu rotation d'opioïdes dans 60% des patients du sous-groupe EVS K(+) et 30% des patients du sous-groupe EVS K(-); les deux sous-groupes n'étant pas statistiquement différents au regard de l'opioïde utilisé ( $p=0,58$ ). Le nombre moyen de coantalgiques quotidiens passe de 6 (écart-type 4,1) à 4 (écart-type

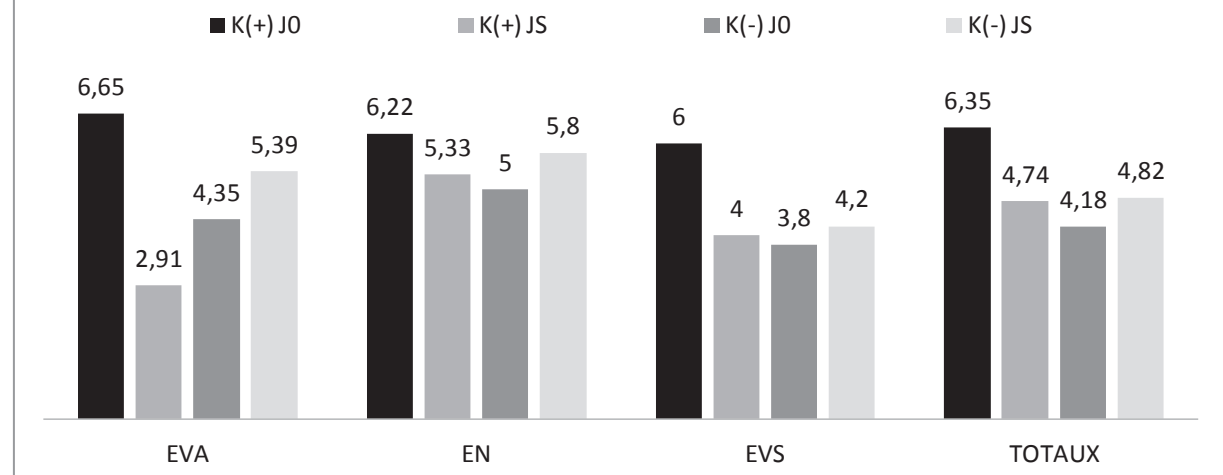
1,7) ( $p= 0,135$ ) dans le sous-groupe EVS K(+), et de 3,8 (écart-type 1,93) à 4,2 (écart-type 2,34) ( $p=0,68$ ) dans le sous-groupe EVS K(-). Les 2 sous-groupes ne sont là encore pas significativement différents ( $p=0,98$ ), et il n'y a pas de baisse significative du nombre de coantalgies dans les 2 sous-groupes. On compte en moyenne 2,7 effets indésirables quotidiens en début d'étude et 1,6 en fin d'étude dans le sous-groupe EVS K(+). Dans le sous-groupe EVS K(-), on compte en moyenne 2 effets indésirables quotidiens en début d'étude et 1,1 en fin d'étude ( $p=0,16$ ). Cette diminution n'est pas significative dans les deux groupes, et les deux groupes ne sont pas significativement différents.



## Consommation quotidienne d'opioïdes (mg/j d'équivalent morphine per os)

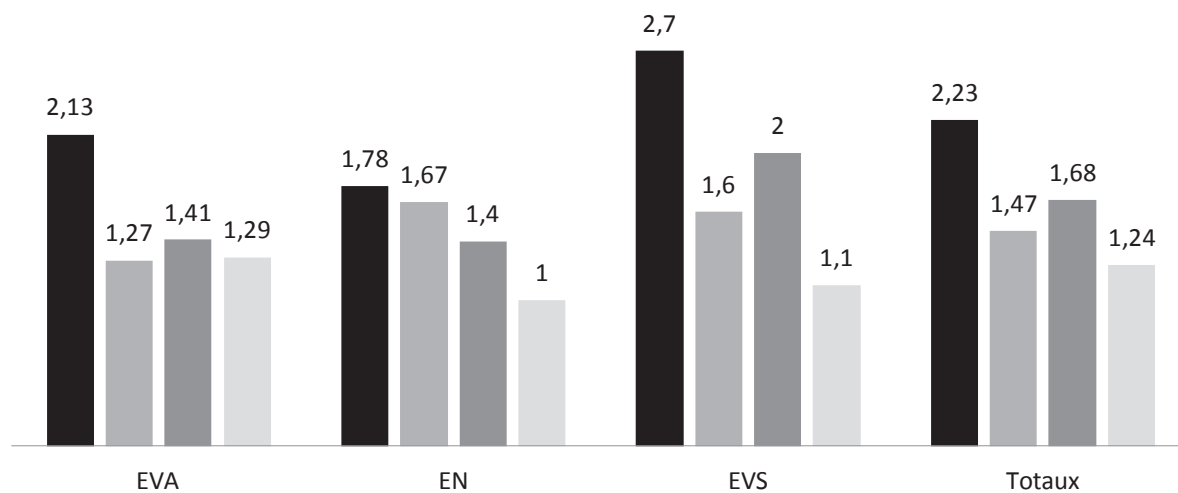


## Nombre de Coantalgues quotidiens



## Nombre d'Effets indésirables totaux quotidiens

■ K(+) JO      ■ K(+) JS      ■ K(-) JO      ■ K(-) JS



### c) La douleur psychique

Dans les sous-groupes EVA :

- on note à l'entrée de l'étude chez les patients ayant reçu de la kétamine, une souffrance psychique considérée comme intense chez 39%, comme modérée chez 48% et comme faible ou absente chez 13%. A la fin de l'étude, la souffrance psychique intense n'est plus retrouvée que chez 23% des patients, la souffrance psychique modérée chez 32% et l'on remarque que 45% des patients ne présente qu'une souffrance psychique faible ou absente. Il y a ainsi une diminution de la souffrance psychique chez 43% des patients, une stabilité chez 39% et une aggravation chez 13% des patients ayant reçu de la kétamine. Dans le sous-groupe contrôle, en début d'étude, 47% ont une souffrance psychique considérée comme intense, 35% ont une souffrance psychique considérée comme modérée, et 18% une souffrance considérée comme faible ou absente. A la fin de l'étude, la souffrance psychique intense est retrouvée chez 23% des patients, la souffrance psychique modérée chez 47% et la souffrance psychique faible ou absente chez 29% des patients. On note ainsi une diminution de la souffrance psychique chez 47% des patients n'ayant pas reçu de kétamine, une stabilité chez 41%, et une aggravation chez 11%. Ainsi les deux groupes sont comparables.
- De même le nombre moyen de symptômes psychiques quotidiens est comparable entre les deux groupes : on passe de 1,96(écart-type 1,02) à 0,91(écart-type 0,97) dans le groupe EVA K(+), et de 1,53(écart-type 1,07) à 1,17 (écart-type 0,88) dans le groupe EVA K(-). Les deux groupes sont comparables tant au début de l'étude ( $p=0,21$ ) qu'à la fin ( $p=0,38$ ).
- Cependant si l'on regarde la présence plus spécifique d'angoisse, on remarque que dans le groupe EVA K(+), elle passe de 91 à 43% alors qu'elle reste stable à 70% dans le groupe EVA K(-)( $p=0,09$ ).
- Le nombre moyen de traitements psychotropes quotidiens ne varie que très peu dans les deux sous-groupes : de 2,96 (écart-type 1,06) en début d'étude à 2,54(écart-type 1,01) en fin d'étude dans le groupe EVA K(+), et de 2,53(écart-type 0,72) en début d'étude à 2,65(écart-type 0,71) en fin d'étude dans le sous-groupe EVA K(-).

Dans les sous groupes EN :

- avant de recevoir de la kétamine, la souffrance psychique est considérée comme intense dans 55% des cas, modérée dans 11%, et faible ou absente dans 33%. Après adjonction de kétamine à la fin de l'étude, la souffrance psychique est intense dans 44%, modérée toujours dans 11% et faible ou absente dans 44%. On note donc une diminution de la douleur psychique dans 22%, une stabilité dans 56% et une aggravation dans 22% des cas. Dans le groupe contrôle, en début d'étude, la souffrance psychique est considérée comme intense dans 40% des cas, modérée également dans 40%, et faible ou absente dans 20% des cas. A la fin de l'étude, on note une souffrance psychique intense chez 60% des patients de ce groupe, modérée chez 20% et faible ou absente chez 20% également des patients. Ainsi il n'y a jamais de diminution de la souffrance psychique, une stabilité de cette souffrance chez 80% des patients et une aggravation chez 20% des patients de ce sous-groupe contrôle. Il faut noter le faible échantillonnage de ce sous-groupe contrôle (n= 5).
- Le nombre moyen de symptômes psychiques quotidiens passe de 2 (écart-type 1,65) à 1,33 (écart-type 0,87) dans le groupe EN K(+) et de 1,2 (écart-type 1,31) à 1,6 (écart-type 1,14) dans le sous-groupe EN K(-). Les deux sous-groupes sont significativement comparables en début et en fin d'étude ( $p > 0,3$ ).
- Si l'on s'attarde sur la présence d'anxiété, on remarque une différence entre les deux sous-groupes ; en effet on passe de 88 à 67% des patients dans le sous-groupe EN K(+) alors qu'elle concerne 60% des patients du sous-groupe EN K(-) en début et en fin d'étude.
- Le nombre moyen de traitements psychotropes quotidiens est stable dans les deux sous-groupes : il passe de 3,11 (écart-type 0,93) à 3 (écart-type 1) dans le sous-groupe EN K(+), et de 2,4 (écart-type 1,67) à 2,2 (écart-type 1,09) dans le sous-groupe EN K(-). Il n'y a pas de différence significative entre les deux sous-groupes ( $p > 0,15$ ).

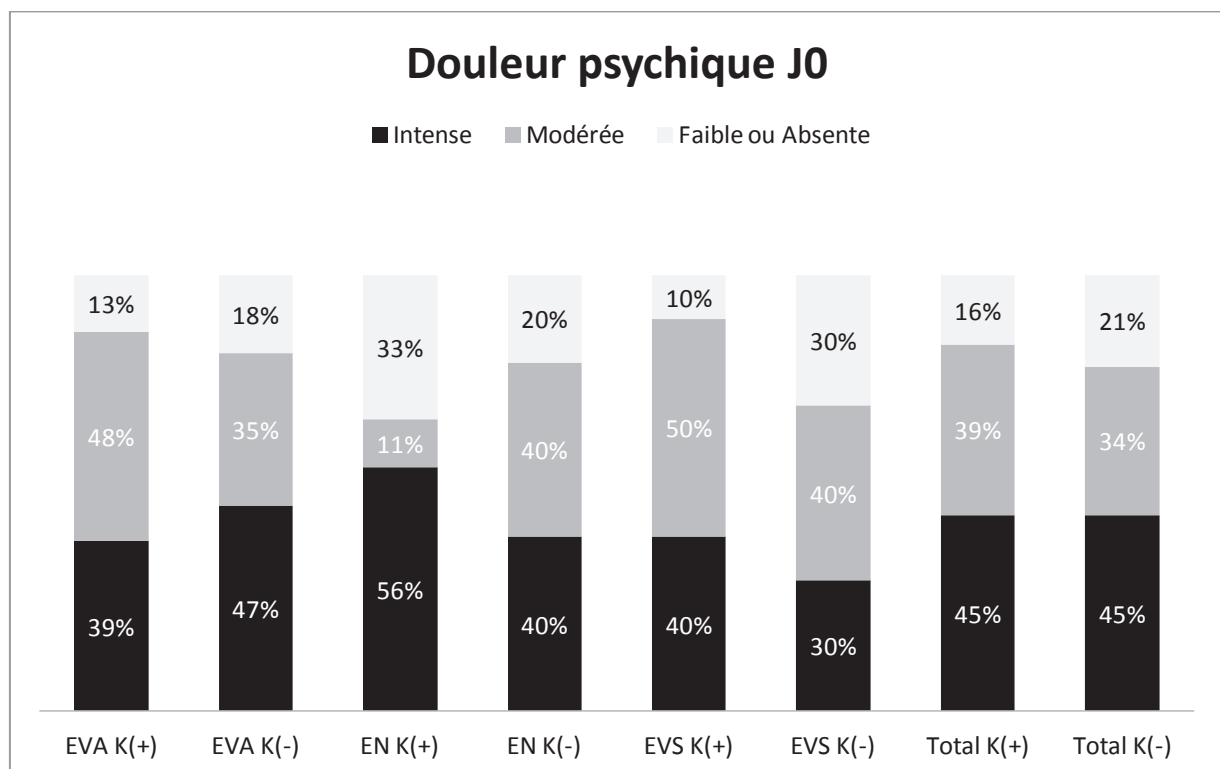
Dans les sous-groupes EVS :

- dans le sous-groupe EVS K(+) la souffrance psychique considérée comme intense passe de 40% à 20%, celle considérée comme modérée de 50% à 0 et celle considérée comme faible ou absente de 10% à 80% des patients. On a alors une diminution de la souffrance psychique chez 70% des patients, une



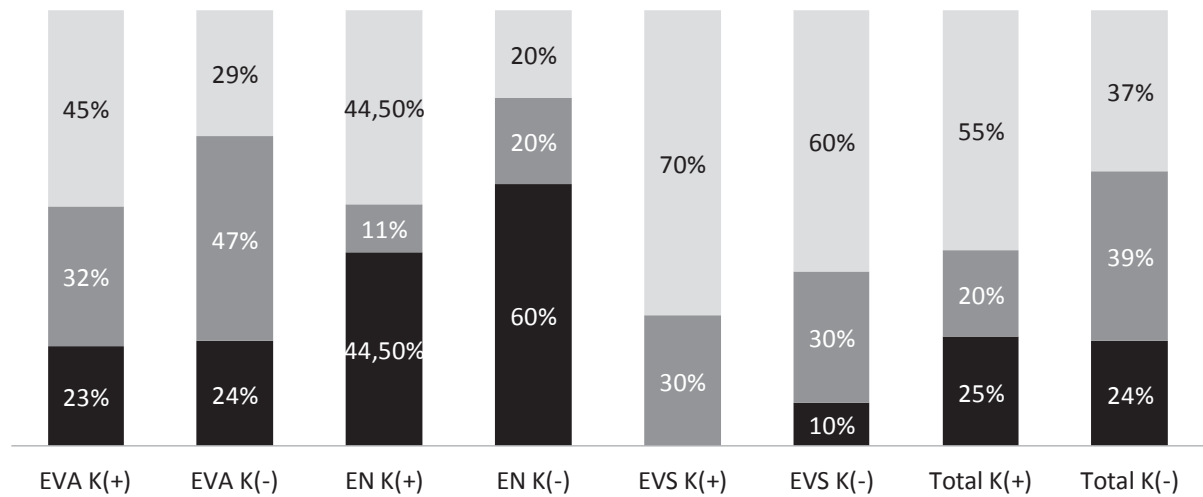
stabilité chez 10% et une aggravation chez seulement 20% des patients. Dans le groupe EVS K(-), la souffrance psychique considérée comme intense passe de 30 à 10%, celle considérée comme modérée de 40 à 30% et celle considérée comme faible ou absente de 30 à 40%. Ainsi on note une diminution de la souffrance psychique dans 50% des cas, une stabilité dans 40% et une aggravation dans 10% des cas.

- Le nombre moyen de symptômes psychiques quotidiens passe de 2,3 (écart-type 1,06) à 0,6 (écart-type 0,84) dans le sous-groupe EVS K(+) et de 1,2 (écart-type 1,13) à 0,8 (écart-type 0,63) dans le sous-groupe EVS K(-). La variation des symptômes psychiques est significativement différente entre les deux sous- groupes ( $p=0,03$ ), cependant les groupes sont significativement différents en début d'étude ( $p=0,03$ ) et identiques en fin d'étude ( $p=0,56$ ).
- Si l'on regarde plus spécifiquement la présence d'angoisse, on remarque qu'elle passe de 80 à 30% dans le sous-groupe EV K(+) alors qu'elle reste stable à 60% dans le sous-groupe EVS K(-). Le nombre moyen de traitements psychotropes quotidiens passe de 3,4 (écart-type 0,97) à 2,7 (écart-type 0,67) dans le sous-groupe EVS K(+); cette baisse est significative ( $p=0,07$ ). Dans le sous-groupe EVS K(-), il passe de 2,4 (écart-type 1,07) à 2,5 (écart-type 0,85).



