

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt de la Kétamine et de la Lidocaïne dans les douleurs  
chroniques d'endométriose : étude préliminaire rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2020 à 18h  
au Pôle Recherche  
par **Juliette BOSCHIN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER**

**Madame le Docteur Stéphanie GENAY**

**Madame le Docteur Anne GANDON**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Jean-Michel WATTIER**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AT** : Arrêt de Travail

**CDME** : Corne Dorsale de la Moelle Épinière

**CGI** : Clinical Global Impression

**DN4-interview** : Questionnaire Douleur Neuropathique en Quatre Parties

**EN** : Échelle Numérique

**EQ-5D-5L** : Questionnaire Européen d'Évaluation de la Qualité de Vie en cinq items et cinq niveaux.

**EQ-VAS** : Échelle Visuelle Analogique de Qualité de Vie.

**EVA** : Échelle Visuelle Analogique

**IASP** : International Association for the Study of Pain

**NGF** : Nerve Growth Factor

**NMDA** : N-methyl-D-aspartate

**PGIC** : Patient Global Impression of Change

**QDSA** : Questionnaire Douleur Saint Antoine

**RS-14** : Échelle de Résilience en 14 items.

**SDRC** : Syndrome Douloureux Régional Complexe

**SNC** : Système Nerveux Central

**TENS** : Neurostimulation Transcutanée

---

**TABLE DES MATIÈRES**

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>I. Douleur chronique</b>	<b>3</b>
<b>II. Endométriose</b>	<b>4</b>
A. Définition et épidémiologie	4
B. Formes anatomo-cliniques	4
C. Physiopathologie et facteurs de risque	5
D. Endométriose et douleur	5
E. Mécanismes à l'origine de la douleur	6
<b>III. Pharmacologie</b>	<b>10</b>
A. La Lidocaïne	10
B. La Kétamine	11
<b>IV. Résilience</b>	<b>12</b>
<b>V. Justificatif de l'étude</b>	<b>12</b>
<b>VI. Objectifs de l'étude</b>	<b>13</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE</b>	<b>15</b>
<b>I. Description de l'étude</b>	<b>15</b>
<b>II. Population étudiée</b>	<b>15</b>
<b>III. Description du traitement étudié</b>	<b>17</b>
<b>IV. Données recueillies</b>	<b>18</b>
<b>V. Analyse statistique</b>	<b>22</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>24</b>

---

<b>I. Population étudiée</b>	<b>24</b>
A. Flowchart	24
B. Caractéristiques de la population étudiée	25
1. Âge	25
2. Activité professionnelle	25
3. Traitements concomitants	26
4. Résilience (max = 98)	28
<b>II. Évaluation de la douleur et de la qualité de vie des patientes</b>	<b>29</b>
A. Échelle Numérique	30
B. Douleur Neuropathique en 4 items	30
C. Questionnaire Douleur Saint Antoine	31
1. QDSA sensoriel	31
2. QDSA affectif	33
3. QDSA total	34
D. EQ-5D-5L et EQ-VAS	36
E. PGIC et CGI	39
1. PGIC	39
2. CGI	41
F. Activité professionnelle et arrêt de travail	43
G. Résilience	43
<b>DISCUSSION</b>	<b>44</b>
<b>I. Efficacité de la kétamine et de la Lidocaïne dans les douleurs chroniques</b>	<b>44</b>
A. Kétamine	44
1. Protocole d'administration	45
2. Efficacité et durée	45
3. Effet antidépresseur	47
B. Lidocaïne	47
1. Protocoles d'administration	48
2. Efficacité et durée	48

---

C.	Kétamine et Lidocaïne	50
<b>II.</b>	<b>Signification clinique</b>	<b>51</b>
A.	Diminution de l'intensité douloureuse et impression de changement	51
B.	Impact sur la qualité de vie	53
<b>III.</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>53</b>
<b>IV.</b>	<b>Limites de l'étude</b>	<b>55</b>
	<b>CONCLUSION</b>	<b>57</b>
	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>58</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>65</b>
	<b>Annexe 1 : EN</b>	<b>65</b>
	<b>Annexe 2 : QDSA</b>	<b>65</b>
	<b>Annexe 3 : DN4</b>	<b>66</b>
	<b>Annexe 4 : EQ-5D-5L et EQ-VAS</b>	<b>67</b>
	<b>Annexe 5 : RS-14</b>	<b>69</b>
	<b>Annexe 6 : CGI</b>	<b>69</b>
	<b>Annexe 7 : PGIC</b>	<b>70</b>

## RÉSUMÉ

**Contexte :** L'endométriose est à l'origine de douleurs chroniques impliquant des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale. La Kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA utilisé dans les douleurs chroniques réfractaires, de même que la Lidocaïne, qui agit en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de leur utilisation conjointe dans les douleurs chroniques d'endométriose.

