Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 32 (2013) 621–632

ELSEVIER MASSON

SFAR
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Lettres à la rédaction

Kétamine intrathécale à titre compassionnel dans la douleur cancéreuse

Compassionate use of intrathecal ketamine for intractable cancer pain

INFO ARTICLE

Mots clés :
Douleur cancéreuse
Kétamine intrathécale
Protocole compassionnel

Keywords:
Cancer pain
Intrathecal ketamine
Compassionate use

Les Recommandations formalisées d'experts (RFE) publiées en avril 2013 dans les *Afar* font un point très complet sur l'intérêt et les indications des techniques d'analgésie locorégionale pour soulager les syndromes douloureux chroniques [1].

À juste titre, les auteurs rappellent qu'il n'est pas recommandé d'utiliser la kétamine par voie périmédullaire. En effet, bien qu'à ce jour aucune complication n'ait été décrite chez l'homme, des anomalies histologiques ont été observées postmortem sur la moelle et les méninges de patients ayant reçu de la kétamine intrathécale, y compris de la kétamine dextrogyre [2], pendant plusieurs semaines. Effectivement, une toxicité spinale de la molécule est avérée chez l'animal. Les conservateurs, chlorobutanol [3] ou benzéthonium [4], sont expérimentalement neurotoxiques (œdème, démyélinisation et dégénérescence focale) et l'innocuité de la kétamine elle-même, sans conservateur, reste controversée [5]. On peut observer un effet neurotoxique direct et des phénomènes d'apoptose, particulièrement sur le tissu nerveux immature [6].

Le cancer est hélas un modèle de douleur chronique et intense, qui justifie parfois le recours, comme le rappellent ces RFE, à des procédures neurolytiques lorsque la douleur devient incontrôlable, souvent à proximité du stade terminal. Le ziconotide (Prialt®), conopeptide extrait des toxines de *Conus magus*, un coquillage rencontré dans les océans Indien et Pacifique, représente une avancée importante, mais avec des effets secondaires notables, surtout neuropsychiatriques. Il n'est ainsi pas très adapté à la prise en charge urgente d'une douleur réfractaire. La morphine intrathécale est indiquée de première intention, mais lorsque le traitement se prolonge, des phénomènes de tolérance, voire d'hyperalgésie induite par les morphinomimétiques limitent rapidement son efficacité [7]. La kétamine peut alors représenter une alternative thérapeutique de sauvetage, notamment en termes de qualité de vie, item considéré comme critère principal dans ces RFE. Le niveau de preuve demeure globalement faible [8], toutefois, comme le soulignent les experts, c'est malheureusement encore la règle dans le domaine de la douleur chronique [9].

Chez l'homme, Backonja et al. [10] avaient démontré dès 1994, dans une étude contrôlée en double insu contre placebo, que de faibles doses intraveineuses de kétamine (0,25 mg/kg) amélioraient les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques. L'expérience publiée depuis, notamment dans la douleur chronique au cours des cancers, montre un taux d'amélioration qui avoisine 50 %, sur plus de 500 malades, en dépit d'une diminution par deux des doses de morphine. En outre, l'introduction de la kétamine (le plus souvent per os) atténue la somnolence, la constipation, les nausées et les vomissements liés à l'usage de l'opioïde, et améliore les paramètres respiratoires [11].

En injection périmédullaire, la cinétique de la kétamine reste mal connue. Après une dose unique, elle diffuse rapidement dans la circulation systémique. Les effets analgésiques peuvent cependant être attribués à plusieurs mécanismes locaux : effet anesthésique local, inhibition de canaux NMDA spinaux, inhibition directe de la NO-synthase et mise en jeu des contrôles inhibiteurs descendants par inhibition du recaptage des monoamines. Chez l'homme, quelques publications ont rapporté des expériences, peu concluantes, de rachianesthésies avec de la kétamine seule [12] ou associée aux anesthésiques locaux, avec des effets psychodysleptiques pénibles [13]. En administration péridurale, l'effet analgésique n'est pas plus convaincant : il semble qu'une dose d'au moins 30 mg soit le minimum pour obtenir un effet mitigé. Alors que l'effet analgésique de la kétamine administrée seule est minime, un certain nombre d'études cliniques montrent que des doses de 4 à 60 mg pourraient potentialiser les opioïdes ou les anesthésiques locaux en administration périmédullaire [14].

Si l'utilisation périmédullaire de la kétamine n'a aucune place, pour les raisons que nous venons d'énumérer, dans le contrôle de la douleur postopératoire, la nécessité de maîtriser des douleurs néoplasiques réfractaires à de fortes doses de morphinomimétiques pourrait être une indication compassionnelle de cette voie d'administration. Précisément, plusieurs publications ont montré l'utilité de la kétamine intrathécale pour la prise en charge de douleurs cancéreuses dans le cadre de protocoles compassionnels. Muller et al. [15] avaient rapporté en 1996, dans ces pages, les cas de quatre patients qui avaient bénéficié de kétamine intrathécale (10 mg/j en administration continue), en raison de douleurs résistant à l'administration intrathécale d'une association de lidocaïne, de clonidine et de morphine à très forte dose (20 mg/j chez un patient). Les patients avaient été traités pendant 35 à 58 jours, jusqu'à leur décès, avec une diminution spectaculaire de leur douleur et sans effets adverses significatifs. Yang et al. [16] avaient observé des résultats analogues chez des patients en phase terminale de cancers, avec l'addition intrathécale de seulement 1 mg de kétamine, deux fois par jour, sans effets secondaires notables ; les scores de douleur avaient été améliorés et les doses

0750-7658/$ – see front matter © 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

de morphine intrathécale diminuées au moins par deux. Plus récemment, Benrath et al. [17] avaient utilisé avec succès de la kétamine dextrogyre (Kétanesth®, 30 mg/j) par l'intermédiaire d'une pompe implantée, pendant les trois derniers mois de vie d'un patient souffrant d'une douleur réfractaire provoquée par un cancer urétral.