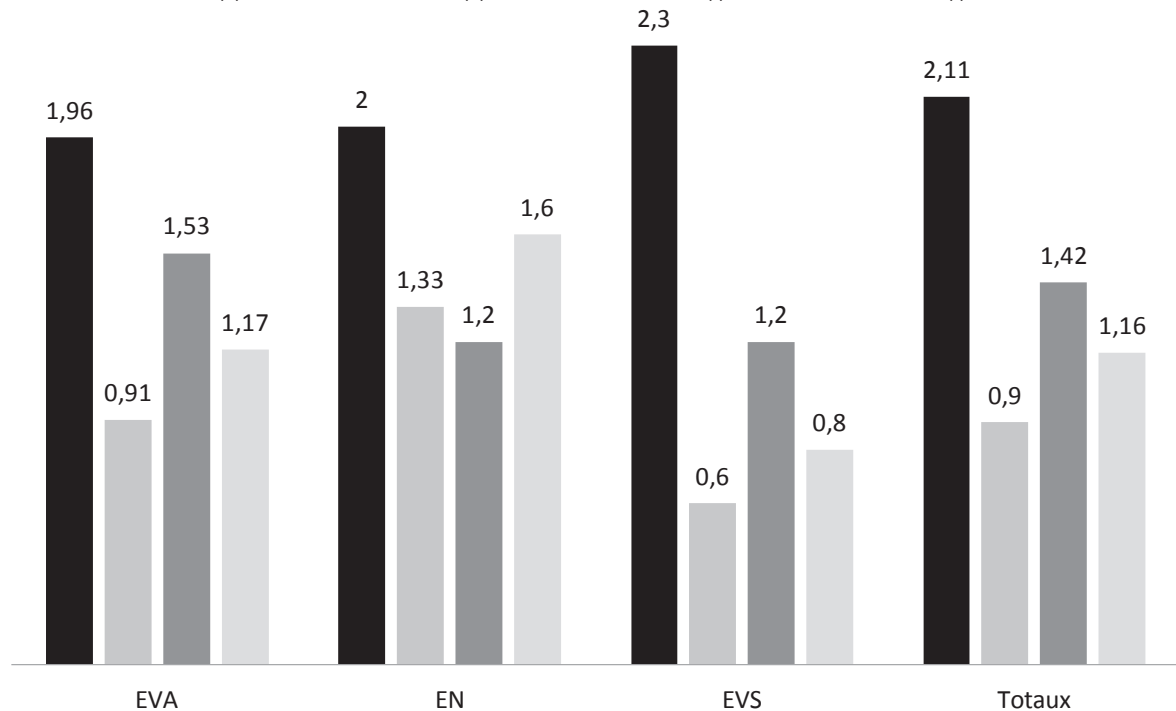
## Douleur psychique JS

■ Intense ■ Modérée ■ Faible ou Absente

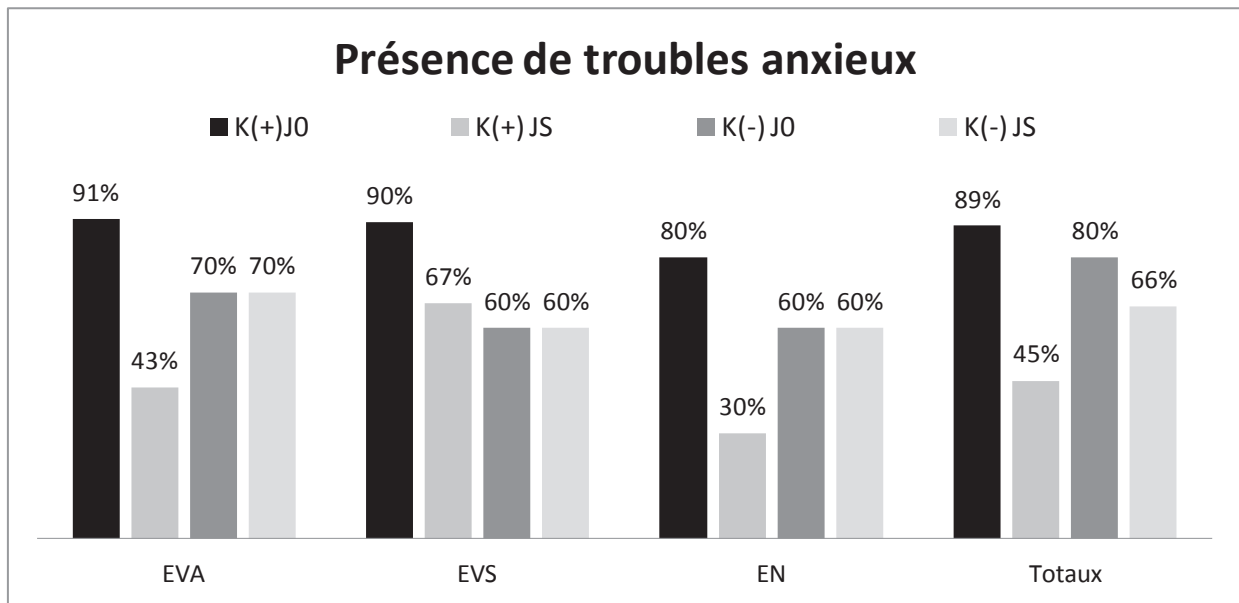


## Nombre de Symptômes psychiques quotidiens

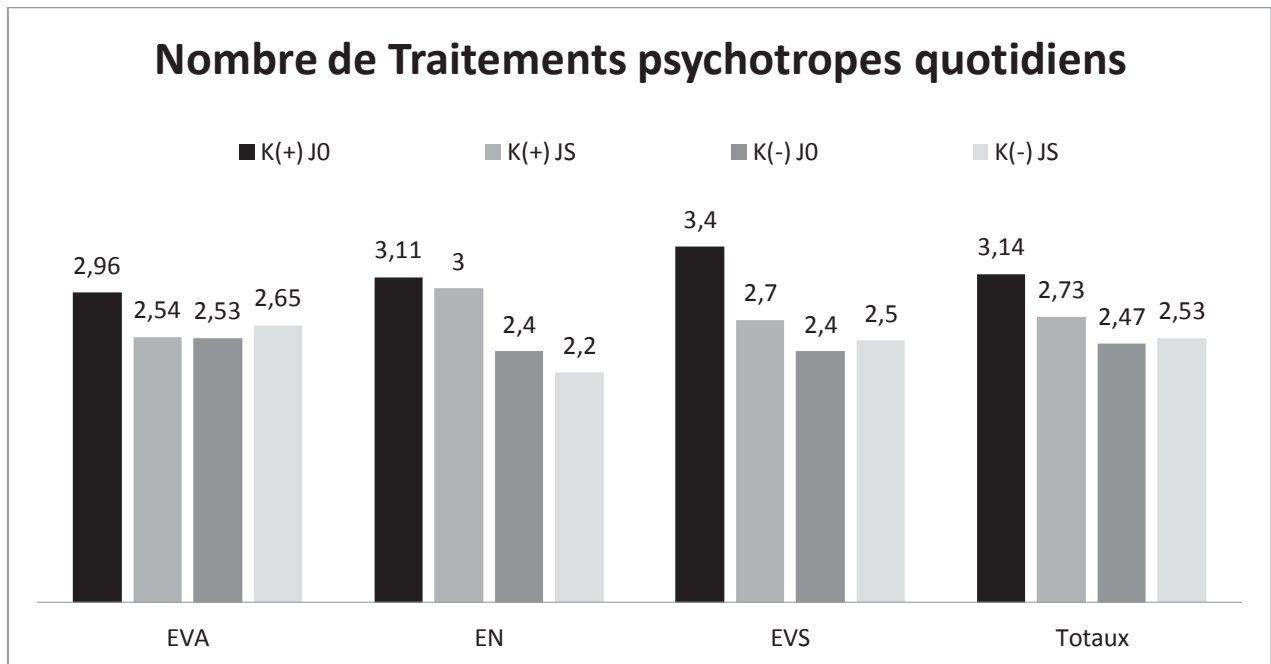
■ K(+) J0 ■ K(+) JS ■ K(-) J0 ■ K(-) JS



## Présence de troubles anxieux



## Nombre de Traitements psychotropes quotidiens



#### d) L'utilisation de la kétamine

La kétamine est principalement utilisée par voie intraveineuse (95%). La voie sous cutanée est utilisée dans presque 12% et la voie topique chez 2 des 40patients (soit 4%). La voie orale n'a jamais été utilisée dans la période de l'étude. A noter un changement de voie d'abord en cours d'étude chez 5 patients (12%).

A l'introduction de la kétamine, la dose moyenne quotidienne est de 21,45mg (mais varie de 1 à 90mg) le plus souvent par bolus (52,3%) , parfois par SAP+bolus (30,9%), rarement par SAP seule (16,7%), jamais par PCA.

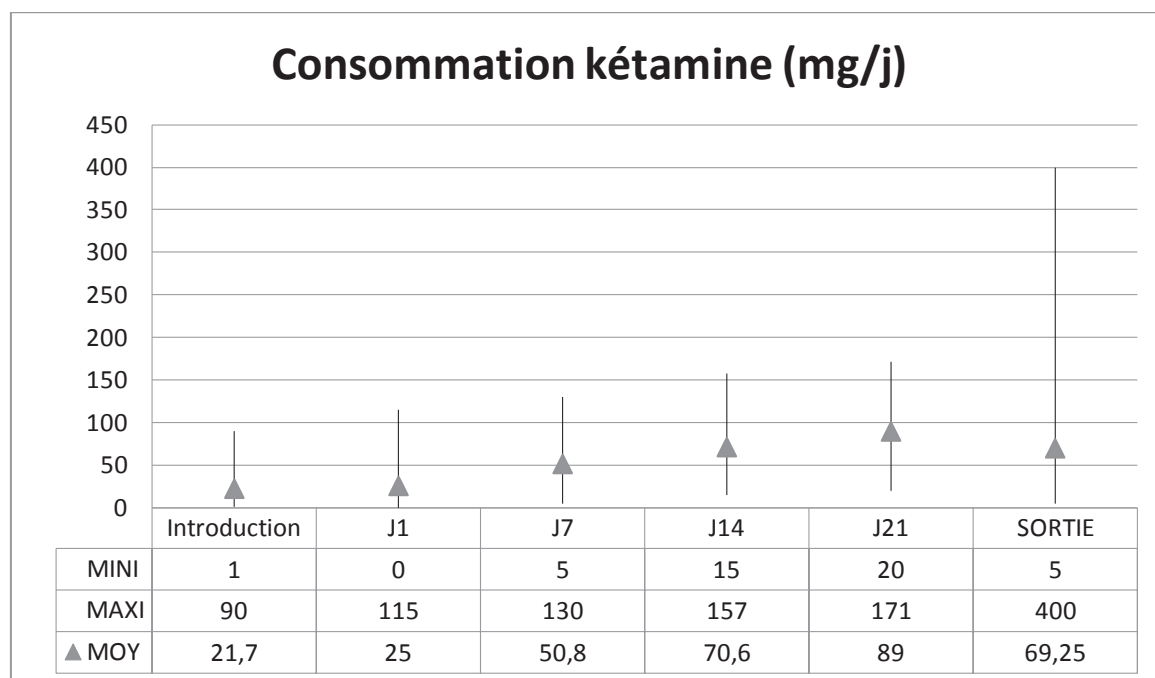
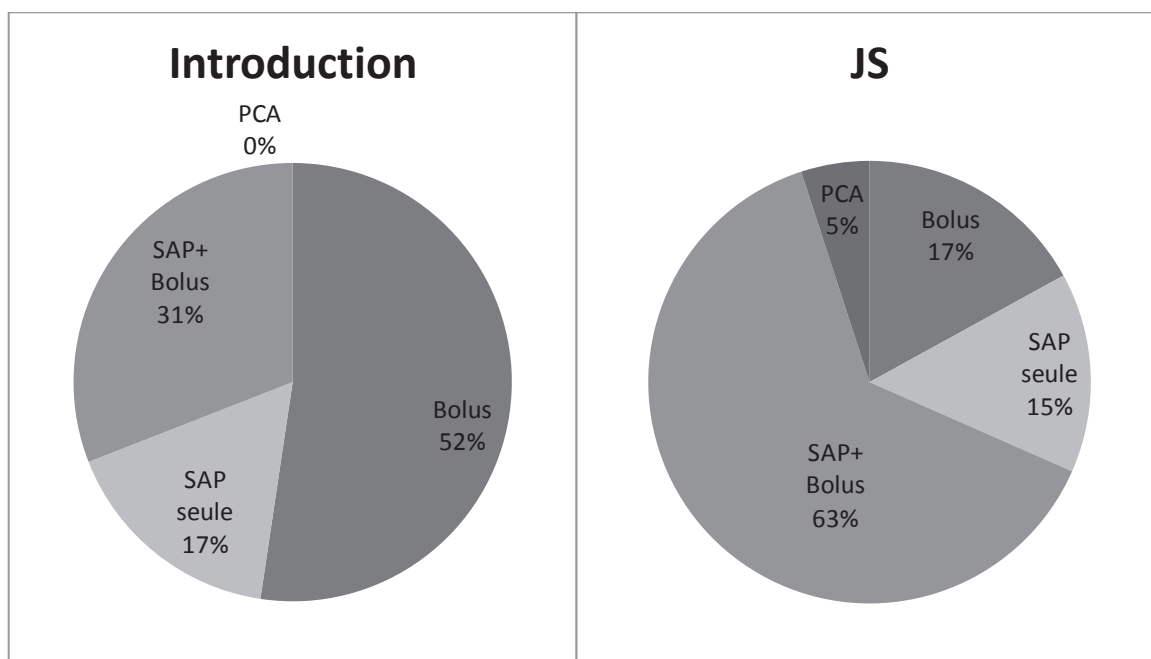
A J1 d'utilisation de kétamine, les boli seuls se font moins fréquents (30%), et les associations SAP+bolus plus nombreuses (43,5%). En effet, l'introduction de la kétamine se fait le plus souvent par bolus de 5mg sur 30min répétés une ou deux fois afin de voir comment le patient tolère le produit et s'il est soulagé même partiellement. Ensuite soit le produit est passé en SAP avec le maintien ou non des boli, soit les boli seuls sont maintenus, le tout en fonction du type de douleur (permanente avec paroxysmes, ou par pics douloureux seuls). L'utilisation par SAP seule reste stable (20%) et l'utilisation par PCA exceptionnelle (1 des 40 patients). En effet la nécessité de trouver la dose de fond nécessaire à l'obtention d'une antalgie suffisante peut prendre plusieurs jours et passe par le calcul du nombre de boli nécessaires.

En fin d'étude, la dose quotidienne moyenne est de 70,6mg, mais varie de 5 à 400mg en fonction des patients, de la durée de traitement, de l'intensité de la douleur et de l'évolution de la maladie. La modalité d'utilisation est le plus souvent par SAP+bolus (63,4%), les boli seuls passent à 17%, l'utilisation de SAP sans bolus à 14,6%, l'utilisation de la PCA restant là aussi exceptionnelle (2 des 40patients soit 5%).

La durée moyenne de traitement est de 16 jours mais varie de 1 à 56 jours. L'augmentation moyenne est de 49,4mg par séjour (variant de -30mg à +385mg/séjour) et de 2,45mg par jour (-5 à +9,35mg/jour).