**Méthode :** L'étude était une cohorte rétrospective, observationnelle, monocentrique, réalisée au CHU de Lille. Les réponses aux auto-questionnaires des patientes ayant reçu une première perfusion de Kétamine et Lidocaïne dans le cadre de douleurs chroniques d'endométriose étaient collectées. La Kétamine était administrée à la posologie de 0,1 mg/kg/h sur 3h et la Lidocaïne sous forme d'un bolus de 2 mg/kg suivi d'une perfusion de 3h à 1,33 mg/kg/h. Les questionnaires (avant traitement puis à 8 et 30 jours) étaient : l'Échelle Numérique (EN), le Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA), le questionnaire de dépistage des douleurs neuropathiques (DN4-interview), l'Échelle d'Évaluation de Qualité de vie (EQ-5D-5L), l'Échelle de Résilience en 14 items (RS-14), le Clinical Global Impression (CGI), le Patient Global Impression of Change (PGIC).

**Résultats :** 36 patientes ont été incluses d'Avril 2019 à Avril 2020. Les différences d'EN moyenne (sur 10) par rapport à J0 étaient significatives à J8 et J30 (respectivement  $-1,4 \pm 2,2$  ( $p < 0,001$ ) et  $-1 \pm 2,2$  ( $p < 0,01$ )). Il n'y avait pas de différence significative entre J0, J8 et J30 concernant le DN4-interview. Les score QDSA

---

sensoriels moyens étaient améliorés à J8 et J30 par rapport à J0 (différence moyenne :  $-5,3/36 \pm 7,4$  ( $p < 0,0001$ ) à J8 et  $-3,3/36 \pm 7,4$  à J30 ( $p < 0,0001$ )). Le QDSA affectif était aussi amélioré entre J0, J8 et J30 ( $-7,3/28 \pm 7,4$  à J8 et  $-6/28 \pm 6,6$  à J30 ( $p < 0,0001$ )). Pour l'EQ-5D-5L, l'*index-value* moyen était significativement supérieur à J8 et J30 par rapport à J0 ( $p < 0,05$ ). Selon le PGIC, 9 patientes n'ont jamais ressenti d'amélioration, elles n'étaient que 5 selon le CGI.

**Conclusion** : L'administration intraveineuse de Kétamine et Lidocaïne semble efficace dans la prise en charge des douleurs chroniques d'endométriose en agissant sur l'intensité et la qualité des douleurs.



## INTRODUCTION

### I. Douleur chronique

Selon la définition officielle de l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, réelle ou potentielle ou décrite en ces termes » (1). On parle habituellement de douleur chronique pour une douleur persistant au-delà de 3 à 6 mois (2). La douleur chronique concernerait 18% de la population adulte des pays développés ou en développement (19% de la population européenne adulte), avec un impact sur leur qualité de vie sociale et professionnelle (3,4).

Parmi les causes de douleurs chroniques, les douleurs abdomino-pelviennes et notamment les douleurs d'endométriose occupent une place importante. Leur prévalence chez les femmes, difficile à évaluer, varie de 5,7 à 26,6% selon les études (5).

Devant la prévalence de ces douleurs et leur retentissement psycho-social, une prise en charge adaptée est indispensable. La Haute Autorité de Santé a publié en 2009 des recommandations aidant les professionnels de santé à reconnaître le syndrome douloureux chronique et à l'évaluer afin d'orienter au mieux les patients (6).

## **II. Endométriose**

### **A. Définition et épidémiologie**

La définition de l'endométriose est histologique, il s'agit de la présence de glandes et/ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus. On parle d'endométriose maladie lorsqu'il existe une symptomatologie à type de douleurs et/ou d'infertilité (7).

La fréquence de l'endométriose ne peut être évaluée précisément en population générale puisque aucun dépistage n'est recommandé actuellement en l'absence de symptomatologie, même s'il existe des facteurs de risque (7,8).

Chez les patientes présentant des douleurs pelviennes chroniques, sa prévalence varie de 2,2 à 81,7% selon 27 études, mais ces dernières sont très hétérogènes et la prévalence réelle serait supérieure à 33% dans cette population (9).

### **B. Formes anatomo-cliniques**

L'endométriose est une maladie hétérogène, on distingue trois formes anatomo-cliniques principales :

- L'endométriose péritonéale superficielle : implants d'endomètre ectopique à la surface du péritoine ;
- L'endométriome ovarien : kyste de l'ovaire endométriosique ;
- L'endométriose pelvienne profonde (sous-péritonéale): lésions touchant la musculature des organes abdomino-pelviens (7).

Les différentes lésions d'endométriose sont souvent associées entre elles et multifocales. Les structures les plus souvent touchées sont les ligaments utéro-sacrés,

l'utérus, le cul de sac vaginal postérieur, la vessie, les uretères et le tube digestif (rectum, jonction recto-sigmoïdienne, appendice) (7,8,10).

### **C. Physiopathologie et facteurs de risque**

La physiopathogénie de l'endométriose est en partie expliquée par la théorie du reflux menstruel. Des fragments d'endomètre viables seraient refoulés au moment des règles, au travers des trompes de Fallope, puis déversés dans la cavité péritonéale où ils vont s'implanter, se développer et parfois envahir les structures pelviennes (7,11).

Cette théorie est renforcée par le fait que tous les facteurs augmentant les menstruations et donc la régurgitation menstruelle sont des facteurs de risque d'endométriose, à savoir : ménarche précoce, règles prolongées ou abondantes, première grossesse tardive, cycle court, diminution de la durée d'allaitement (7,12).

D'autres facteurs sont impliqués conjointement dans le développement de la maladie. Il s'agit principalement de l'inflammation et de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes qui favorisent l'implantation et la croissance des lésions (7,11).