Ainsi, l'injection intrathécale de kétamine, formellement contre-indiquée dans la pratique quotidienne, peut se concevoir à titre de protocole compassionnel en cas de pathologie cancéreuse en phase terminale, chez des patients souffrant de douleurs intolérables réfractaires aux traitements conventionnels.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Beloeil H, Viel E, Navez ML, Fletcher D, Peronnet D. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. Ann Fr Anesth Reanim 2013;32:275–84.
[2] Vranken JH, Troost D, Wegener JT, Kruis MR, van der Vegt MH. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain. Pain 2005;117:231–5.
[3] Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? Anesthesiology 1993;78:109–15.
[4] Braun S, Werdehausen R, Gaza N, Hermanns H, Kremer D, Küry P, et al. Benzethonium increases the cytotoxicity of S(+)-ketamine in lymphoma, neuronal, and glial cells. Anesth Analg 2010;111:1389–93.
[5] Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. Anesth Analg 1994;79:105–11.
[6] Walker SM, Westin BD, Deumens R, Grafe M, Yaksh TL. Effects of intrathecal ketamine in the neonatal rat: evaluation of apoptosis and long-term functional outcome. Anesthesiology 2010;113:147–59.
[7] Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? Anesthesiology 2000;92:308–9.
[8] Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2003;1 [CD003351].
[9] Jackson K, Ashby M, Goodchild C. Subanesthetic ketamine for cancer pain: by insisting on level I/II evidence, do we risk throwing the baby out with the bath water? J Pain Symptom Manage 2005;29:328–30.
[10] Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Responses of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. Pain 1994;56:51–7.
[11] McQueen AL, Baroletti SA. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. Ann Pharmacother 2002;36:1614–9.
[12] Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. Anaesthesia 1984;39:1023–8.
[13] Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, Kannan TR, Ganjoo P. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. Anaesthesia 2000;55:899–910.
[14] Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, Jelen-Esselborn S, Kochs E. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. Anesth Analg 2001;92:1290–5.
[15] Muller A, Lemos D. Douleurs cancéreuses : effet bénéfique de l'adjonction de kétamine au mélange morphine - clonidine - lidocaïne administré par voie intrathécale. Ann Fr Anesth Reanim 1996;15:271–6.
[16] Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. Can J Anaesth 1996;43:379–83.
[17] Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, Adams HA, Kress HG. Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. Br J Anaesth 2005;95:247–9.

G. Mion*
Service d'anesthésie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

F. Marchetti
Service d'anesthésie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

C.-M. Samama
Service d'anesthésie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

*Auteur correspondant
Adresse e-mail : georges.mion@bbox.fr (G. Mion)

http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2013.06.001

Actualisation des critères ASA pour la cotation C2 des consultations préanesthésiques

Update of the ASA criteria for the C2 grading of preanaesthesia visit

INFO ARTICLE

Mots clés :
Classification ASA
Cotation C2
Consultation d'anesthésie

Keywords:
ASA criteria
C2 grading
Anaesthesia visit

La consultation préanesthésique, effectuée par un médecin anesthésiste-réanimateur avant une intervention programmée, est obligatoire [1]. Elle permet d'optimiser la prise en charge périopératoire du patient et de réduire le risque anesthésique. Nous proposons une actualisation des critères ASA pour permettre de différencier les ASA 2 et les ASA 3, ces derniers permettent une cotation C2.

La consultation préanesthésique permet de définir le risque de morbidité et de mortalité périopératoire à partir de l'examen clinique et de l'examen du dossier du patient enrichi d'examens complémentaires demandés.

La classification ASA permet de stratifier l'état systémique du patient devant bénéficier d'une anesthésie quel que soit le risque chirurgical. Le risque périopératoire va inclure le risque lié à l'état systémique du patient (défini par la classe ASA) et le risque lié à la chirurgie (exemple : cataracte versus gastrectomie).

Néanmoins, le score ASA décrit en 1941 [2] a été peu modifié depuis 1963 [3] et comporte actuellement six classes.

Le niveau ASA en consultation préanesthésique est le seul élément permettant de définir la cotation de cette consultation. En effet, depuis l'arrêté du 28 juillet 2005 portant approbation de l'avenant n° 6 à la convention médicale [4], la consultation préanesthésique peut donner lieu à une cotation C2 pour un patient dont l'état clinique est évalué au niveau ASA 3 ou plus de la classification de l'American Society of Anesthesiologists (classification ASA). Cette consultation donne lieu « à un compte rendu écrit destiné au médecin anesthésiste qui pratiquera l'anesthésie opératoire, à l'opérateur ainsi qu'au médecin traitant ».

Pourtant le score ASA, qui est applicable dans le monde entier et qui est facile d'utilisation, peut manquer de précision et sa reproductibilité est imparfaite.

S'il est facile de classer un patient ASA 1, 4, 5 ou 6, il est parfois plus compliqué de classer un patient ASA 2 ou 3 car la classification ASA est parfois différemment interprétée par les anesthésistes-réanimateurs [5].

Une cotation C2 optimale passe par une meilleure définition d'un patient classé ASA 3 et plus.