Voie d'abord	IV	SC	Per Os	Topique	Intrathécale	Rectale	Nasale	Changement de voie
%	95,2%	11,9%	0%	4,7%	0%	0%	0%	11,9%

**Utilisation de la kétamine :**



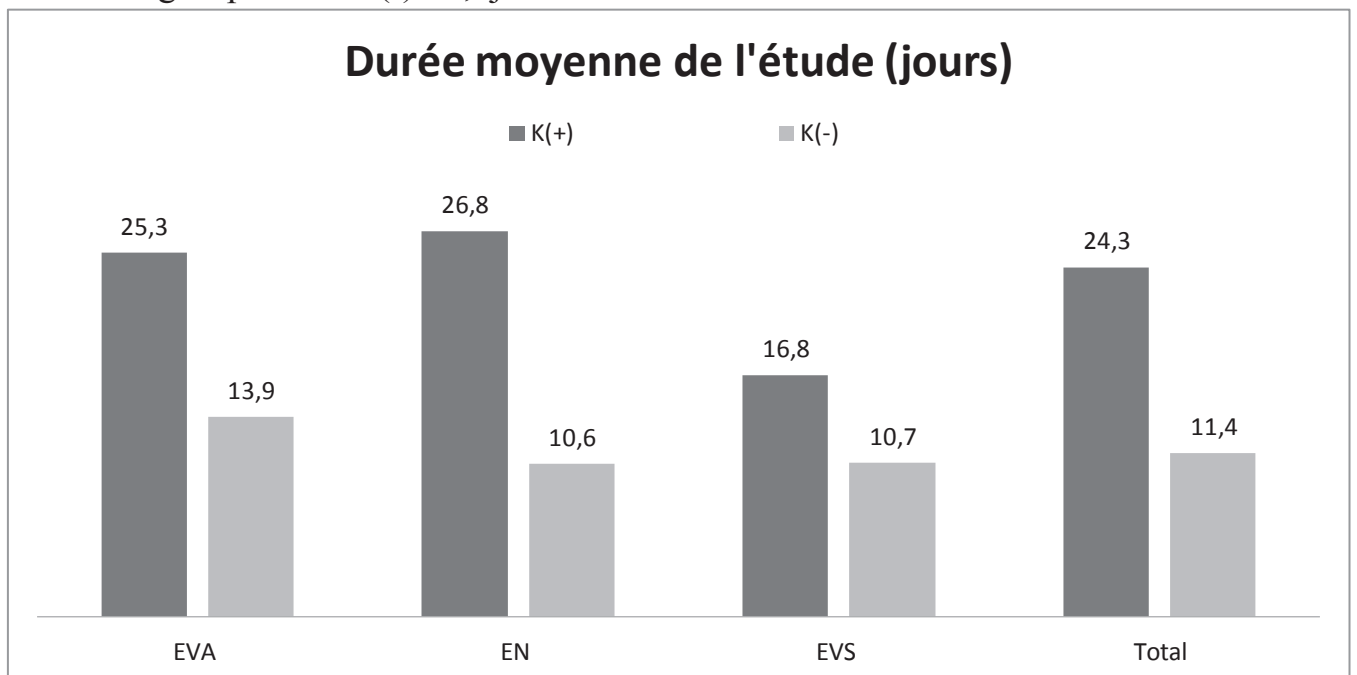
### e) Sortie d'étude

- La durée d'étude : c'est la durée partant du début de l'hospitalisation jusqu'à l'arrêt de l'étude (soit sortie du service, soit décès, soit arrêt de la kétamine).

Les deux sous-groupes EVA sont différents significativement ( $p=0,03$ ): le sous-groupe EVA K(+) ayant une durée moyenne plus longue (25,3 jours) que le sous-groupe EVA K(-) (13,9 jours), ce qui peut être expliqué par le fait que l'introduction de la kétamine se fait lorsque les autres techniques antalgiques ont échoué, la durée d'hospitalisation est alors plus longue.

De même les deux sous-groupes EN ( $p=0,04$ ) : le sous-groupe EN K(+) a une durée moyenne d'étude plus longue (26,8 jours) que le sous-groupe EN K(-) (10,6 jours).

Par contre les deux sous-groupes EVS sont significativement comparables ( $p=0,17$ ) : le sous-groupe EVS K(+) a une durée moyenne d'étude de 16,8 jours et le sous-groupe EVS K(-) 10,7 jours.



- Le mode de sortie d'étude : on compte 3 modes de sorties communes aux deux groupes : le décès pendant l'hospitalisation dans le service, le retour à domicile, le transfert dans un autre service hospitalier. L'hospitalisation à domicile est considérée ici comme un retour à domicile. Un autre mode

de sortie spécifique au groupe kétamine est l'arrêt de la kétamine pour intolérance ou indisponibilité du produit dans le service ou dans la future structure d'accueil (domicile ou autre service).

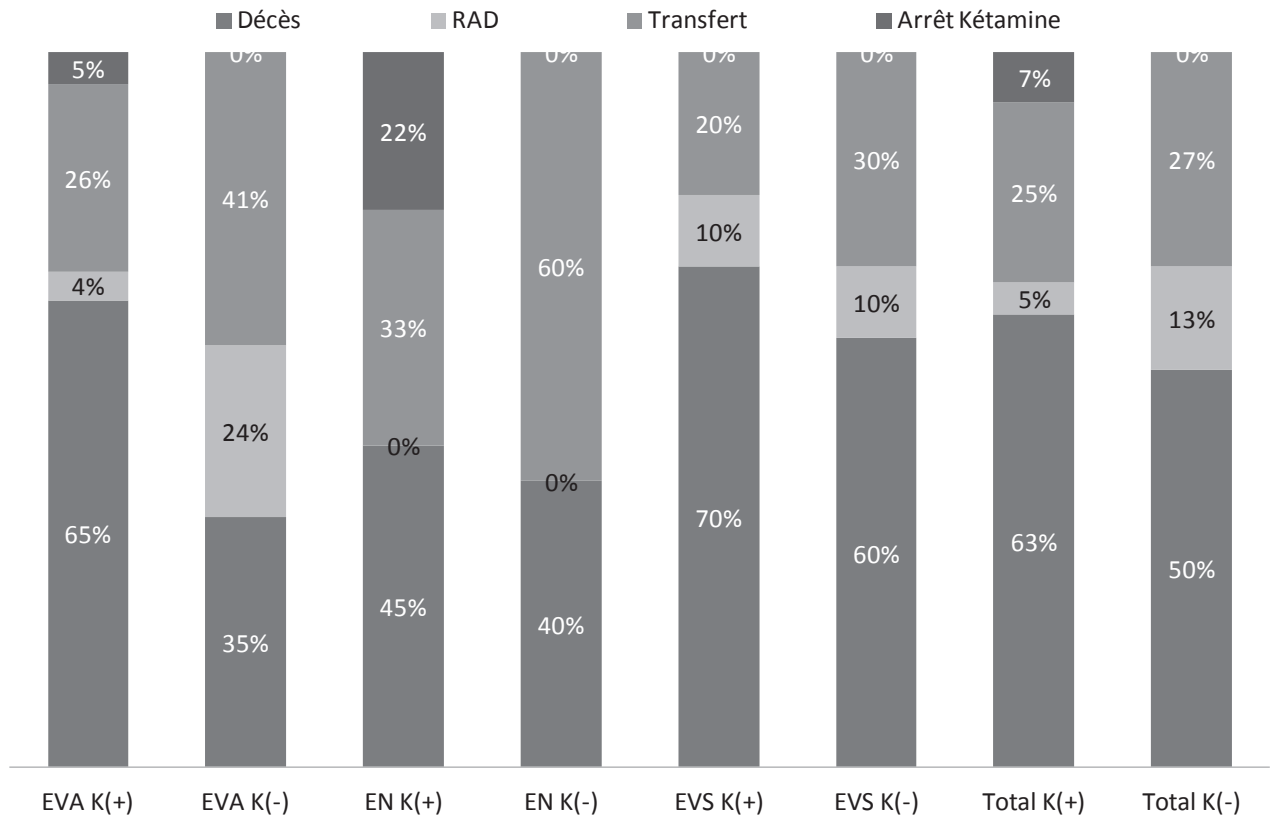
Dans les sous-groupes EVA on compte significativement plus de décès dans le sous-groupe EVA K(+) (65%) que dans le sous-groupe contrôle (35%)( $p=0,06$ ), ce qui peut être expliqué par la durée plus longue d'hospitalisation. Le retour à domicile est significativement plus fréquent ( $p=0,07$ ) dans le sous-groupe contrôle EVA K(-) (23%) que dans le sous-groupe EVA K(+) (4%), ce qui peut être expliqué par le fait que les douleurs sont plus difficiles à soulager dans le groupe kétamine, par la durée plus longue d'hospitalisation et par le fait que parfois le retour au domicile avec la kétamine est impossible. Le transfert dans un autre service est comparable entre les deux sous-groupes ( $p=0,19$ ) : 26% dans le sous-groupe EVA K(+) et 41% dans le sous-groupe EVA K(-).

Dans les sous groupes EN, les modes de sortie sont significativement comparables. Les décès parviennent chez 44% des patients du sous-groupe EN K(+) et 40% des patients du sous-groupe EN K(-). S'il n'y a eu aucun retour à domicile possible dans les deux sous-groupes, le transfert dans un autre service a pu être fait dans 33% des patients du sous-groupe EN K(+) et 60% des patients du sous-groupe EN K(-) ( $p=0,37$ ).

Dans les sous-groupes EVS, les modes de sortie sont également significativement comparables. Les décès représentent 70% des patients ayant reçu de la kétamine, et 60% des patients du sous-groupe contrôle. Le retour au domicile a pu être fait dans 10% des cas dans les deux sous-groupes. Un transfert dans un autre service chez 20% des patients du sous-groupe EVS K(+) et chez 30% des patients du sous-groupe EVS K(-).

Nous avons dû arrêter la kétamine chez 3 des 42 patients (7%) : 2 patients ne l'ont pas supportée, et elle a été arrêtée devant l'impossibilité de la poursuivre à domicile chez un patient.

## Sortie de l'étude





## EVA K(+)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Moy	ET	p
Age		39	80	75	53	83	62	31	50	59	66	50	38	67	59	62	59	53	55	56	63	57	47	38	<b>56,61</b>	13,08	
KARNOFSKY		50	50	40	50	30	30	60	40	40	60	30	40	20	30	40	40	30	60	50	30	50	40	50	<b>41,74</b>	11,14	
OMS		2	3	3	30	3	4	2	3	3	1	3	3	4	3	3	3	2	2	3	3	3	3	2	<b>3,957</b>	5,717	
SEXE	F	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	<b>0,565</b>	0,507	
	H	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	<b>0,435</b>	0,507	
Psychiatrique		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	<b>0,217</b>	0,422	
Neurologique		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,043</b>	0,209	
Cardiaque		1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,261</b>	0,449	
Pulmonaire		0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,13</b>	0,344	
Insuffisance Rénale		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	<b>0,13</b>	0,344	
Insuffisance Hépatique		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,087</b>	0,288	
Douleur rebelle		1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>0,957</b>	0,209	
Souffrance totale		1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	<b>0,609</b>	0,499	
Demande d'euthanasie		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,043</b>	0,209	
Épuisement de l'entourage		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	<b>0,174</b>	0,388	
Domicile		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	<b>0,217</b>	0,422	
Autre service		1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	<b>0,783</b>	0,422	
mode	IV	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>1</b>	0	
	SC	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,043</b>	0,209	
	Topique	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>0,087</b>	0,288	
	Per Os	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
DOSE	J0	40	5	35	15	5	35	30	15	40	25	5	5	10	15	15	15	10	90	5	10	20	10	45	<b>21,74</b>	19,63	
	JS	45	5	160	115	40	85	30	40	35	80	0	80	10	400	15	30	70	270	95	120	150	30	125	<b>88,26</b>	92,57	
BOLUS	J0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	<b>0,565</b>	0,507	
	JS	0	0	0	0	0	0		0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,182</b>	0,395	
SAP	J0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	<b>0,174</b>	0,388	
	JS	1	0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,091</b>	0,294	
SAP+BOLUS	J0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>0,261</b>	0,449	
	JS	0	1	1	1	1	1		0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	<b>0,682</b>	0,477	
PCA	J0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
	JS	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>0,045</b>	0,213	

Moy: moyenne  
ET: Ecart-Type  
p: p-value J0àJS

## EVA K(+)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Moy	ET	p
EVA	J0	7	8	5	7	8	7	7	7	10	5	10	5	10	6	6	8	8	8	4	8	9	9	1	<b>7,087</b>	2,13	2,38E-05
	JS	0	0	0	0	4	8	8	2	2	3	0	9	0	0	0	3	7	5	5	10	2	5	0	<b>3,174</b>	3,353	
Equivalent morphine per os (mg/j)	J0	765	240	255	1485	70	6300	2040	1170	705	675	252	670	690	270	105	285	230	570	1170	420	1000	1598	900	<b>950,7</b>	1275	0,255472
	JS	1035	262,5	212,5	546	75	9400	2490	1170	1165	1700	390	1980	690	1250	80	285	480	3300	1638	450	4290	1035	1110	<b>1479</b>	2014	
Opioïde	morphine	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	<b>0,435</b>	0,507	
	oxycodone	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	<b>0,783</b>	0,422	
	fentanyl	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,087</b>	0,288	
	sophidone	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,043</b>	0,209	
	sufentanyl	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	<b>0,304</b>	0,47	
	methadone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
	rotation	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	<b>0,652</b>	0,487	
EI totaux	J0	3	5	0	4	2	2	0	2	0	3	2	3	3	5	4	3	2	1	0	2	1	1	1	<b>2,13</b>	1,517	3,25E-02
	JS	0	3	1	2	1	0	0	2	0	1	2	0	2	2	0	0	2	2	2	1	0	5	0	<b>1,273</b>	1,278	
Coantalgique	J0	4	4	3	10	7	6	10	10	9	5	7	6	7	4	7	5	4	9	9	5	7	8	7	<b>6,652</b>	2,166	9,53E-03
	JKS	4	3	3	8	5	6	8	5	8	3	5	6	4	3	4	4	6	4	4	6	2	8	7	<b>4,909</b>	1,846	
Souffrance psychique	Faible J0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	<b>0,13</b>	0,344	0,07
	Modérée J0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	<b>0,478</b>	0,511	
	Forte J0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	<b>0,391</b>	0,499	
	Faible JS	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	<b>0,455</b>	0,507	
	Modérée JS	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	<b>0,318</b>	0,487	
	Forte JS	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,227</b>	0,422	
	Diminution	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	<b>0,435</b>	0,507	
	Augmentation	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,13</b>	
Stabilité	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	<b>0,391</b>	0,499		
Symptôme psychique	J0	2	3	2	2	3	2	1	2	1	3	2	1	0	2	4	3	3	0	3	2	1	2	1	<b>1,957</b>	1,022	6,00E-04
	JS	0	0	3	3	1	1	0	2	1	0	0	2	0	1	0	1	2	1	0	0	1	0	1	<b>0,909</b>	0,968	
Anxiété	J0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	<b>0,913</b>	0,288	5,00E-04
	JS	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	<b>0,435</b>	0,507	
Psychotrope	J0	3	3	2	4	3	4	4	3	3	3	3	5	0	4	3	2	1	3	3	2	3	4	3	<b>2,957</b>	1,065	0,204028
	JS	3	2	2	3	3	2	3	2	3	3	4	5	1	2	2	1	2	2	2	2	2	4	4	<b>2,545</b>	0,992	

Moy: moyenne  
ET: Ecart-Type  
p: p-value J0àJS

## EVA K(+)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Moy	ET	p	
Sortie	Arrêt kétamine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4%	0,209	
	Décès	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	65%	0,487	
	RAD	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4%	0,209	
	Transfert	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	26%	0,449	
Durée traitement	15	3	22	28	11	8	1	30	5	13	9	8	1	44	3	9	19	48	56	16	19	10	20	17,3	15,05			
Durée étude	18	11	26	37	12	49	2	46	5	19	9	8	3	47	21	10	21	50	78	20	43	25	22	25,3	19,19			