Enfin, des facteurs génétiques sont impliqués. Le risque de développer une endométriose serait multiplié par cinq chez des apparentées au premier degré (8).

L'hérédité de l'endométriose est estimée à 51% (11).

### **D. Endométriose et douleur**

La symptomatologie douloureuse de l'endométriose est variable d'une patiente à l'autre et associe des algies pelviennes épisodiques (dyspareunies profondes, dysménorrhées sévères, dyschésies ou symptômes urinaires lors des menstruations)

avec un possible fond douloureux permanent en période inter-menstruelle. Ces douleurs peuvent être très sévères avec des intensités de douleur rapportées à 8 ou plus (sur une échelle numérique de 1 à 10) (10,13).

Parce que la symptomatologie douloureuse dure et se répète, l'endométriose s'inscrit dans le cadre des syndromes douloureux chroniques.

L'endométriose a un impact majeur sur la qualité de vie et sa prise en charge engendre des coûts non négligeables. Ceux-ci sont liés aux dépenses de santé mais également aux coûts indirects générés par une perte de productivité au travail, un absentéisme, etc. (8,14) Une étude publiée en 2012, montrait que 56% des femmes prises en charge dans un centre de référence d'endométriose rencontraient des problèmes concernant l'item « douleur et inconfort » de l'échelle EuroQol-5 Dimensions (échelle d'évaluation de la qualité de vie par rapport à un état de santé) (15). Selon cette même étude, l'endométriose était responsable d'une réduction de qualité de vie de 19% en comparaison à une population ayant la meilleure qualité de vie possible (14).

### **E. Mécanismes à l'origine de la douleur**

Pour bien comprendre les mécanismes à l'origine des douleurs pelviennes chroniques d'endométriose, il est nécessaire de rappeler la physiopathologie générale de la douleur dont la description classique inclut quatre étapes (16,17) :

- **La transduction** : c'est la conversion de l'énergie apportée par une stimulation douloureuse (mécanique, thermique ou chimique) en une énergie électrique par les récepteurs sensoriels à la douleur (les nocicepteurs). Ces nocicepteurs correspondent aux terminaisons libres des fibres sensorielles primaires de fin diamètre A $\delta$  et C.

Sous l'action d'un stimulus douloureux, des récepteurs canaux présents au niveau des terminaisons libres vont laisser entrer dans la cellule des cations ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Na}^+$ ), générant un potentiel de plaque. À partir d'un certain seuil de dépolarisation, des canaux sodiques voltage-dépendants sont activés (neufs isoformes: NaV 1.1 - NaV 1.9) et génèrent un potentiel d'action (16,18,19).

- **La transmission** : le potentiel d'action ainsi généré est transmis via les fibres A $\delta$  et C qui font synapse au niveau la corne dorsale de la moelle épinière (CDME) avec les neurones nociceptifs post-synaptiques (17,20). À ce niveau, de nombreux neurotransmetteurs sont libérés : des neuropeptides (substance P) et des acides aminés excitateurs (glutamate) (20).

L'information est ensuite transmise de la moelle épinière vers les centres supérieurs via la voie spino-thalamique (composante sensori-discriminative de la douleur) et la voie spino-réticulaire (composante émotionnelle de la douleur).

- **La perception** : lorsque l'influx nerveux arrive au niveau des centres supérieurs.
- **La modulation** : par des voies descendantes excitatrices ou inhibitrices.

Par ailleurs, on distingue classiquement deux grands types de douleur :

- La douleur par excès de nociception : liée à une activation des nocicepteurs périphériques par une lésion tissulaire locale ou par des médiateurs de l'inflammation. Elle est dite « normale » et joue un rôle de signal d'alarme. Les douleurs inflammatoires s'intègrent dans cette catégorie.
- La douleur neuropathique : secondaire à une lésion du système somato-sensoriel.

La douleur d'endométriose est la résultante de plusieurs composantes (7,13).

Il existe en effet, une composante **inflammatoire** majeure. Elle est liée à l'infiltration tissulaire par l'endométriose profonde, responsable d'une inflammation locale avec libération de substances algogènes (histamine, tryptase, prostaglandines, sérotonine, Nerve Growth factor (NGF)), relarguées par les macrophages activés, les mastocytes et les leucocytes (7,13,16,21). Les tissus endométriosiques sont particulièrement riches en mastocytes activés, NGF et autres médiateurs de l'inflammation (22).

Ces médiateurs inflammatoires locaux et substances algogènes endogènes vont activer les nocicepteurs périphériques (terminaisons libres des fibres A $\delta$  et C) et être à l'origine d'une **douleur dite nociceptive**.

La localisation des lésions d'endométriose est ainsi corrélée de façon significative avec le type de douleur (dyspareunies profondes et endométriose au niveau des ligaments utéro-sacrés, du cul de sac vaginal postérieur ou de la face antérieure du moyen rectum, dyschésies et localisation rectale, etc.) (7,8).

Il existe ensuite une composante **neuropathique** par lésion du système somato-sensoriel, lésion du fait de modifications anatomiques et de modifications fonctionnelles (13,21).

Il semblerait d'ailleurs que les lésions d'endométriose pelvienne profonde présentent une innervation particulièrement riche, à l'origine d'une sensibilisation des nocicepteurs périphériques.

Cette sensibilisation est liée à une activation anormale de canaux sodiques voltage-dépendants (Nav 1.3 ; Nav 1.7), entraînant une plasticité des réponses à un stimulus douloureux. Cette diminution du seuil d'activation des nocicepteurs est à l'origine d'une hyperalgésie périphérique (23–26).

Dans les douleurs neuropathiques, on note en effet une surexpression de ces canaux

sodiques, entraînant l'apparition de foyers d'électrogenèse anormale et d'une hypersensibilité au site de lésion à l'origine de l'hyperalgésie primaire (18,25).

L'inflammation neurogène, générée par conduction antidromique de l'influx nerveux vers les autres terminaisons libres de la même fibre (réflexe d'axone), qui vont libérer localement d'autres neuropeptides excitateurs (substance P, NGF) explique l'hyperalgésie dite « en tâche d'huile » (20,22).

Au niveau, de la CDME, zone d'intégration des messages douloureux, la première synapse met en jeu un certain nombre de neurotransmetteurs, dont le glutamate (acide aminé excitateur) et son récepteur NMDA (20).

L'activation des récepteurs NMDA est responsable d'une hyperalgésie d'origine plus centrale (7,27,28). C'est le phénomène de sensibilisation centrale, qui résulterait d'une modulation anormale de l'influx nerveux douloureux au niveau du cortex cérébral par dépolarisation excessive des neurones de la corne dorsale de la moelle, avec un phénomène d'excito-toxicité via les acides aminés excitateurs (activation du récepteur NMDA via la transmission glutamatergique) et neuropeptides (substance P) et perte des phénomènes inhibiteurs (27,28). Cette hyperalgésie est également favorisée par l'environnement pro-inflammatoire créé par les lésions d'endométriose et serait à l'origine d'une plasticité neuronale responsable de la chronicisation des douleurs. Des études chez l'animal suggèrent que ce phénomène de sensibilisation centrale lié aux douleurs d'endométriose serait lié à des modifications de l'activité neuronale dans certaines parties du cerveau, et notamment, le cortex cingulaire antérieur, le thalamus et l'hippocampe (29).

Ce phénomène est à l'origine d'un abaissement du seuil douloureux (allodynie) , d'une réponse excessive et prolongée à un stimulus douloureux (hyperalgésie) et d'une

extension de la zone douloureuse à des tissus non lésés (hyperalgésie secondaire) (27,28).

### **III. Pharmacologie**

#### **A. La Lidocaïne**

La Lidocaïne est un anesthésique local, désormais utilisé par voie parentérale à des concentrations plasmatiques inférieures au seuil toxique de 10 µg/ml, comme antalgique pour la prise en charge des douleurs post-opératoires, notamment de chirurgie abdominale (30). Elle exerce un effet antalgique, anti-inflammatoire et anti-hyperalgésique.

Elle agit au niveau périphérique en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, inhibant l'influx nerveux nociceptif, et atténuant la sensibilisation des récepteurs périphériques (fibres A $\delta$  et C) et l'hyperexcitabilité centrale (26,31–34).

Elle a également un effet anti inflammatoire par diminution de la circulation des cytokines pro-inflammatoires reconnues pour influencer les phénomènes d'hyperalgésie et de sensibilisation centrale (26,31,35).

Enfin, au niveau central, elle bloque la conduction nerveuse nociceptive au niveau de la corne dorsale de la moelle, et aurait également une action antagoniste sur les récepteurs NMDA (36,37).



## **B. La Kétamine**

La Kétamine est un agent anesthésique dont les effets sont dose-dépendants et à des posologies plus faibles, elle exerce un effet analgésique et anti-hyperalgésique. Son utilisation dans la prise en charge des douleurs post-opératoires est maintenant acquise (30,38). Elle est désormais de plus en plus utilisée dans les stratégies de prise en charge des douleurs chroniques résistantes aux thérapeutiques conventionnelles. Des recommandations pour son utilisation dans la douleur chronique ont d'ailleurs vu le jour aux États-Unis (39).

Néanmoins, l'ensemble des méta-analyses traitant de l'utilisation de la Kétamine dans la prise en charge des douleurs chroniques concluent à une hétérogénéité des pratiques dans l'usage de la Kétamine et à un manque d'essai clinique présentant un haut niveau de preuve (38–40).

C'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA au niveau du système nerveux central (SNC), en particulier au niveau du cortex pré-frontal et de l'hippocampe. Le récepteur NMDA est activé par le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du SNC. C'est le principal récepteur impliqué dans les phénomènes de sensibilisation centrale (39,41). Les antagonistes NMDA permettent de limiter la sensibilisation du système nerveux in vitro et in vivo, chez l'animal et chez l'homme en limitant la fréquence et la durée d'ouverture du canal, modulant ainsi l'influx calcique intracellulaire et donc l'activité neuronale. La Kétamine aurait donc un intérêt sur l'hyperalgésie liée à la plasticité neuronale nociceptive.