Moy: moyenne  
 ET: Ecart-Type  
 p: p-value J0àJ5

### EVA K(-)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Moy	ET	p
Age		73	80	82	53	58	78	55	74	80	44	71	75	69	53	72	46	79	<b>67,2</b>	12,8	
KARNOFSKY		30	50	50	40	60	30	30	30	40	60	40	40	30	60	60	40	40	<b>42,9</b>	11,6	
OMS		3	3	3	3	1	3	4	3	3	3	3	3	4	3	2	3	3	<b>2,94</b>	0,66	
SEXE	F	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	<b>0,47</b>	0,51	
	H	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	<b>0,53</b>	0,51	
Psychiatrique		0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	<b>0,35</b>	0,49	
Neurlogique		0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	<b>0,24</b>	0,44	
Cardiaque		0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>0,29</b>	0,47	
Pulmonaire		0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	<b>0,41</b>	0,51	
Insuffisance Rénale		0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	<b>0,41</b>	0,51	
Insuffisance Hépatique		0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	<b>0,29</b>	0,47	
Douleur rebelle		1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	<b>0,82</b>	0,39	
Souffrance totale		1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	<b>0,71</b>	0,47	
Demande d'euthanasie		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	<b>0,06</b>	0,24	
Epuisement de l'entourage		1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,29</b>	0,47	
Domicile		0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	<b>0,59</b>	0,51	
Autre service		1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	<b>0,41</b>	0,51	
EVA	J0	8	9	7	8	6	7	8	10	5	9	8	9	5	7	9	7	9	<b>7,71</b>	1,45	
	JS	2	6	5	8	0	0	2	0	0	0	6	2	0	2	0	7	6	7	<b>3,12</b>	
Equivalent morphine per os (mg/j)	J0	15	160	100	375	0	210	180	507	10	312	120	30	180	540	220	180	55	<b>188</b>	164	
	JS	87	135	105	1128	60	330	280	292	10	540	120	40	195	1300	375	280	140	<b>319</b>	365	
Opioïde	Morphine	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	<b>0,53</b>	0,51	
	Oxycodone	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	<b>0,76</b>	0,44	
	Fentanyl	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,24</b>	0,44	
	Sophidone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
	Sufentanyl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>0,06</b>	0,24	
	Méthadone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
	Rotation	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	<b>0,53</b>	0,51	
El totaux	J0	2	0	3	2	0	2	2	1	1	2	3	0	1	0	0	2	3	<b>1,41</b>	1,12	
	JS	3	1	0	4	0	1	1	0	0	2	3	1	2	1	0	2	1	<b>1,29</b>	1,21	

Moy: moyenne  
ET: Ecart-Type  
p: p-value J0-JS

## EVA K(-)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Moy	ET	p
Coantalgique	J0	5	5	3	7	5	3	5	5	4	2	4	5	8	3	4	3	3	<b>4,35</b>	1,54	0,16169
	JS	4	7	1	10	7	4	8	6	3	3	4	4	7	4	7	5	6	<b>5,29</b>	2,23	
Souffrance psychique	Faible J0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>0,18</b>	0,39	0,42
	Modérée J0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,35</b>	0,49	
	Intense J0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	<b>0,47</b>	0,51	
	Faible JS	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	<b>0,29</b>	0,47	
	Modérée JS	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	<b>0,47</b>	0,51	
	Intense JS	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	<b>0,24</b>	0,44	
	Diminution	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	<b>0,47</b>	0,51	
	Augmentation	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,12</b>	0,33	
STABLE	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	<b>0,41</b>	0,51		
Symptômes psychiques	J0	1	1	3	2	0	1	1	2	2	1	1	3	3	0	3	0	2	<b>1,53</b>	1,07	0,3
	JS	2	2	1	3	0	0	2	0	2	1	1	1	0	1	2	1	1	<b>1,18</b>	0,88	
Anxiété	J0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	<b>0,71</b>	0,47	0,3
	JS	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	<b>0,71</b>	0,47	
Psychotrope	J0	1	3	2	3	2	2	3	2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	<b>2,53</b>	0,72	0,63
	JS	2	2	2	3	2	2	4	2	3	2	2	3	3	3	3	4	3	<b>2,65</b>	0,7	
Sotie	Décès	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	<b>35%</b>	0,49	
	RAD	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>24%</b>	0,44	
	Transfert	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	<b>41%</b>	0,51	
Durée étude		20	8	13	9	11	4	21	7	8	9	8	15	16	36	10	30	11	<b>13,9</b>	8,56	

Moy: moyene  
ET: Ecart-Type  
p: p-value J0-JS

EN K(+)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	Moy	ET	p
Age		45	63	54	61	62	49	33	66	56	54,3	10,5	
KARNOFSKY		60	40	40	50	60	20	50	50	60	47,8	13	
OMS		2	3	3	3	2	3	3	3	2	2,67	0,5	
SEXE	F	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0,33	0,5	
	H	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0,67	0,5	
Psychiatrique		1	1	0	0	1	0	0	0	0	0,33	0,5	
Neurologique		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cardiologique		0	0	1	0	1	0	0	0	1	0,33	0,5	
Pulmonaire		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0,11	0,33	
Insuffisance rénale		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0,11	0,33	
Insuffisance hépatique		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0,11	0,33	
Douleur rebelle		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
Souffrance totale		1	1	1	0	1	1	1	1	0	0,78	0,44	
demande euthanasie		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Epuisement de l'entourage		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Domicile		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0,22	0,44	
Autre service		1	1	1	1	1	1	0	1	0	0,78	0,44	
Kétamine mode	IV	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0,89	0,33	
	SC	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0,33	0,5	
	Topique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Per os	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Kétamine dose(mg/j)	J0	20	40	13	20	20	5	20	5	1	16	11,8	0,06
	JS	50	67	40	90	35	5	210	15	15	58,6	62,9	
BOLUS	J0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0,67	0,5	
	JS	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
SAP	J0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,11	0,33	
	JS	0	0	0	0	0		0	1	0	0,13	0,35	
BOLUS +SAP	J0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0,22	0,44	
	JS	0	1	1	1	1		1	0	1	0,75	0,46	
PCA	J0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	JS	1	0	0	0	0		0	0	0	0,13	0,35	
EN	J0	6	6	5	7	6	8	4	8	2	5,78	1,92	0,66
	JS	10	5	9	0	0	7	7	8	0	5,11	4,08	
Opiïdes (mg/j)	J0	480	312	90	1740	960	2730	395	1155	300	907	860	0,28
	JS	510	738	330	2190	1410	1470	9000	1850	225	1969	2726	
Type de morphine	Morphine	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0,22	0,44	
	Oxycodone	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0,89	0,33	
	Fentanyl	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0,22	0,44	
	Sophidone	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,11	0,33	
	Sufentanyl	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0,33	0,5	
	Méthadone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Rotation	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0,67	0,5	
EI totaux	J0	1	2	3	2	1	3	3	1	0	1,78	1,09	0,87
	JS	1	1	1	2	0	1	0	5	4	1,67	1,73	
Coantalgiques	J0	9	7	5	7	4	6	5	6	7	6,22	1,48	0,22
	JS	7	7	3	6	6	5	5	6	3	5,33	1,5	

Moy: moyenne  
ET: Ecart-Type  
p:p-value

EN K(+)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	Moy	ET	p
Souffrance psychique	faible J0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	<b>0,33</b>	0,5	0,88
	modérée J0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,11</b>	0,33	
	forte J0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	<b>0,56</b>	0,53	
	faible JS	0	0	1	1	1	1	0	0	0	<b>0,44</b>	0,53	
	modérée JS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>0,11</b>	0,33	
	forte JS	1	1	0	0	0	0	1	1	0	<b>0,44</b>	0,53	
	Diminution	0	0	1	1	0	0	0	0	0	<b>0,22</b>	0,44	
	Augmentation	0	1	0	0	0	0	0	0	1	<b>0,22</b>	0,44	
Stabilité	1	0	0	0	1	1	1	1	0	<b>0,56</b>	0,53		
Symptôme psychique	J0	5	2	4	2	2	1	0	2	0	<b>2</b>	1,66	0,3
	JS	2	2	1	0	0	1	2	2	2	<b>1,33</b>	0,87	
Anxiété	J0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	<b>0,89</b>	0,33	0,25
	JS	1	1	0	0	0	1	1	1	1	<b>0,67</b>	0,5	
Psychotrope/j	J0	5	2	3	3	4	3	3	3	2	<b>3,11</b>	0,93	0,81
	JS	5	3	2	3	3	3	2	4	2	<b>3</b>	1	
Sortie	Arrêt	0	0	0	0	0	0	1	1	0	<b>22%</b>	0,44	
	Décès	0	0	1	1	0	1	0	0	1	<b>44%</b>	0,53	
	RAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0%</b>	0	
	Transfert	1	1	0	0	1	0	0	0	0	<b>33%</b>	0,5	
Durée Kétamine		14	38	11	13	13	1	25	12	28	<b>17,2</b>	11,1	
Durée étude		29	56	21	22	14	8	32	27	32	<b>26,8</b>	13,6	

Moy: moyenne  
 ET: Ecart-Type  
 p:p-value

Patients		1	2	3	4	5	Moy	ET	p
Age		40	63	53	57	55	<b>53,6</b>	8,47	
KARNOFSKY		30	50	40	30	50	<b>40</b>	10	
OMS		3	2	2	4	1	<b>2,4</b>	1,14	
SEXE	F	1	1	0	0	0	<b>0,4</b>	0,55	
	H	0	0	1	1	1	<b>0,6</b>	0,55	
Psychiatrique		1	0	1	0	1	<b>0,6</b>	0,55	
Neurologique		0	0	0	0	1	<b>0,2</b>	0,45	
Cardiologique		0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
Pulmonaire		0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
Insuffisance Rénale		0	1	0	0	0	<b>0,2</b>	0,45	
Insuffisance Hépatique		0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
Douleur rebelle		0	1	1	1	1	<b>0,8</b>	0,45	
Souffrance totale		1	0	1	1	1	<b>0,8</b>	0,45	
Demande d'euthanasie		0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
Epuisement de l'entourage		0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
Domicile		0	1	1	1	0	<b>0,6</b>	0,55	
Autre service		1	0	0	0	1	<b>0,4</b>	0,55	
EN	J0	8	6	6	7	7	<b>6,8</b>	0,84	
	JS	6	8	5	0	0	<b>3,8</b>	3,63	
Opioïde (mg/j)	J0	420	120	960	43,5	320	<b>373</b>	361	0,71
	JS	435	120	1440	43,5	400	<b>488</b>	559	
Opioïde	morphine	0	0	0	0	1	<b>0,2</b>	0,45	
	oxycodone	1	0	1	1	1	<b>0,8</b>	0,45	
	fentanyl	0	1	0	0	0	<b>0,2</b>	0,45	
	sophidone	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
	sufentanyl	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
	methadone	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
rotation	0	0	0	1	0	<b>0,2</b>	0,45		
EI totaux	J0	1	1	2	1	2	<b>1,4</b>	0,55	0,46
	JS	2	2	1	0	0	<b>1</b>	1	
Coantalgiques	J0	9	4	4	3	5	<b>5</b>	2,35	0,59
	JS	6	5	9	3	6	<b>5,8</b>	2,17	
Souffrance psychique	Faible J0	0	0	0	1	0	<b>0,2</b>	0,45	1
	Modérée J0	0	1	0	0	1	<b>0,4</b>	0,55	
	Forte J0	1	0	1	0	0	<b>0,4</b>	0,55	
	Faible JS	0	0	0	1	0	<b>0,2</b>	0,45	
	Modérée JS	0	0	0	0	1	<b>0,2</b>	0,45	
	Forte JS	1	1	1	0	0	<b>0,6</b>	0,55	
	Diminution	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0	
	Augmentation	0	1	0	0	0	<b>0,2</b>	0,45	
Stabilité	1	0	1	1	1	<b>0,8</b>	0,45		
Symptôme psychique /j	J0	2	0	3	0	1	<b>1,2</b>	1,3	0,63
	JS	3	2	2	0	1	<b>1,6</b>	1,14	



Patients		1	2	3	4	5	Moy	ET	p
Anxiété	J0	1	0	1	0	1	<b>0,6</b>	0,55	1
	JS	1	1	1	0	0	<b>0,6</b>	0,55	
Psychotropes	J0	5	1	3	1	2	<b>2,4</b>	1,67	0,83
	JS	3	1	3	1	3	<b>2,2</b>	1,1	
Sortie	Décès	1	0	0	1	0	<b>40%</b>	0,55	
	RAD	0	0	0	0	0	<b>0%</b>	0	
	Transfert	0	1	1	0	1	<b>60%</b>	0,55	
Durée étude		9	7	31	3	3	<b>10,6</b>	11,7	

## EVS K(+)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moy	ET	p	
Age		50	62	73	74	53	64	55	63	73	80	<b>64,7</b>	10,1		
KARNOFSKY		40	50	20	30	20	50	50	30	20	30	<b>34</b>	12,6		
OMS		3	3	3	3	3	2	3	3	4	3	<b>3</b>	0,47		
SEXE	F	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	<b>0,4</b>	0,52		
	H	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1	<b>0,6</b>	0,52		
Psychiatrique		0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	<b>0,4</b>	0,52		
Neurologique		0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	<b>0,2</b>	0,42		
Cardiaque		1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	<b>0,4</b>	0,52		
Pulmonaire		0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	<b>0,3</b>	0,48		
Insuffisance Rénale		0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	<b>0,3</b>	0,48		
insuffisance Hépatique		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
Douleur rebelle		0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	<b>0,7</b>	0,48		
Souffrance totale		1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	<b>0,8</b>	0,42		
Demande d'euthanasie		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,1</b>	0,32		
Epuisement de l'entourage		0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>0,2</b>	0,42		
Domicile		0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	<b>0,3</b>	0,48		
Autre service		1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	<b>0,7</b>	0,48		
mode	IV	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	<b>0,9</b>	0,32		
	SC	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	<b>0,1</b>	0,32		
	Topique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
	Per os	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
DOSE	J0	30	10	20	60	5	7	60	35	10	20	<b>25,7</b>	20,5		
	JS	45	50	55	40	5	5	105	5	60	40	<b>41</b>	31		
BOLUS	J0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	<b>0,3</b>	0,48		
	JS	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	<b>0,2</b>	0,42		
SAP	J0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	<b>0,2</b>	0,42		
	JS	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	<b>0,3</b>	0,48		
BOLUS +SAP	J0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	<b>0,5</b>	0,53		
	JS	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	<b>0,5</b>	0,53		
PCA	J0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
	JS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
EVS	J0	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	<b>2,9</b>	0,32	0	
	JS	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	<b>0,4</b>	0,7		
Equivalent morphine per os (mg/j)	J0	675	600	705	36	135	1521	810	630	135	210	<b>546</b>	445	0,25	
	JS	700	3300	540	66	135	1170	2880	900	185	210	<b>1009</b>	1158		
Opioïde	Morphine	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	<b>0,2</b>	0,42		
	Oxycodone	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	<b>0,9</b>	0,32		
	Fentanyl	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	<b>0,2</b>	0,42		
	Sophidone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
	Sufentanyl	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,2</b>	0,42		
	Méthadone	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,1</b>	0,32		
	Rotation	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	<b>0,6</b>	0,52		
EI totaux	J0	3	5	6	1	4	4	2	0	1	1	<b>2,7</b>	2	0,13	
	JS	1	3	0	2	2	0	2	2	2	2	<b>1,6</b>	0,97		
Coantalgiques	J0	9	3	8	6	6	6	7	8	3	4	<b>6</b>	2,11	0,03	
	JS	3	4	7	2	6	5	5	3	3	2	<b>4</b>	1,61		

Moy: moyenne  
ET: Ecart-type  
p:p-value J0 à JS

## EVS K(+)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moy	ET	p
Souffrance psychique	Faible J0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,1	0,32	0,039
	Modérée J0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0,5	0,53	
	Intense J0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0,4	0,52	
	Faible JS	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0,8	0,42	
	Modérée JS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Intense JS	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0,2	0,42	
	Diminution	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0,7	0,48	
	Augmentation	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0,1	0,32	
	Stabilité	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0,2	0,42	
Symptômes psychiques	J0	3	2	4	3	2	1	3	1	3	1	2,3	1,06	0,0009
	JS	0	2	0	0	1	0	1	2	0	0	0,6	0,84	
Anxiété	J0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0,8	0,42	0,07
	JS	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0,3	0,48	
Psychotropes	J0	5	4	3	3	2	4	4	2	4	3	3,4	0,97	0,076
	JS	2	3	3	2	2	4	3	3	3	2	2,7	0,67	
Sortie	Arrêt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%	0	
	Décès	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	70%	0,48	
	RAD	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	10%	0,32	
	Transfert	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	20%	0,42	
Durée traitement		12	44	8	4	5	8	13	8	21	3	12,6	12,2	
Durée étude		6	48	14	8	14	21	14	10	22	11	16,8	12,1	

Moy: moyenne  
ET: Ecart-type  
p:p-value J0 à JS

## EVS K(-)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moy	E-T	p	
Age		56	80	80	76	35	86	46	53	70	86	<b>66,8</b>	18,05		
KARNOFSKY		30	20	50	50	30	40	30	20	50	20	<b>34</b>	12,65		
OMS		4	4	2	2	3	3	4	4	3	4	<b>3,3</b>	0,823		
SEXE	F	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	<b>0,7</b>	0,483		
	H	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	<b>0,3</b>	0,483		
Psychiatrique		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>0,1</b>	0,316		
Neurologique		0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	<b>0,4</b>	0,516		
Cardiaque		1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	<b>0,4</b>	0,516		
Pulmonaire		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	<b>0,2</b>	0,422		
Insuffisance Rénale		1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>0,3</b>	0,483		
Insuffisance Hépatique		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
Douleur rebelle		0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	<b>0,7</b>	0,483		
Douffrance totale		1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	<b>0,4</b>	0,516		
Demande d'Euthanasie		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>0,1</b>	0,316		
Epuisement de l'entourage		1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>0,3</b>	0,483		
Domicile		1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	<b>0,7</b>	0,483		
Transfert		0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	<b>0,3</b>	0,483		
EVS	J0	2	2	2	2	3	3	2	3	3	3	<b>2,5</b>	0,527		8,90E-05
	JS	0	0	0	0	1	0	0	0	2	3	<b>0,6</b>	1,075		
Equivalent morphine per os (mg/j)	J0	540	140	160	100	195	55	1290	195	330	60	<b>306,5</b>	374,6	0,34	
	JS	1530	440	120	100	720	270	1260	190	240	160	<b>503</b>	508,5		
Opioïde	Morphine	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	<b>0,2</b>	0,422	0,16	
	Oxycodone	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	<b>0,7</b>	0,483		
	Fentanyl	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	<b>0,3</b>	0,483		
	Sophidone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
	Sufentanyl	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,1</b>	0,316		
	Méthadone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	0		
	Rotation	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	<b>0,3</b>	0,483		
El totaux	J0	6	2	1	1	4	1	3	0	2	0	<b>2</b>	1,886		
	KS	1	1	1	0	1	1	2	2	1	1	<b>1,1</b>	0,568		
Coantalgiques	J0	2	6	2	2	4	5	1	6	6	4	<b>3,8</b>	1,932	0,68	
	JS	2	4	3	3	3	6	1	9	6	5	<b>4,2</b>	2,348		
souffrance psychique	Faible J0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	<b>0,3</b>	0,483	0,52	
	Modérée J0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	<b>0,4</b>	0,516		
	Intense J0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	<b>0,3</b>	0,483		
	Faible JS	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	<b>0,6</b>	0,516		
	Modérée JS	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	<b>0,3</b>	0,483		
	Intense JS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>0,1</b>	0,316		
		Diminution	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	<b>0,5</b>	0,527	
		Augmentation	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0,1</b>	0,316	
	Stabilité	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	<b>0,4</b>	0,516		
symptôme psychique (/j)	J0	3	0	1	0	1	1	0	2	1	3	<b>1,2</b>	1,135	0,34	
	JS	1	1	1	0	1	0	0	1	1	2	<b>0,8</b>	0,632		
Anxiété	J0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	<b>0,6</b>	0,516		
	JS	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	<b>0,6</b>	0,516		
Psychotropes	J0	3	1	1	2	2	2	4	4	3	2	<b>2,4</b>	1,075	0,82	
	JS	2	2	3	2	2	2	2	4	4	2	<b>2,5</b>	0,85		

Moy: moyenne  
ET:Ecart-type  
p: p-value J0-JS

## EVS K(-)

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moy	E-T	p
Sortie	Décès	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	60%	0,516	
	RAD	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	10%	0,316	
	Transfert	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	30%	0,483	
Durée étude		19	10	18	3	8	6	8	13	19	3	10,7	6,255	

Moy: moyenne  
 ET:Ecart-type  
 p: p-value J0-J5

EVS K(-)



## Autres K(+)

Patients		1	2	MOY	ET	p
Age		81	47	64	17	
KARNOFSKY		50	20	35	15	
OMS		3	4	3,5	0,5	
SEXE	F	0	1	0,5	0,5	
	H	1	0	0,5	0,5	
Psychiatrique		0	0	0	0	
Nurologique		0	1	0,5	0,5	
Cardiaque		1	1	1	0	
Pulmonaire		0	0	0	0	
Insuffisance Rénale		0	0	0	0	
Insuffisance Hépatique		0	0	0	0	
Douleur rebelle		0	1	0,5	0,5	
Souffrance totale		1	1	1	0	
Demande d'euthanasie		1	0	0,5	0,5	
Epuisement de l'entourage		0	1	0,5	0,5	
Domicile		0	0	0	0	
Autre service		1	1	1	0	
Voie Kétamine	IV	1	1	1	0	
	SC	0	1	0,5	0,5	
	Topique	0	0	0	0	
	Per os	0	0	0	0	
Dose Kétamine (mg/j)	J0	15	40	27,5	12,5	0,69
	JS	20	55	37,5	17,5	
Kétamine Bolus	J0	1	0	0,5	0,5	
	JS	1	0	0,5	0,5	
Kétamine SAP	J0	0	0	0	0	
	JS	0	0	0	0	
Kétamine Bolus +SAP	J0	0	1	0,5	0,5	
	JS	0	1	0,5	0,5	
Ketamine PCA	J0	0	0	0	0	
	JS	0	0	0	0	
Equivalent morphine per os (mg/j)	J0	216	250	233	17	0,35
	JS	246	330	288	42	
Opioïde	Morphine	0	1	0,5	0,5	
	Oxycodone	1	1	1	0	
	Fentanyl	1	0	0,5	0,5	
	Sophidone	0	0	0	0	
	Sufentanyl	0	0	0	0	
	Méthadone	0	0	0	0	
Rotation	1	0	0,5	0,5		
El totaux	J0	6	0	3	3	0,67
	JS	2	1	1,5	0,5	
Coantalgiques	J0	6	6	6	0	0,18
	JS	3	5	4	1	
Souffrance psychique	Faible J0	0	0	0	0	0,33
	Modérée J0	0	0	0	0	
	Intense J0	1	1	1	0	
	Faible JS	1	1	1	0	
	Modérée JS	0	0	0	0	
	Intense JS	0	0	0	0	
	Diminution	1	1	1	0	
	Augmentation	0	0	0	0	
Stabilité	0	0	0	0		
Symptôme psychique /j	J0	3	4	3,5	0,5	0,051
	JKS	1	0	0,5	0,5	
Angoisse	J0	1	1	1	0	1
	JS	1	0	0,5	0,5	
Psychotrope	J0	3	5	4	1	0,7
	JS	4	3	3,5	0,5	
Sortie	Arrêt Kétamine	0	0	0	0	
	Décès	1	1	1	0	
	RAD	0	0	0	0	
	Transfert	0	0	0	0	
Durée traitement		39	16	27,5	11,5	
Durée étude		56	17	36,5	19,5	

Moy: moyenne  
ET: Ecart-Type  
p:p-value J0 JS

## Autres K(-)

Patients		1	2	3	4	5	6	Moy	ET	p
Age		54	51	85	59	81	82	68,67	15,60	
KARNOFSKY		30	20	20	30	30		26,00	5,48	
OMS		4	4	4	3	4	2	3,50	0,84	
SEXE	F	1	0	0	0	0	0	17%	0,41	
	H	0	1	1	1	1	1	83%	0,41	
Psychiatriques		0	0	0	1	1	0	33%	0,52	
Neurologiques		0	1	1	0	1	0	50%	0,55	
Cardiaque		1	0	1	0	0	1	50%	0,55	
Pulmonaire		1	0	1	0	1	1	67%	0,52	
Insuffisance Rénale		0	0	1	0	0	1	33%	0,52	
Insuffisance Hépatique		0	0	0	0	0	0	0%	0,00	
Douleur rebelle		1	1	1	0	1	1	83%	0,41	
Souffrance totale		1	1	1	1	0	1	83%	0,41	
Demande d'euthanasie		0	0	0	0	0	0	0%	0,00	
Epuisement de l'entourage		0	1	0	0	1	1	50%	0,55	
Domicile		0	1	0	0	1	0	33%	0,52	
Autre service		1	0	1	1	0	1	67%	0,52	
Equivalent morphine per	J0	102	300	125	90	72	26	119,17	94,64	0,77
	JS	210	330	180	600	87	10	236,17	209,01	
Opioïde	Morphine	1	1	0	1	0	1	67%	0,52	
	Oxycodone	0	1	0	0	1	0	33%	0,52	
	Fentanyl	0	1	1	0	1	1	67%	0,52	
	Sophidone	0	0	0	0	0	0	0%	0,00	
	Sufentanyl	0	0	0	0	0	0	0%	0,00	
	Méthadone	0	0	0	0	0	0	0%	0,00	
	Rotation	0	1	1	0	0	1	50%	0,55	
EI totaux	J0	3	4	2	1	0	3	2,17	1,47	0,39
	JS	1	1	2	2	0	3	1,50	1,05	
Coantalgiques	J0	5	5	3	3	3	3	3,67	1,03	0,8
	JS	4	5	4	5	3	2	3,83	1,17	
souffrance psychique	Faible J0	0	0	0	0	0	1	17%	0,41	0,35
	Modérée J0	0	0	1	0	0	0	17%	0,41	
	Intense J0	1	1	0	1	1	0	67%	0,52	
	Faible JS	0	1	0	0	0	1	33%	0,52	
	Modérée JS	1	0	1	1	0	0	50%	0,55	
	Intense JS	0	0	0	0	1	0	17%	0,41	
	Diminution	1	1	0	1	0	0	50%	0,55	
	Augmentation	0	0	0	0	0	0	0%	0,00	
Symptômes psychiques /j	J0	2	3	2	1	2	0	1,67	1,03	0,62
	JS	3	0	0	2	2	1	1,33	1,21	
Angoisse	J0	1	1	1	1	1	0	83%	0,41	1
	JS	1	0	0	1	1	1	67%	0,52	
Psychotropes	J0	3	3	3	2	3	1	2,50	0,84	1
	JS	3	3	1	3	3	2	2,50	0,84	
Sortie	Décès	1	1	1	0	1	1	83%	0,41	
	RAD	0	0	0	0	0	0	0%	0,00	
	Transfert	0	0	0	1	0	0	17%	0,41	
Durée étude (jours)		4	10	8	9	3	4	6,33	3,01	

Moy: moyenne  
ET: Ecart-Type  
p: p-value J0 à JS









## Questionnaire patients recevant la kétamine

hypertention intracrânienne Oui(1)/Non(0)								
hypertension intraoculaire Oui(1)/Non(0)								
Respiratoires: insuffisance respiratoire Oui(1)/Non(0)								
hypersecretion bronchique Oui(1)/Non(0)								
hypersialorrhée Oui(1)/Non(0)								
hypertention artérielle pulmonaire Oui(1)/Non(0)								
Musculaires: clonies Oui(1)/Non(0)								
nystagmus Oui(1)/Non(0)								
diplopie Oui(1)/Non(0)								
Local: érythème au point d'injection Oui(1)/Non(0)								
Allergie Oui(1)/Non(0)								
Commentaires								

Mode de sortie de l'étude	
Durée de l'étude (jours)	
Durée du traitement (jours)	
Arrêt KETAMINE Oui(1)/Non(0)	
pour intolérance Oui(1)/Non(0)	
pour inefficacité Oui(1)/Non(0)	
pour indisponibilité du produit Oui(1)/Non(0)	
Transfert dans un autre service sans KETAMINE Oui(1)/Non(0)	
Transfert dans un autre service avec KETAMINE Oui(1)/Non(0)	
RAD avec KETAMINE Oui(1)/Non(0)	
HAD Oui(1)/Non(0)	
SSIAD Oui(1)/Non(0)	
Réseau soins palliatifs Oui(1)/Non(0)	
RAD sans KETAMINE Oui(1)/Non(0)	
HAD Oui(1)/Non(0)	
SSIAD Oui(1)/Non(0)	
Réseau soins palliatifs Oui(1)/Non(0)	
Décès Oui(1)/Non(0)	
Imputable à la KETAMINE Oui(1)/Non(0)	

## Questionnaire patient du groupe témoin

Le patient		
Année de naissance		
Age		
Sexe: Masculin(M)/Feminin (F)		
Pathologie principale (selon classification CIM 10)		
Echelle de KARNOFSKY		
Stade OMS		
ATCD maladie psychiatrique Oui(1)/Non(0)		
ATCD Neurologiques Oui(1)/Non(0)		
ATCD Cardiaques Oui(1)/Non(0)		
ATCD Pulmonaires Oui(1)/Non(0)		
Insuffisance Rénale Oui(1)/Non(0)		
Insuffisance Hepathique Oui(1)/Non(0)		
Motif d'hospitalisation: Douleur rebelle Oui(1)/Non(0)		
Souffrance totale Oui(1)/Non(0)		
Demande de suicide assisté Oui(1)/Non(0)		
Epuisement de l'entourage Oui(1)/Non(0)		
Provenance: Domicile Oui(1)/Non(0)		
Autre service hospitalier Oui(1)/Non(0)		
	JO	J S
<b>Douleur:</b>		
Douleur nociceptive pure Oui(1)/Non(0)		
Douleur nociceptive mixte Oui(1)/Non(0)		
Douleur Neuropathique Score DN4		
Douleur rebelle Oui(1)/Non(0)		
Echelles: ECPA		
Douleur de fond: EVA		
EN		
EVS		
DOLOPLUS		
QDSA		
Pics douloureux: EVA		
EN		
EVS		
ALGOPLUS		
Fréquence/jour		
Stade OMS de soulagement: >6 : Oui(1)/Non(0)		
3 à 6: Oui(1)/Non(0)		
<3 :Oui(1)/Non(0)		
Autres		
<b>Symptômes psychologiques:</b>		
Troubles Anxieux Oui(1)/Non(0)		
Agitation psycho-motrice de tous type Oui(1)/Non(0)		
Hallucinations de tous types Oui(1)/Non(0)		
Demande de mort Oui(1)/Non(0)		
Demande d'euthanasie ( medecin actif) Oui(1)/Non(0)		
Affect dépressif Oui(1)/Non(0)		
Douleur psychique: Intense Oui(1)/Non(0)		
modérée Oui(1)/Non(0)		
très faible ou absente Oui(1)/Non(0)		
Avis psychologue et/ou psychiatre Oui(1)/Non(0)		
Commentaires		
<b>Traitement Antalgique</b>		
Palier I Oui(1)/Non(0)		
Palier II Oui(1)/Non(0)		