#### **IV. Résilience**

La résilience est définie comme la capacité de l'être humain à s'adapter et à faire face à l'adversité ou à traverser des événements traumatiques (42). De nombreuses études la définissent également comme un processus multifactoriel et dynamique permettant aux individus de surmonter les traumatismes auxquels ils doivent faire face. Il s'agit d'une aptitude permettant aux gens de se reconstruire après un événement traumatique, et un processus psycho-socio-économique qui les aide à préserver leur stabilité et leur santé psychologique.

Il est maintenant admis que des facteurs psychologiques négatifs tels que le catastrophisme et la dépression augmentent la vulnérabilité aux syndromes douloureux chroniques (43). Inversement, la résilience est corrélée à des émotions et des affects positifs (44). Les patients avec un niveau de résilience élevé seraient donc moins vulnérables aux syndromes douloureux chroniques.

#### **V. Justificatif de l'étude**

Actuellement les traitements de la douleur d'endométriose reposent sur les traitements hormonaux, la chirurgie, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (notamment pour les dysménorrhées), les antiépileptiques et les anti-dépresseurs (gabapentine, amitriptyline) efficaces sur la composante neuropathique, la phytothérapie, les compléments alimentaires, la neurostimulation transcutanée (TENS), les thérapies cognitivo-comportementales, le yoga, l'hypnose, etc. (13)

Un certain nombre de patientes sont en échappement thérapeutique et ne sont plus soulagées par ces traitements conventionnels. De nouvelles propositions

thérapeutiques sont donc nécessaires pour le traitement des douleurs chroniques d'endométriose. L'utilisation de la Lidocaïne et de la Kétamine par voie parentérale semble pouvoir s'inclure dans ce type de prise en charge.

Aucun travail, à l'heure actuelle, n'a étudié leur administration conjointe dans la prise en charge de ce type de douleur chronique.

Le centre de prise en charge de la douleur de l'Hôpital Claude Huriez, suit de nombreuses patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques liées à l'endométriose et qui échappent à l'arsenal thérapeutique actuellement disponible.

L'une des thérapeutiques proposées hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), repose sur l'administration intraveineuse de Kétamine associée à la Lidocaïne.

## **VI. Objectifs de l'étude**

**L'objectif principal** de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'administration intraveineuse combinée de Lidocaïne et de Kétamine en termes de réduction des scores de douleur sur une échelle numérique (EN) à 11 niveaux (0 à 10) à 8 jours de l'administration parentérale de Kétamine et Lidocaïne chez des patientes souffrant de douleurs abdomino-pelviennes chroniques liées à l'endométriose.

**Les objectifs secondaires étaient :**

- D'évaluer l'efficacité de l'administration intraveineuse combinée de Lidocaïne et de Kétamine en termes de réduction des scores de douleur sur une échelle numérique (EN) à 11 niveaux (0 à 10) à 1 mois chez des patientes souffrant de douleurs abdomino-pelviennes chroniques liées à l'endométriose ;
- D'évaluer l'efficacité de l'administration intraveineuse combinée de Lidocaïne et de Kétamine sur l'amélioration de la qualité de vie à 8 jours et un mois chez des

patientes souffrant de douleurs abdomino-pelviennes chroniques d'endométriose ;

- D'évaluer le changement ressenti par les patientes 8 jours et un mois après l'administration du traitement parentéral chez des patientes souffrant de douleurs abdomino-pelviennes chroniques d'endométriose ;
- D'évaluer l'évolution qualitative de la douleur à 8 jours et à 1 mois du traitement parentéral chez des patientes souffrant de douleurs abdomino-pelviennes chroniques d'endométriose ;
- D'évaluer l'efficacité de l'administration intraveineuse combinée de lidocaïne et de kétamine sur la diminution à 8 jours du niveau de douleurs abdomino-pelviennes chroniques en fonction des profils de résilience des patientes.

---

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

### I. Description de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, monocentrique. Ont été incluses dans cette étude l'ensemble des patientes suivies au centre d'étude et de traitement de la douleur de l'hôpital Claude Huriez pour des douleurs pelviennes chroniques d'endométriose et ayant bénéficié d'un traitement par administration parentérale de Kétamine et Lidocaïne dans le cadre de la prise en charge de ces douleurs entre le 1<sup>er</sup> avril 2019 et le 1<sup>er</sup> avril 2020.

### II. Population étudiée

Les patientes suivies au sein du centre d'étude et de traitement de la douleur de l'hôpital Claude Huriez dans le cadre de douleurs pelviennes chroniques d'endométriose se voyaient proposer à l'issue d'une consultation avec un médecin spécialiste de la douleur l'administration parentérale de Kétamine et Lidocaïne, en l'absence de contre-indication.

Le diagnostic d'endométriose avait été posé préalablement par les spécialistes chirurgiens gynécologues et était basé sur l'anamnèse, l'examen clinique, les examens paracliniques (échographie pelvienne endovaginale, IRM abdomino-pelvienne). Il était confirmé par l'examen anatomopathologique dans les cas où une prise en charge chirurgicale avait déjà eu lieu.