## Questionnaire patient du groupe témoin

<b>Opiïdes:</b>			
Morphine	Oui(1)/Non(0)		
Oxycodone	Oui(1)/Non(0)		
Sophidone	Oui(1)/Non(0)		
Fentanyl	Oui(1)/Non(0)		
Sufentanyl	Oui(1)/Non(0)		
Méthadone	Oui(1)/Non(0)		
Rotation	Oui(1)/Non(0)		
<b>Voie d'administration: Per os</b>		Oui(1)/Non(0)	
Sous-cutané	Oui(1)/Non(0)		
Intra-veineux	Oui(1)/Non(0)		
Transdermique			
Transmuqueux			
Chambre intraventriculaire ou intrathécale		Oui(1)/Non(0)	
SAP	Oui(1)/Non(0)		
PCA	Oui(1)/Non(0)		
Dose totale quotidienne en équivalent morphine per os(mg)			
<b>Effets indésirables: Constipation</b>		Oui(1)/Non(0)	
Nausées/Vomissements/Intolérance digestive		Oui(1)/Non(0)	
Dépression respiratoire( FR<10/min)		Oui(1)/Non(0)	
Somnolence		Oui(1)/Non(0)	
Euphorie de tous types		Oui(1)/Non(0)	
Hallucinations de tous types		Oui(1)/Non(0)	
Syndrome confusionnel		Oui(1)/Non(0)	
Cauchemards rêves éveillés		Oui(1)/Non(0)	
Vertiges		Oui(1)/Non(0)	
Hypotension orthostatique		Oui(1)/Non(0)	
Bradycardie		Oui(1)/Non(0)	
Rétention Aigüe d'Urine		Oui(1)/Non(0)	
Syndrome d'Hyperalgésie Secondaire		Oui(1)/Non(0)	
Myoclonies		Oui(1)/Non(0)	
Sueurs		Oui(1)/Non(0)	
Prurit		Oui(1)/Non(0)	
Sécheresse buccale		Oui(1)/Non(0)	
Allergie		Oui(1)/Non(0)	
<b>Traitements spécifiques des douleurs neuropathiques:</b>			
Anticonvulsivants		Oui(1)/Non(0)	
Voie d'administration: Per os		Oui(1)/Non(0)	
SC		Oui(1)/Non(0)	
IV		Oui(1)/Non(0)	
Nombre			
Rotation?		Oui(1)/Non(0)	
Augmentation des doses		Oui(1)/Non(0)	
Diminution des doses		Oui(1)/Non(0)	
Antidépresseur		Oui(1)/Non(0)	
Voie d'administration Per os		Oui(1)/Non(0)	
SC		Oui(1)/Non(0)	
IV		Oui(1)/Non(0)	
Rotation?		Oui(1)/Non(0)	
Augmentation des doses		Oui(1)/Non(0)	
Diminution des doses		Oui(1)/Non(0)	
<b>Autres co-antalgiques:</b>			
Biphosphonates:		Oui(1)/Non(0)	
Dose maxi( 4mg toutes les 3semaines)		Oui(1)/Non(0)	
Antispasmodiques:		Oui(1)/Non(0)	
Augmentation des doses		Oui(1)/Non(0)	

## Questionnaire patient du groupe témoin

Diminution des doses	Oui(1)/Non(0)		
Myorelaxants:	Oui(1)/Non(0)		
AINS:	Oui(1)/Non(0)		
	Rotation?	Oui(1)/Non(0)	
Corticothérapie:	Oui(1)/Non(0)		
Augmentation des doses	Oui(1)/Non(0)		
Diminution des doses	Oui(1)/Non(0)		
NEFOPAM:	Oui(1)/Non(0)		
Augmentation des doses	Oui(1)/Non(0)		
Diminution des doses	Oui(1)/Non(0)		
Topiques:	VERSATIS	Oui(1)/Non(0)	
	Corticoïdes locaux	Oui(1)/Non(0)	
	AINS	Oui(1)/Non(0)	
Autres:	TENS	Oui(1)/Non(0)	
	Vessie de glace/Physiothérapie	Oui(1)/Non(0)	
	Sophrologie	Oui(1)/Non(0)	
	Hypnose	Oui(1)/Non(0)	
	Massages	Oui(1)/Non(0)	
	Acupuncture	Oui(1)/Non(0)	
	Autre	Oui(1)/Non(0)	
Commentaires			
<b>Traitements spécifiques de la maladie causale</b>			
Chirurgie	Oui(1)/Non(0)		
Chimiothérapie ou autre traitement médicamenteux spécifique	Oui(1)/Non(0)		
Radiothérapie	Oui(1)/Non(0)		
Commentaires			
<b>Traitements psychotropes</b>			
Benzodiazépines	Oui(1)/Non(0)		
Antihistaminiques	Oui(1)/Non(0)		
IRS	Oui(1)/Non(0)		
IRS-Na	Oui(1)/Non(0)		
IMAO	Oui(1)/Non(0)		
Imipraminiques			
Autres anti-dépresseurs	Oui(1)/Non(0)		
Neuroleptiques (à visée antiproductive et/ou anxiolytique)	Oui(1)/Non(0)		
Hypnotiques	Oui(1)/Non(0)		
Soutient	Oui(1)/Non(0)		
Commentaires			
<b>Mode de sortie de l'étude</b>			
Durée de l'étude (jours)			
Transfert dans un autre service	Oui(1)/Non(0)		
RAD	Oui(1)/Non(0)		
	HAD	Oui(1)/Non(0)	
	SSIAD	Oui(1)/Non(0)	
	Réseau soins palliatifs	Oui(1)/Non(0)	
Décès	Oui(1)/Non(0)		

## IV DISCUSSION

### 4.1. Construction de l'étude

A travers l'histoire de madame G, survenue dans un contexte de nouvelles recommandations de l'AFSSAPS concernant la kétamine et des diverses publications dans les domaines des soins palliatifs, de l'anesthésie et de la psychiatrie, nous nous sommes interrogés sur notre utilisation de la kétamine. Ainsi nous avons décidé de reprendre chaque dossier de patient ayant reçu de la kétamine à l'URSP depuis son ouverture en Avril 2008 et d'en étudier les indications, les modalités d'utilisation, l'impact sur les douleurs physique et psychique, et ses effets secondaires. Nous avons repris tous les comptes-rendus d'hospitalisation, via le serveur CDP2, et ressorti des archives les dossiers dont le compte-rendu mentionnait l'utilisation de la kétamine. Puis, dans un but de comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la kétamine, nous avons décidé de reprendre un nombre équivalent de dossiers de patients hospitalisés au sein de la même unité pour une douleur neuropathique ou mixte rebelle traité par opioïdes seuls, c'est-à-dire sans kétamine sur la même période. La constitution de ce groupe témoin s'est faite également en reprenant les comptes-rendus d'hospitalisation, via le serveur CDP2.

Du fait de l'intrication des différentes composantes de la douleur totale, de l'état général précaire de nos patients et du peu de temps dont nous disposons pour soulager nos patients en fin de vie, réaliser une étude scientifique de qualité est ici très difficile.

Il existe de nombreux biais dans la construction de notre étude :

- a) Son caractère rétrospectif.
- b) Un recrutement possiblement non exhaustif des patients.

Les patients ayant reçu de la kétamine mais dont le compte-rendu ne l'indiquait pas ont échappé à notre sélection. Une autre étude rétrospective réalisée par le Dr T.GARCIA(56) faite sur un nombre similaire de patients, sur 2ans, dans un centre de lutte contre le cancer, avait utilisé les doubles des ordonnances de kétamine pour recruter leurs patients.



c) Un nombre de patients inclus défini indépendamment de la puissance statistique recherchée.

d) Une période de sélection durant laquelle des recommandations de bonnes pratiques ont été éditées par l'AFSSAPS (34).

Nous avons ainsi une période de 2ans, sur les 3 que comporte notre étude, durant laquelle notre pratique d'utilisation de la kétamine n'était guidée que par la littérature. Les pratiques pouvaient alors différer d'un médecin prescripteur à l'autre, même si l'on a pu observer une certaine homogénéité au sein des pratiques de notre service.

e) Un groupe témoin non randomisé.

En effet, le choix des patients constituant le groupe témoin s'est fait en fonction de la caractéristique de la douleur et de la période d'hospitalisation, sans randomisation. Dans ce contexte d'étude rétrospective sur plusieurs années la randomisation est difficile.

f) Une part de subjectivité dans l'analyse des dossiers.

La douleur physique, comme nous l'avons vu, a été mesurée selon les échelles validées. Or, lors de l'hospitalisation, la situation générale de nos patients évolue, et l'échelle utilisée en début d'hospitalisation peut ne plus être adéquate à l'état du patient, une autre échelle doit alors être utilisée.

Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas d'équivalence validée entre les échelles. Nous pouvons également penser au regard de notre pratique quotidienne que lorsque l'échelle EVA est mentionnée (par abus de langage) cela peut être parfois une EN qui a été utilisée.

Pour évaluer la douleur psychique, nous n'avons pas retrouvé dans les dossiers d'échelle validée (échelle d'HAMILTON, HADS par exemple). Nous avons donc dû créer notre propre échelle en fonction de l'analyse de contenu des dossiers.

Nous avons analysé chaque dossier en reprenant les observations pluridisciplinaires (médecins, infirmières, aides-soignantes et psychologue). Ces observations écrites, dépendantes d'une hétéroévaluation, comportent de fait, une part de subjectivité. Nous souhaitons ici la mentionner et la prendre en compte, que ce soit la subjectivité du soignant ou du soigné. Chaque observation, chaque point de vue en lien avec une expertise et une expérience

spécifiques, contribuent néanmoins, à approcher la situation sans nier sa complexité.

Les douleurs sociale et spirituelle, bien que généralement prises en compte au sein du traitement de la douleur totale en soins palliatifs, n'ont pu être analysées du fait du peu d'observations retrouvées.

## **2. Population étudiée**

### **a) Comparaison des deux groupes**

Nous remarquons que nos deux groupes sont comparables sur certains items : le sexe-ratio, le stade OMS et l'échelle de Karnofsky, les antécédents notamment psychiatriques. Cependant, Ils diffèrent sur d'autres : l'âge, la provenance et les antécédents neurologiques.

### **b) Des patients en phase palliative avancée.**

Nos patients étudiés ont entre 31 et 86 ans, alors que dans de nombreuses études (46)(57)(39) la fourchette d'âge est différente (de 21 à 69 ans). Ils sont en phase palliative avancée (Stade OMS moyen 3 et Indice de Karnofsky moyen inférieur à 45), ce qui s'explique par le recrutement des patients en unité de soins palliatifs. Ils souffrent tous d'une maladie cancéreuse, le plus souvent multi métastasée, à l'origine de la souffrance rebelle ce qui est également le cas dans les études de référence (45). La douleur est le plus souvent mixte mais jamais nociceptive pure tout comme les études de référence (45). Ils sont hospitalisés pour douleur rebelle dans 84% des cas, douleur totale dans 68%, demande d'euthanasie dans 6% et répit de l'entourage dans 21%, ce qui sont les principaux motifs d'hospitalisation dans notre service.

## **3. Efficacité de la kétamine sur la composante physique de la douleur totale**

### **a) Diminution de l'intensité de la douleur physique**

Dans notre étude, la kétamine diminue significativement l'intensité de la douleur physique dans 2 des 3 sous-groupes. Mais il existe également une diminution significative de cette douleur dans les sous-groupes témoins. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes.

La plupart des études montrent bien une diminution de la douleur physique. Par exemple, l'étude faite par le Dr KANNAN et son équipe à New Delhi a montré en 2002 que des doses infraanesthésiques (0,5mg/kg x3/j soit

90mg/j pour un patient de 60kg) par voie orale ont diminué l'intensité de la douleur physique chez 8 des 9 patients pendant 2 semaines. 3 de ces patients ont arrêté la kétamine après ces 2 semaines pour mauvaise tolérance mais pas pour diminution de l'efficacité. Cependant peu d'études comparent la kétamine au traitement opioïde seul.

En 2012 le Dr SALAS et son équipe de Marseille (57) ont réalisé une étude prospective randomisée en double aveugle étudiant l'efficacité de la kétamine par rapport à la morphine seule. Il y eu donc deux groupes : un premier groupe de 11 patients ayant reçu de la kétamine (administration continue intraveineuse de 0,5mg/ kg /j les premières 24 heures, puis augmentée à 1mg/kg/j le 2ème jour sans modification des doses de morphine) et un deuxième groupe de 9 patients n'en ayant pas reçu (mais aux doses de morphine équivalentes pouvant être augmentées si nécessaire pendant l'étude). Ils étudièrent l'intensité de la douleur physique à l'introduction, à 12, 24 et 48 heures de traitement. S'ils remarquent que la douleur physique diminue dans les deux groupes, cette diminution n'est pas plus importante dans le groupe ayant reçu de la kétamine. Ce qui va dans le sens des résultats de notre étude.

#### b) Augmentation de la consommation d'opioïdes

Nous n'avons pas de diminution des doses d'opioïdes dans aucun des groupes. Nous remarquons même une augmentation significative des doses quotidiennes d'équivalent morphine per os dans le groupe ayant reçu de la kétamine ( $p=0,01$ ) alors que cette augmentation n'est pas significative dans le groupe témoin. Or les deux groupes ne sont comparables ni au début, ni à la fin de l'étude. ( $p=0,001$ ). Cependant, une des indications principales de la kétamine dans la prise en charge de la douleur rebelle est la lutte contre les syndromes d'hyperalgésie induite par les opioïdes en diminuant leur posologie. Ces résultats peuvent être expliqués par l'indication même de la kétamine dans notre service et par l'évolution de la maladie à l'origine des douleurs rebelles tout au long de l'hospitalisation. En effet, nous utilisons la kétamine dans les douleurs rebelles après échec de l'augmentation des doses d'opioïdes, voire après une rotation d'opioïdes et une association aux autres coantalgiques, (il n'existe pas dans notre étude de différence significative concernant la présence de rotation d'opioïdes entre les deux groupes ( $p=0,051$ )). De plus la durée de l'étude est significativement plus longue dans le groupe ayant reçu de la kétamine que dans le groupe témoin ( $p=0,0000527$ ). Une étude rétrospective étudiant l'impact de la kétamine chez 50 patients sur la douleur physique réalisée entre 2005 et 2007

dans le centre de lutte contre le cancer Eugène MARQUIS à RENNES par le Dr T.GARCIA (56) montre également l'absence de diminution de la consommation d'opioïdes quotidienne, leur durée moyenne de traitement étant de 7 jours. Cette étude suppose que la kétamine lutte surtout contre les effets de tolérance aux opioïdes.

Or, les études de référence montrent une diminution des doses de morphine lorsqu'elle est associée à la kétamine, comme l'étude faite par le Dr YANG et son équipe en 1995 (39). Ils ont étudié l'effet de la kétamine par voie intrathécale en association avec la morphine intrathécale, en comparaison à la morphine intrathécale seule, pendant 48 heures seulement. Les doses de kétamine sont de 2mg/jour. Cette étude montre ainsi qu'une petite dose de kétamine par voie intrathécale diminue la consommation de morphine par voie intrathécale sans majoration des effets secondaires. Cependant dans notre étude, nous n'avons constaté aucune utilisation de la kétamine par voie intrathécale. De plus la kétamine est utilisée sur des durées plus longues. Enfin l'opioïde utilisé varie d'un patient à l'autre alors qu'il est le même chez tous les patients (le plus souvent la morphine) dans ces études de référence.

Y aurait-il un effet d'accoutumance comme le sous-entendait en 1990 le Dr OSHIMACTAL dans le Canadian Journal Anesthesia (58) (2 patients ayant reçu de la kétamine par voie sous-cutanée pendant 202 et 147 jours ont vu l'efficacité de la kétamine diminuer sur l'intensité de la douleur physique)? Cependant cette hypothèse n'est pas confirmée par l'étude du Dr LAURETTI et son équipe en 1999 (38) dans laquelle la dose de morphine épidurale a pu être baissée pendant les 25 jours de traitement.

#### c) Diminution de l'utilisation de coantalgiques

Nous remarquons que contrairement à la consommation d'opioïde, il y a une diminution significative de la quantité de coantalgiques quotidiens dans le groupe ayant reçu de la kétamine, mais pas dans le groupe témoin. Il est important de noter qu'en début d'étude, il y avait significativement plus de coantalgiques quotidiens dans le groupe K(+). Nous pouvons donc penser que la kétamine pourrait permettre de diminuer le nombre de coantalgiques utilisés. Mais nous n'avons pas trouvé d'étude pouvant confirmer cette observation.

### **4. Efficacité de la kétamine sur la composante psychique de la douleur.**

#### a) Une diminution contrastée de la douleur psychique

Dans notre étude, si l'on considère l'ensemble des patients, tous sous-groupes confondus, nous remarquons une baisse significative de l'intensité de la composante psychique de la douleur totale dans le groupe recevant de la kétamine ( $p=0,00747$ ), mais pas dans le groupe témoin, les deux groupes étant comparables en début et en fin d'étude. Or, si l'on étudie chaque sous-groupe, nous retrouvons cette baisse significative uniquement dans le sous-groupe EVS K(+) ( $p=0,039$ ), chacun étant comparable à son sous-groupe témoin en début et en fin d'étude.