Les éléments amenant à proposer le traitement étaient des douleurs pelviennes évaluées à plus de 3 sur 10 sur une échelle numérique de la douleur (EN), depuis six

mois de manière récurrente ou chronique, en l'absence de contre-indication (hypersensibilité connue au chlorhydrate de Lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients, porphyries récurrentes, hypertension artérielle de grade 3, antécédent d'accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque sévère, insuffisance hépatocellulaire, ulcère gastroduodéal, maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), antécédent d'épilepsie ou de crise convulsive, conduite addictive vis-à-vis de l'alcool ou de substances psychodysléptiques, troubles de la personnalité nécessitant un suivi psychologique, femme enceinte ou allaitante, clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft inférieure à 50 ml/min).

Les critères d'inclusion étaient :

- Patientes majeures
- Patientes ayant accepté de remplir les auto-questionnaires
- Patientes ayant bénéficié d'au moins une injection de Kétamine et Lidocaïne

Les critères d'exclusion étaient :

- Patientes n'ayant pas bénéficié de l'intégralité de la perfusion
- Patientes ayant rempli partiellement les auto-questionnaires (un ou plusieurs questionnaires manquants).
- Patientes ayant exprimé clairement un refus de l'exploitation de ses données cliniques à des fins de recherche clinique (mention faite sur les différents questionnaires).

### III. Description du traitement étudié

L'administration des agents thérapeutiques se déroulait secondairement au sein d'une unité d'hospitalisation ambulatoire disposant des ressources permettant de faire face aux urgences médicales et chirurgicales.

Une surveillance était installée : scope cardiaque, mesure non invasive de la tension artérielle au brassard (toutes les heures), oxymètre de pouls.

La Kétamine et la Lidocaïne étaient administrées de façon concomitante.

La Lidocaïne 2 % était utilisée comme dans de nombreuses études chez l'Homme car l'utilisation de Lidocaïne 0.5 % nécessiterait des volumes trop importants, pouvant même faire courir le risque au patient d'une surcharge hydrosodée.

La Lidocaïne était administrée sous forme d'un bolus de 2 mg/kg sur une demie heure, suivi d'une administration par seringue électrique à la posologie de 1.33 mg/kg/h pendant trois heures afin d'obtenir des concentrations plasmatiques réputées efficaces de l'ordre de 0.5 à 5 µg/ml (47).

La Kétamine était administrée par seringue électrique à la posologie de 0.1 mg/kg/h pendant trois heures (39,45).

Avant le début de la perfusion les patientes remplissaient un premier auto-questionnaire (J0) regroupant différentes données.

En fin de perfusion deux questionnaires étaient remis aux patientes, à remplir huit jours (J8) puis un mois (J30) après l'administration de Kétamine et Lidocaïne et à ramener au cours de la consultation suivante.

#### IV. Données recueillies

Pour chaque patiente, les données ont été recueillies à partir des auto-questionnaires validés retrouvés dans les dossiers médicaux archivés dans le service, puis anonymisées.

Certaines patientes ont bénéficié de plusieurs administrations de Kétamine et Lidocaïne. Seules les données issues des questionnaires remplis au cours de la première administration ont été utilisées dans cette étude.

Les données recueillies à partir de ces auto-questionnaires étaient :

- **Des données démographiques (J0)**
  - Âge des patientes
  - Pratique d'une activité professionnelle
  - Nécessité d'un arrêt de travail (AT) au cours de leur vie professionnelle en raison des douleurs liées à l'endométriose et l'existence d'un AT au moment de remplir les auto-questionnaires
  - Autres traitements en cours pour les douleurs chroniques d'endométriose
  
- **L'Échelle Numérique d'évaluation de la douleur (EN) (Annexe 1) (J0, J8 et J30)**

Il s'agit d'une échelle allant de 0 à 10. Zéro correspondant à une absence de douleur et dix à la douleur maximale imaginable. La patiente devait entourer le chiffre correspondant à son intensité de douleur. Une douleur cotée de 0 à 3 correspond à une douleur faible, entre 4 et 7 elle est considérée comme modérée, de 8 à 10 elle est considérée comme intense (13,48).



---

- **Le Questionnaire Douleur Saint Antoine dans sa forme abrégée (QDSA)**  
**(Annexe 2)** (J0, J8 et J30)

Il s'agit de la version française abrégée et validée du McGill Pain Questionnaire (49,50). Il permet une analyse qualitative de la douleur et prend en compte les versants sensoriel et affectif. La version abrégée est constituée de seize items descriptifs. Chaque item est coté dans son intensité de zéro (absent) à quatre (intense) (6). Les neuf premiers items s'intéressent au versant sensoriel de la douleur (élancements, pénétrante, décharges électriques, coups de poignard, étau, tiraillements, brûlures, fourmillements et lourdeur), tandis que les sept derniers s'intéressent au versant affectif (épuisante, angoissante, obsédante, insupportable, énervante, exaspérante et déprimante). Le score sous-total sensoriel est compris entre 0 et 36 et le score sous-total affectif va de 0 à 28. Le score total du QDSA abrégé est compris entre 0 et 64.

- **Le Questionnaire Douleur Neuropathique en quatre parties (DN4-interview)**  
**(Annexe 3)** (J0, J8 et J30).

Ce questionnaire correspond à la première partie de l'outil DN4, composé d'une partie interrogatoire (DN4-interview) et d'une partie examen clinique. Le DN4-interview est particulièrement adapté aux études épidémiologiques. Il est constitué de sept items répartis en deux questions. La première s'intéresse aux caractéristiques de la douleur (brûlures, sensation de froid douloureux, décharges électriques). La deuxième recherche l'association de paresthésies dans les régions douloureuses (fourmillements, picotements, engourdissements, démangeaisons). Chaque item est coté 0 (non) ou 1 (oui).

Le DN4-interview permet de dépister des douleurs neuropathiques avec une sensibilité de 78,0% et une spécificité de 81,2% pour un seuil égal ou supérieur à 3 items sur 7 (13,51,52).

- **Le Questionnaire Européen d'Évaluation de la Qualité de vie en cinq items et cinq niveaux (EQ-5D-5L) (Annexe 4)** (J0, J8 et J30)

C'est un questionnaire simple, dont la traduction française est validée, permettant d'évaluer l'état de santé et la qualité de vie selon cinq dimensions : mobilité, autonomie personnelle, activités courantes, douleur ou gêne et anxiété ou dépression. Pour chaque item, cinq niveaux de réponses sont possibles. Une corrélation a été montrée entre l'intensité des symptômes d'endométriose et le niveau de qualité de vie selon l'EQ-5D (13,53). Pour chaque dimension, cinq niveaux de réponses sont possibles (1- aucun problème, 2 - problèmes légers, 3 – problèmes modérés, 4 – problèmes sévères, 5 - problèmes extrêmes). Un état de santé est défini par la combinaison d'un niveau pour chaque dimension, donnant lieu à 3125 états de santé possibles. Chaque état de santé est donc défini par un code à cinq chiffres, 11111 représentant une absence totale de problème. Ce code à cinq chiffres peut être converti en un index grâce à un outil de calcul mis à disposition par le groupe Euroqol. Cet index varie de 1 (personne sans aucun problème) à -0,53 et reflète la qualité de vie par rapport à la population générale d'un pays donné (15).

La deuxième partie de l'EQ-5D-5L correspond à l'Échelle Visuelle Analogique de Qualité de Vie (EQ-VAS). C'est une échelle graduée de 0 (pire santé imaginable) à 100 (meilleure santé imaginable) sur laquelle les patientes doivent entourer leur état de santé.

Dans notre étude, nous avons comparé les index de qualité de vie moyens à J0, J8 et J30 ainsi que la moyenne du score EQ-VAS à J0, J8 et J30.

- **L'Échelle de Résilience en 14 items (RS-14) (Annexe 5)** (J0)

Il s'agit de la version courte de l'Échelle de Résilience en 25 items. Pour chaque item, 7 niveaux de réponse sont possibles de 1 (pas du tout) à 7 (totalemment). Le score de résilience varie de 14 à 98. Un score de 14 à 30 indique un très bas niveau de résilience ; un score de 31 à 48 indique un niveau de résilience bas ; de 49 à 63 le niveau de résilience est moyen ; de 64 à 81 le niveau de résilience est considéré comme élevé ; un score de 82 à 98 indique un très haut niveau de résilience. La version française de la RS-14 a montré sa validité dans l'évaluation de la capacité individuelle à faire face à des évènements de vie stressants ou à des traumatismes (42).

- **Le Clinical Global Impression (CGI) (Annexe 6)** (J8 et J30)

Cet outil permet de caractériser le changement ressenti par rapport à un état antérieur et permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique en proposant un choix parmi sept items : 1 – vraiment très amélioré, 2 – très amélioré, 3 – amélioré, 4 – sans changement, 5 – aggravé, 6 – très aggravé, 7 – vraiment très aggravé (13,54).

Dans l'étude nous avons considéré que l'impression de changement était positive pour un score entre 1 et 3 (inclus).

- **Le Patient Global Impression of Change (PGIC) (Annexe 7)** (J8 et J30)

Cette échelle est validée pour l'évaluation du changement ressenti dans les traitements des douleurs chroniques (55). C'est une échelle constituée de sept items cotés de 0 à 6 : 0 - pas de changement ou c'est devenu pire, 1 - presque pareil, pratiquement pas d'amélioration, 2 - un peu mieux mais pas de changement notable, 3 - plutôt mieux mais le changement ne fait pas de réelle différence, 4 - mieux le changement est modéré mais notable, 5 - mieux avec sans aucun doute une amélioration réelle qui fait la différence, 6 - nettement mieux, une amélioration considérable qui fait toute la différence. Dans l'étude, nous avons considéré que l'impression de changement était positive pour toute valeur comprise entre 3 et 6 (inclus).

## **V. Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Chez les patientes incluses, les comparaisons des différentes mesures de douleurs et de qualité de vie avant et après (à 8 jours puis à 30 jours) de l'administration intraveineuse combinée de Lidocaïne et de Kétamine ont été réalisées à l'aide d'un test des rangs signés de Wilcoxon pour les variables continues non gaussiennes et à l'aide d'un test de Mc Nemar pour les variables binaires.