De même, si l'on regarde le nombre moyen de symptômes psychiques quotidiens (agitation psychomotrice, hallucination de tous types, demande d'euthanasie, demande de mort, affect dépressif, troubles anxieux), nous remarquons une diminution significative de ce nombre chez les patients ayant reçu de la kétamine, mise à part ceux du groupe EN K(+).

Ces résultats sont confirmés par différentes études menées dans le domaine de la psychiatrie, notamment celle menée par l'équipe du Dr Carlos A. ZARATE Jr. publiée en 2006 (49). Cette étude, randomisée menée en double-aveugle et en cross-over pendant 11 mois, portant sur 18 patients souffrant de dépression majeure rebelle, a analysé l'effet de la kétamine sur l'évolution de l'intensité de la dépression en utilisant l'échelle d'HAMILTON après plusieurs minutes puis plusieurs heures jusqu'à 7 jours après une injection intraveineuse unique de kétamine à dose infraanesthésique (0,5mg/kg) en la comparant à un placebo sur les mêmes patients mais dans un ordre différent à 8 jours d'intervalle. Elle conclut sur l'efficacité rapide (110 minutes) et prolongée (35% des patients gardant un bénéfice au 7<sup>ème</sup> jour après l'injection de kétamine), sans effet secondaire important ni prolongé (disparaissant après 80 minutes) (49). Une autre étude menée par le Dr N.DIAZ GRANADOS et son équipe (51), effectuée selon le même mode mais utilisant une autre échelle validée de mesure de l'intensité de la dépression et n'arrêtant pas les traitements psychotropes, retrouve des résultats semblables, avec un temps d'action plus court. Précisons que ces études portent sur des patients n'ayant pas de comorbidités sévères, ce qui n'est pas le cas de nos patients.

#### b) Une disparition des troubles anxieux

Une des premières constatations de notre étude est la réduction significative des troubles anxieux sous kétamine ( $p=1,64^E-05$ ), alors qu'ils sont stables dans le groupe témoin, et ce malgré l'évolution de la maladie et de l'approche de la

mort. Cependant les groupes ne sont pas comparables au début de l'étude, le groupe recevant de la kétamine comportant plus de patients anxieux ( $p=0,047$ ). En 2010, le Dr Scott A. IRWIN (48) et son équipe publient l'histoire de deux patients, âgés d'environ 70ans, souffrant l'un d'une insuffisance respiratoire évoluée et l'autre d'un cancer de prostate en phase ultime, ayant tous les deux une dépression sévère rebelle. L'administration d'une dose unique de kétamine par voie orale à la dose de 0,5mg/kg à la maison, a significativement réduit l'intensité de la souffrance psychique sur l'échelle HADS, mais également les troubles anxieux et les attaques de panique, permettant d'avoir une fin de vie plus sereine et même « avoir accepté la mort » pour le deuxième patient, sous-entendant une diminution de la douleur spirituelle.

Or, l'étude récente réalisée par le Dr S.SALAS et son équipe (57), dont nous avons déjà parlé plus haut, a étudié également l'impact de la kétamine sur la qualité de vie des patients en soins palliatifs, en utilisant l'échelle ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale). Cette échelle comprend plusieurs items : douleur, asthénie, nausées, dépression, anxiété, perte d'appétit, bien-être, somnolence, essoufflement, chacun étant noté de 0 (absence) à 10 (sévérité la plus importante possible). Il montre l'absence d'amélioration significative de la qualité de la vie, et notamment de l'anxiété, avec la kétamine.

#### c) Une utilisation des traitements psychotropes non modifiée par la kétamine.

Nous ne notons pas de modification significative, ni dans chacun des groupes ni entre les groupes, du nombre de traitements quotidiens psychotropes médicamenteux (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques, hypnotiques) et non médicamenteux (psychothérapie, soutien). Ce qui peut nous amener à penser que cela pourrait être bien la kétamine qui a permis dans notre étude une diminution de la souffrance psychique. Cependant, les deux groupes n'étaient pas comparables en début d'étude, le groupe recevant de la kétamine ayant plus de traitements psychotropes que le groupe témoin.

### **5. Une bonne tolérance de la kétamine**

Pour étudier la tolérance de la kétamine, nous avons étudié pour chaque patient la présence d'effets secondaires de la kétamine (2). Comme certains de ces effets indésirables sont communs aux effets secondaires des opioïdes et des autres traitements (coantalgiques et traitements psychotropes), nous avons compté l'ensemble des effets indésirables pour chaque patient. Nous remarquons

une diminution significative du nombre d'effets indésirables quotidiens dans le groupe ayant reçu de la kétamine ( $p=0,01$ ), alors que ce nombre est stable dans le groupe contrôle. Nous notons tout de même que cette baisse n'est pas significative dans les sous-groupes EN K(+) et EVS K(+), mais qu'il n'y a pas non plus d'augmentation significative de ces effets indésirables. Il est important de constater que les deux groupes sont comparables en début et en fin d'étude.

L'analyse de ces résultats est complexe. En effet, selon les recommandations, la kétamine est utilisée comme épargneur d'opioïdes, notamment quand leurs effets secondaires sont trop importants, en diminuant leurs doses quotidiennes (2). Or nous avons vu plus haut que, dans notre étude, la dose d'opioïdes est majorée dans le groupe ayant reçu de la kétamine. Pourrions-nous supposer que cette diminution d'effets indésirables puisse être liée à la diminution des symptômes psychiques ? Ou la nécessité d'augmentation des doses d'opioïdes liée à l'aggravation de la maladie, pourrait se faire plus progressivement grâce à la kétamine et donc entraîner moins d'effets indésirables ?

Si nous nous penchons sur les effets secondaires de la kétamine les plus fréquemment retrouvés dans les études de référence, nous remarquons que, dans notre étude, les symptômes psychodysléptiques ne touchent que 2 des 44 patients (soit 4,5%). Les hallucinations et les symptômes confusionnels, qui sont communs aux effets indésirables des opioïdes et parfois de la maladie causale, sont les plus nombreux et passent réciproquement de 16 et 18% à 7% chez les patients ayant reçu de la kétamine, cette baisse n'étant pas significative, alors qu'ils passent de 5 et 8% à 8 et 5% des patients témoins. Cependant les deux groupes sont significatifs en début et en fin de traitement.

La kétamine n'a dû être arrêtée devant la mauvaise tolérance que pour 2 des 44 patients. Aucun décès n'a été lié à son utilisation.

A noter que la somnolence, fréquemment retrouvée dans plusieurs études notamment celle du Dr SALAS, est stable et comparable dans les deux groupes.

Dans les études de référence (45), nous ne notons également que peu d'effets secondaires, qui sont le plus souvent dose-dépendants et transitoires, et peu d'études relatent un arrêt de la kétamine. La kétamine est donc un produit relativement bien supporté.

## **6 Utilisation de la kétamine**

### a) Voies d'administration

Nous utilisons différentes voies en fonction de l'état du patient, de la possibilité de chaque voie, du type et de la topographie de la douleur. La voie la plus utilisée est la voie intraveineuse (95,2%), la voie sous cutanée est utilisée en l'absence de possibilité de voie veineuse. La voie topique est utilisée dans un certain type de douleur neuropathique, en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux dans la même préparation pharmaceutique. Les voies orale, intrathécale et intramusculaire n'ont pas été utilisées ici contrairement à certaines études de référence. Or la voie orale ne bénéficie que de peu d'étude. Dans son guide de recommandations de bonnes pratiques édité en juin 2010 concernant la prise en charge de douleurs rebelles en situation palliative avancée de l'adulte, l'AFSSAPS (34) ne recommande pas de posologie et notifie le risque d'hépatotoxicité. La voie intrathécale est utilisée dans le domaine de l'anesthésie dans d'autres services, mais n'est pas recommandée par l'AFSSAPS en situation palliative avancée de l'adulte, dont nous venons de parler. L'utilisation de la voie intramusculaire est peu décrite en soins palliatifs, contrairement à son utilisation en situation d'urgence préhospitalière. Les autres voies (intra rectale, nasale) n'ont été utilisées ni dans notre étude ni dans les études de référence.

#### b) Doses utilisées

Les doses initiales quotidiennes varient de 1 à 90 mg/j, avec une moyenne de 21,45 mg/j, introduites le plus souvent par bolus de 5 ou 10 mg. L'augmentation se fait le plus souvent en comptabilisant les boli et en les réintégrant dans la dose de fond. Les doses en fin d'étude varient de 5 à 400mg/j en fonction de la durée de traitement, de l'intensité douloureuse et de la bonne tolérance. Dans les études de référence (45), la kétamine est utilisée de 0,25 à 0,5mg/kg par bolus ou de 1mg/kg/j par voie sous-cutanée à 600mg/jour en intraveineux et 67,2mg/j par voie intrathécale. Les études prospectives calculent les doses données en fonction du poids du patient. Or dans ce contexte de phase palliative évoluée et de douleur totale majeure, le poids n'est que rarement noté dans les observations des patients, de même que l'albumine, l'objectif étant de soulager le patient et non d'améliorer son statut nutritionnel (devenant illusoire en cette phase avancée de la maladie) et la mesure du poids pouvant être source de douleur.

#### c) Schémas d'utilisation



Nous remarquons pendant la période étudiée des modalités différentes d'utilisation en fonction du prescripteur et de la douleur du patient. Cependant, nous retrouvons dans la quasi-totalité des cas une introduction par bolus à une vitesse plus ou moins longue avec une surveillance de la bonne tolérance pendant plusieurs minutes ou heures. Puis, si la mise en place d'une administration continue, par SAP ou PCA, est décidée, elle se fait soit immédiatement après cette période de surveillance soit remise au lendemain. En fonction de la nature de la douleur (permanente avec accès paroxystiques ou non), il y a ajout de bolus de kétamine ou pas.

La kétamine est toujours utilisée en association à un opioïde, même si comme nous l'avons vu plus haut, l'opioïde est différent selon les patients.

Dans les études de référence, la kétamine est souvent étudiée en bolus, parfois par un bolus unique (46) ou par des boli biquotidiens (39). Elle est moins souvent étudiée par administration continue (57). Les analyses de cas notent des bolus ou des administrations continues.

A noter une proposition de protocole par le Dr FINE en 1999 (47), qui s'appuie sur celles du Dr HAGEN et de son équipe : introduction par bolus IV de 0,1 à 0,2mg/kg ou 0,5mg/kg en IM ou SC, dose à doubler 15 à 30 minutes après en l'absence de soulagement. Lorsque celui-ci est obtenu, une SAP est mise en place en calculant la dose délivrée en fonction du temps. Puis les doses de kétamine sont adaptées en fonction des douleurs du patient et des effets secondaires, la dose de morphine devant être diminuée 6 à 12 heures après l'introduction de la kétamine, de façon progressive. En cas de syndrome psychodysléptique, il préconise l'utilisation de petites doses de benzodiazépines ou d'halopéridol.

Une enquête est réalisée en 2003 auprès de 40 médecins français responsables d'une USP par le Dr V.MAIRE (60), afin d'étudier leur utilisation de la kétamine en soins palliatifs. Il en ressort une utilisation principalement sur les douleurs cancéreuses chroniques mixtes résistantes (52%) et des douleurs neuropathiques rebelles (30%), chez 9 patients par an en moyenne. Ils associent tous la kétamine à de la morphine, un seul l'associe au fentanyl. 62% des médecins interrogés diminuent la dose de morphine lors de l'introduction de la kétamine, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Ils utilisent la kétamine en bolus de 0,1 à 0,2mg/kg ou en perfusion continue de 0,2 à 0,3 mg/heure. 1 seul médecin utilise parfois la voie orale. Ils ont recours, en cas de syndrome psycho-

dysléptique, aux benzodiazépines dans 52% des cas et à l'halopéridol dans 48% des cas.

Dans son guide de recommandations de bonnes pratiques édité en Juin 2010 concernant la prise en charge de douleurs rebelles en phase palliative avancée de l'adulte, l'AFSSAPS (34) précise que le traitement adjuvant aux opioïdes par kétamine doit être délivré en injection continue de préférence par voie intra veineuse à dose de 0,5 mg/kg/j, dose pouvant être augmentée par palier de 0,25 mg/kg /j jusqu'à l'obtention d'une antalgie. En cas d'impossibilité de voie veineuse, la voie sous-cutanée est recommandée aux mêmes doses. Les boli de kétamine ne sont recommandés qu'en cas de prévention de soin douloureux, à la dose de à 0,5 à 1 mg/kg par voie intraveineuse sur 2 minutes, associés au midazolam.

#### d) Durée d'utilisation

La kétamine n'a, dans notre étude, été arrêtée que chez 2 patients pour intolérance et 1 patient pour inefficacité, ces patients ayant reçu de la kétamine pendant respectivement 10 et 12 et 25 jours. La durée d'utilisation dépend de la durée d'hospitalisation, puisque nous n'avons jamais utilisé la kétamine en dose unique. Cette durée varie de 1 à 56 jours avec une moyenne de 16 jours. Les patients n'ayant reçu la kétamine que sur une seule journée étaient soit hospitalisés pour son introduction, soit en phase ultime avec une douleur totale insupportable nous ayant amené à prescrire la kétamine.

Le transfert dans un autre service avec la kétamine a pu être obtenu chez 10 patients (22,7%) après une durée moyenne de 17 jours de traitements. 1 seul patient a pu rentrer à domicile avec la kétamine grâce au système d'Hospitalisation A Domicile (HAD). Nous avons dû arrêter la kétamine chez 1 patient devant l'impossibilité du retour à domicile avec la molécule. En effet, devant l'éloignement géographique du domicile du patient, le système d'HAD n'a pu être mis en place pour le retour à domicile. Le patient a alors été pris en charge à domicile par son médecin traitant et par le système de Système de soins infirmier à domicile (SSIAD). Or devant une méconnaissance et une absence de formation des acteurs de santé de proximité sur la kétamine, et devant la difficulté de délivrance du produit, nous avons dû arrêter la kétamine. La durée d'hospitalisation a dû être prolongée de quelques jours afin de réaliser une nouvelle adaptation du traitement antalgique dans le but d'un retour au domicile sans douleur. Dans l'étude du Dr T.GARCIA (56) dont nous avons parlé plus

haut, le retour à domicile a pu être effectué chez 60% des patients mais aucun n'a pu bénéficier de la kétamine au domicile.

Ainsi, d'après ces résultats, sous réserve des limites de notre étude, nous pouvons penser que la kétamine soulage la douleur totale en agissant sur sa composante physique mais surtout sur sa composante psychique, le tout en diminuant les effets indésirables totaux.

## CONCLUSION

Notre étude, empirique, comporte de nombreux biais mais rend compte de la complexité de l'étude de la douleur totale. En effet les différentes composantes, notamment physique et psychique, ont à la fois des symptômes communs et des interactions entre elles. Elles sont si intriquées, surtout en fin de vie où la perspective d'une mort proche est source de souffrance psychique et spirituelle, qu'elles sont difficilement séparables. Or dans les études de référence sur l'efficacité de la kétamine, y compris dans le PHRC en cours, seule l'une ou l'autre des composantes de la douleur totale est étudiée, mais pas dans l'interdisciplinarité. Deux études publiées en 2012 l'une le Dr SALA S de Marseille(57) et l'autre du Dr HARDY en Australie(60) ont évalué le retentissement de la kétamine sur la douleur physique et sur l'état général du patient. De plus la situation palliative avancée dans laquelle se trouvent nos patients rend difficile la recherche clinique, comme l'indique le Dr FRASCA de Bordeaux dans son étude. En effet nos patients sont d'abord vulnérables, leur temps de vie est compté et d'un point de vue éthique le fait d'administrer un placebo avec le risque de ne pas les soulager, le principe de l'administration en double aveugle, entraînant une perte de chance pour une partie des patients, pose problème. De plus, demander à un patient son consentement de participer à une étude expérimentale alors qu'il est en souffrance majeure, asthénique, peu enclin à servir de « cobaye » et ne pouvant parfois pas donner son consentement « éclairé », semble déplacé aux professionnels interrogés dans l'étude. Enfin, l'hétérogénéité des situations cliniques rend difficile l'utilisation d'une même échelle chez un grand nombre de patients (61).

Notre étude confirme notre impression première de l'efficacité de la kétamine dans la douleur totale, et de sa très bonne tolérance sur des durées longues, même si l'on peut se demander s'il existe un effet d'accoutumance. Une étude au pouvoir statistique plus puissant mais prenant en compte l'ensemble des composantes de la souffrance totale, menée en transdisciplinarité, doit être réalisée pour pouvoir l'affirmer, avec toutes les difficultés que nous venons de voir.

La kétamine, de par la législation française, est difficilement utilisable au domicile. Elle ne peut l'être que dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD), avec une prescription, un renouvellement et une délivrance hospitaliers uniquement. Cependant ce système d'HAD n'est pas disponible partout et les modalités de prescription excluent l'équipe de soins à domicile (médecin

généraliste, pharmacien de ville, infirmier libéral), choisie par le patient et plus proche de lui. Or les patients réclament de finir leurs jours chez eux entourés de leur famille, de leurs repères. L'étude réalisée par la TNS Sofres en Novembre 2012, à la demande du ministère des affaires sociales et de la santé, montre que pour 18% des patients interrogés le fait de décéder ailleurs qu'au domicile est le plus insupportable. Cette enquête montre aussi que la douleur physique et la douleur morale seraient le plus insupportable chez respectivement 45 et 43% des personnes interrogées (62). Une loi concernant l'encadrement de la fin de vie devrait voir le jour cette année. Elle devrait s'appuyer sur le rapport du Pr SICARD remis au président de la république en Décembre 2012 (12). Ce rapport propose une meilleure prise en charge des soins palliatifs notamment à domicile avec une formation des équipes de proximité, un accès plus facile pour les médecins généralistes aux traitements sédatifs et une meilleure organisation de la continuité des soins à la fois entre l'hôpital et la ville, mais aussi 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, afin d'éviter l'hospitalisation en urgence des patients souhaitant rester à domicile.

La demande de mort est une réponse à une souffrance intense, insupportable. Il est de notre devoir de médecin, et de soignant, de la prévenir en prenant en compte l'ensemble des composantes de la douleur totale dès le début des symptômes, de les traiter le plus précocement possible avec l'ensemble des traitements disponibles, y compris, et surtout, à domicile quelque soit l'endroit où l'on se situe.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) *SFAP* [en ligne] définition de soins palliatifs par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) [modifié le 2 Juin 2009 ; cité le 14 Février 2013] ; Disponible sur : <http://www.sfap.org/pdf/I-A3-pdf.pdf>
- 2) **MION Georges** et al. *Kétamine*. Arnette , 2003 .251p
- 3) **MION Georges** Effets encéphaliques de la kétamine . *URGENCES PRATIQUES*, 2004, n° 67. p.5-8
- 4) **JACQUEMIN D, DE BROUCKER D.** *Manuel de soins palliatifs : définitions et enjeux, pratiques de soins et accompagnement, psychologie et éthique* 3e **édition** Dunod, 2009.
- 5) Circulaire DGS/3 D du 26 aout 1986, relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale [en ligne]. 1986 [consulté le 14/02/2013].Disponible sur <http://cnrd.fr/Circulaire-DGS-3D-du-26-aout-1986.html>
- 6) Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs. *Journal Officiel* 1999;10 juin 1999.
- 7) Circulaire DHOS/O2/DGS/SD 5 D 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. *Bulletin Officiel* 2002;12.
- 8) Comité des Ministres - Recommandation du Comité des ministres aux Etats membres sur l'organisation des soins palliatifs (adoptée par le Comité des Ministres le 12 novembre 2003, lors de la 860e réunion des Délégués des Ministres) Conseil de l'Europe
- 9) LOI n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie. *Journal officiel* 2005; 23 Avril
- 10) Circulaire N°DHOS/O2/O3/CNAMTS/2008/100 du 25 mars 2008 relative au référentiel national d'organisation des réseaux de santé en soins palliatifs [en ligne]. [consulté le 14/02/2013]. Disponible sur [http://doc.intranet.sante.gouv.fr/textoffi/circulair/pages08/08\\_100t.htm](http://doc.intranet.sante.gouv.fr/textoffi/circulair/pages08/08_100t.htm)
- 11) Pr SICARD D Penser solidairement la fin de vie RAPPORT A FRANCOIS HOLLANDE PRESIDENT DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE COMMISSION DE REFLEXION SUR LA FIN DE VIE EN FRANCE 18 décembre 2012 [en ligne]. [consulté le 14/02/2013] disponible sur <https://sites.google.com/site/observatoirenationalfindevie/>
- 12) Remise du rapport du Professeur SICARD sur la fin de vie.[en ligne] 18 Décembre 2012 [consulté le 14/02/2013] Disponible sur <http://www.elysee.fr/communiqués-de-presse/article/remise-du-rapport-du-professeur-sicard-sur-la-fin-de-vie/>
- 13) Observatoire national de la fin de vie. Observatoire national de la fin de vie : rapport 2012 - « Vivre la fin de sa vie chez soi » [en ligne][consulté le 10/06/2013] disponible sur <https://sites.google.com/site/observatoirenationalfindevie/>
- 14) **BARRE S, EVIN C, FOURE PY, HOUDART L.** *Traité pratique des réseaux de santé*. Berger-Levrault ; 2005 (Les Indispensables)

15) **ARS** Schéma Régional de l'Organisation des Soins. Hospitalisation à domicile. Projet Régional de Santé Haute-Normandie 2012-2017

16) Zones d'intervention des Services de soins infirmiers à domicile pour personne âgées (SSIAD) [en ligne] 2010 [consulté le 14/02/2013] disponible sur : [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=15495&page=4pages/ia186\\_0909/ia186\\_psp.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=15495&page=4pages/ia186_0909/ia186_psp.htm)

17) Pr AUBRY R, COMITE NATIONAL DE SUIVI DU DEVELOPPEMENT DES SOINS PALLIATIFS ETAT DES LIEUX DU DEVELOPPEMENT DES SOINS PALLIATIFS EN FRANCE EN 2010 RAPPORT A M. LE PRESIDENT DE LA REPUBLIQUE M. LE PREMIER MINISTRE [En ligne] Avril 2011 [Consulté le 05/03/2013] Disponible: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/rapport\\_etat\\_des\\_lieux\\_soins\\_palliatifs.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/rapport_etat_des_lieux_soins_palliatifs.pdf)

18) **ARS** Schéma Régional de l'Organisation des Soins. Soins palliatifs Projet Régional de Santé Haute-Normandie 2012-2017

19) Pr PAYEN JF. Corpus médical. Bases physiologiques et évaluation de la douleur, Cours novembre 2002 [consulté le 15 octobre 2012]. Disponible sur <http://www.sante.ujf-grenobles.fr/SANTE>

20) TIBERGHIEU-CHATELAIN F et al. Racontez-moi la complexité de la douleur. *Douleurs Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 2009; 10, p. 227-229.

21) SCOTTE F, COLONNA P, ANDIREU JM *Cancérologie*. Ellipses, 2002. p.336. (REUSSIR L'INTERNAT).

22) DELORME T, WOOD C, BATAILLARD A, PICHARD E, DAUCHY S, ORBACH DA, ALIBEU J.P, RICARD C, SUC A, BOUREAU F, ROUSMANS S, PATTE R. 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) – Rapport abrégé. *Bulletin du Cancer*, mai 2004, volume 91, n°5, p. 419-430

23) Dr POUJOL Y, DOULEUR REFRACTAIRE OU REBELLE CHEZ LE PATIENT CANCEREUX [en ligne]. 5 juin 2008 [consulté le 8 septembre 2010]. Disponible sur <https://www.respel.org>

24) Collège des Enseignants de Neurologie. *Neurologie*. Masson, 2005. p 518 ; (ABREGES connaissances et pratique)

25) AFISAR 2009. PARENT DE CURZON A, BELOEIL H L'hyperalgésie induite par les morphiniques.

26) *Dictionnaire de notre temps* Hachette 1998

27) ROUSSEAU P. la Spiritualité et le patient en fin de vie : « L'art de l'oncologie : quand la tumeur n'est pas le but » *Revue internationale de soins palliatifs* ; 2003;n° 4(18), p. 181-183

28) RIBAU C, MARMET T. Douleur, fin de vie et soins palliatifs [en ligne][cité le 15/10/2012] Disponible sur : [ccsd11.ccsd.cnrs.fr/sites/default/files/texte\\_15.pdf](http://ccsd11.ccsd.cnrs.fr/sites/default/files/texte_15.pdf)

29) MARMET T Chapitre III SAVOIR EVALUER LES SOUFFRANCE PHYSIQUES ET MORALES CHEZ UN MALADE EN FIN DE VIE ETHIQUE ET DECISION EN FIN DE VIE

cours DCEM2 [en ligne] [cité le 15/10/2012] Disponible sur : [www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chap03\\_p2.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chap03_p2.pdf)

30) **JACQUINET S.** Souffrance sociale des usagers et malaise des travailleurs sociaux. *Pensée plurielle* 2004, 2 n°8, p39-49

31) **ANAES Service des recommandations et références professionnelles** RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs Décembre 2002

32) **ORIOU D, LASSAUNIERE JM.** Physiopathologie et sémiologie de l'arrêt de la nutrition et de l'hydratation. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique* December 2008 ; Volume 7 (6), p. 310–314

33) **SABY RC et al.** LA KÉTAMINE Rappels pharmacologiques, utilisations en anesthésie et nouveautés pour l'analgésie. *Médecine Tropicale* 2006, n°66, p. 125-129

34) **AFSSAPS** RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte RECOMMANDATIONS Juin 2010

35) **CHAUVIN M.** La kétamine dans la Douleur Aigüe de la pharmacologie à la clinique. *Réanimation* 2005,n° 14 , p. 686-691

36) **Fletcher D.** Faut-il donner de la Ketamine à tout le monde ? *MAPAR* 2009, p. 583-587

37) **KETAMINE PANPHARMA** d'après le dictionnaire VIDAL 2010

38) **LAURETTI GR et al.** Low dose of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *Journal of Clinical Anesthesia* 1999, n° 11, p. 663-668

39) **YANG CY et al.** Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patient with terminal cancer pain. *Canadian Journal of Anesthésia* 1996, n° 43(4), p. 379-383

40) **HOCKING G, COUSINS M.J.** Ketamine in Chronic Pain Management: An Evidence-Based Review. *Anesthesia and Analgesia* 2003, n°97, p. 1730–1739

41) **PLANTE M, NADEAU C.** LA KETAMINE . *Bulletin de pharmacie MAISON Michel Sarrazin*. Québec ; Décembre 2005

42) **CLUD Toulouse** PROTOCOLE D'UTILISATION DE LA KETAMINE 10mg/ml dans le cadre de la prise en charge de la douleur médicale, chirurgicale ou traumatique. CLUD 29 – V1 – 01/07/07

43) **BELL RF.** Ketamine for chronic non-cancer pain. *PAIN* 2009, n° 141, p. 210-214

44) **SALAS S. et al.** Utilisation de la kétamine en soins palliatifs : revue de la littérature. *Medecine palliative* 2004, n° 3, p. 277-284

45) **Bell RF, Eccleston C, Kalso EA.** Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012,, Issue 11 . Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.



46) **MERCADANTE S., PORTENOY R.K.** Opioid Poorly-Responsive Cancer Pain. Part 3. Clinical Strategies to Improve Opioid Responsiveness. *Journal of Pain and Symptom Management* April 2001, n° 21 (4), p. 338-354

47) **FINE P.G.** Low-Dose Ketamine in the Management of Opioid Nonresponsive Terminal Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management* April 1999, n°17 (4), p. 296-300

48) **IRWIN S.A, IGLEWICZ A.** Oral Ketamine for the Rapid Treatment of Depression and Anxiety in Patients Receiving Hospice Care. *JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE* 2010, n° 13 (7) p.903-908

49) **ZARATE CA Jr et al** A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006, n° 63, p.856-864

50) **CHAMBON O.** *La Médecine Psychédélique Le Pouvoir Thérapeutique des hallucinogènes* Les Arènes, 2007. La kétamine ou « Spécial K ». p. 121-138.

51) **DIAZGRANADOS N. et al.** A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 August, n° 67(8), p.793–802.

52) **KRUPITSKY E et al.** Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2002, n°23, p. 273–283

53) **GAILLARD R.** Incertitude et émergence du délire. *La lettre de l'académie des sciences n°30, dossier Consciences et perturbations de la conscience : approche expérimentale* Avril 2011, p. 10-12

54) **REYNAUD-MAURUPT C, AKOKA S.** USAGES DETOURNES DE LA KETAMINE EN FRANCE: 2001-2003 « ket-riding » ou les nouveaux voyages immobiles. OFDT (Observatoire français des Drogues et des Toxicomanies), ; Juin 2004 ( TREND Tendances récentes et nouvelles drogues

55) **REICH M.** La dépression en oncologie. *Cancer/Radiothérapie* 2010, n°14, p. 535-538

56) **GARCIA T.** ACTIVITE DE LA KETAMINE DANS LES DOULEURS CANCEREUSES REBELLES SOUS MORPHINE : Etude rétrospective sur 50 patients, de 2005 à 2007, au centre de Lutte contre le Cancer Eugène MARQUIS , Rennes .[thèse] Faculté de médecine de Rennes 1 ; 2008

57) **SALAS S. et al.** Ketamine Analgesic Effect by Continuous Intravenous Infusion in Refractory Cancer Pain : Considerations about the Clinical Research in Palliative Care. *JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE* 2012, n°15(3), p. 287-293

58) **OSHIMAL E. et al.** Continous Subcutaneousinjection of Ketamine for cancer pain. *Canadian Journal of Anesthésia* 1990, n° 37 (3), p. 385-392

59) **DIAZ GRANADOS N. et al.** Rapid Resolution of Suicidal Ideation after a Single Infusion of an NMDA Antagonist in Patients with Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *Journal Clinical Psychiatry*. 2010 December , n° 71(12), p. 1605–1611.

60) **MAIRE V.** UTILISATION DE LA KETAMINE EN SOINS PALLIATIFS: ENQUETE NATIONALE AUPRES DES MEDECINS D'UNITES DE SOINS PALLIATIFS EN 2003 [thèse] Université bordeaux 2- Victor Segalen, UFR DES SCIENCES MEDICALES ; 2004

61) **HARDY et al.** A randomised, double-blind placebo controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain *Journal Clinical of Oncology* Oct 10, 2012, p.3611-3617

62) **FRASCA M, SALAS S.** Réflexion sur la recherche clinique en soins palliatifs à travers un essai thérapeutique sur l'effet antalgique de l'association kétamine –morphine. *Médecine palliative-soins de support-Accompagnement-Ethique* 2009, n° 8, p. 7-14

63) **RIVIERE E, SALVAING L, CALINE G** La fin de vie *Etude quantitative* Ministère des Affaires sociales et de la Santé TNS Sofres Décembre 2012

## RESUME

La Kétamine, antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, peut diminuer les effets de sensibilisation centrale des stimuli douloureux secondaires au «*wind-up*». Utilisée dans le traitement de la dépression et des addictions, elle est considérée comme un élément essentiel du traitement de la douleur réfractaire en soins palliatifs et en analgésie per et post opératoire par l’OMS.

Le but de cette étude est de tester l’efficacité de la kétamine dans toutes les composantes de la douleur totale, notamment ses composantes physique, psychique et spirituelle.

Cette étude rétrospective avec groupe témoin, portant sur 82 patients hospitalisés pour douleur rebelle dans l’Unité Régionale de Soins Palliatifs du CHU de Rouen entre Avril 2008 et Juillet 2011, bien qu’empirique, montre une diminution de l’intensité de la douleur physique comparable au groupe témoin. Cependant, elle montre une diminution significative de la fréquence des troubles anxieux et de l’intensité de la douleur psychique, alors qu’elles sont stables dans le groupe témoin. Une étude prospective transdisciplinaire pourrait être intéressante afin de définir les effets réels de la kétamine sur l’ensemble des différentes composantes de la douleur totale.

MOTS-CLES : kétamine - soins palliatifs - fin de vie- douleur totale - douleur neuropathique ou mixte - douleur psychique – douleur rebelle