Les corrélations entre deux variables quantitatives (score de résilience et la variation d'EN entre J0 et J8) ont été évaluées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman

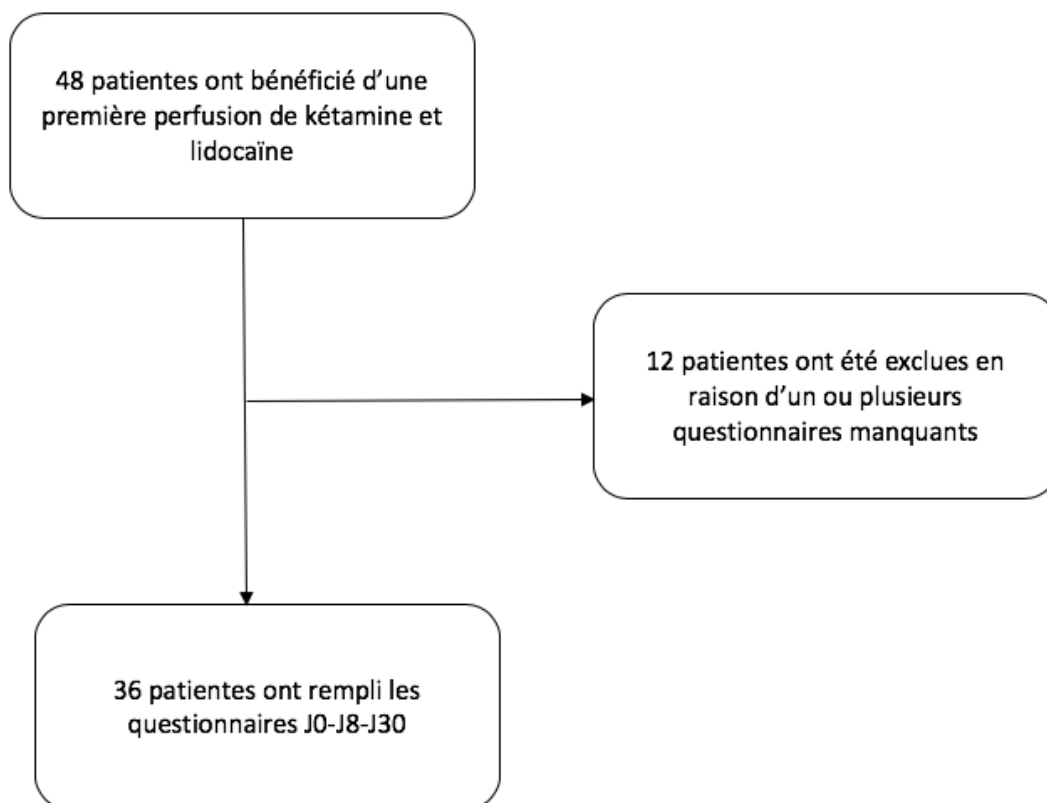
Les tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

## RESULTATS

### I. Population étudiée

#### A. Flowchart

Quarante-huit patientes ont bénéficié d'une première perfusion de Kétamine et Lidocaïne entre le 1<sup>er</sup> avril 2019 et le 1<sup>er</sup> avril 2020. Parmi ces patientes, 36 ont rempli et retourné l'intégralité des questionnaires. Pour une patiente, il manquait le questionnaire J30, et pour 11 patientes il manquait les questionnaires J8 et J30.

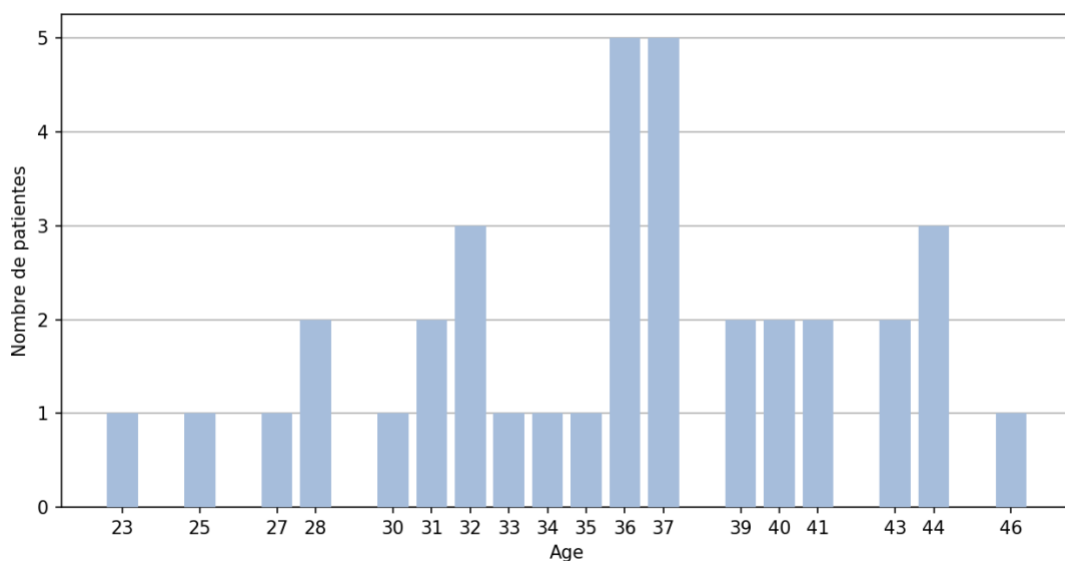


**Figure 1** : Flowchart

## B. Caractéristiques de la population étudiée

### 1. Âge

L'âge moyen était 35,8 ans  $\pm$  5,7. La plus jeune patiente avait 23 ans, la patiente la plus âgée avait 46 ans.

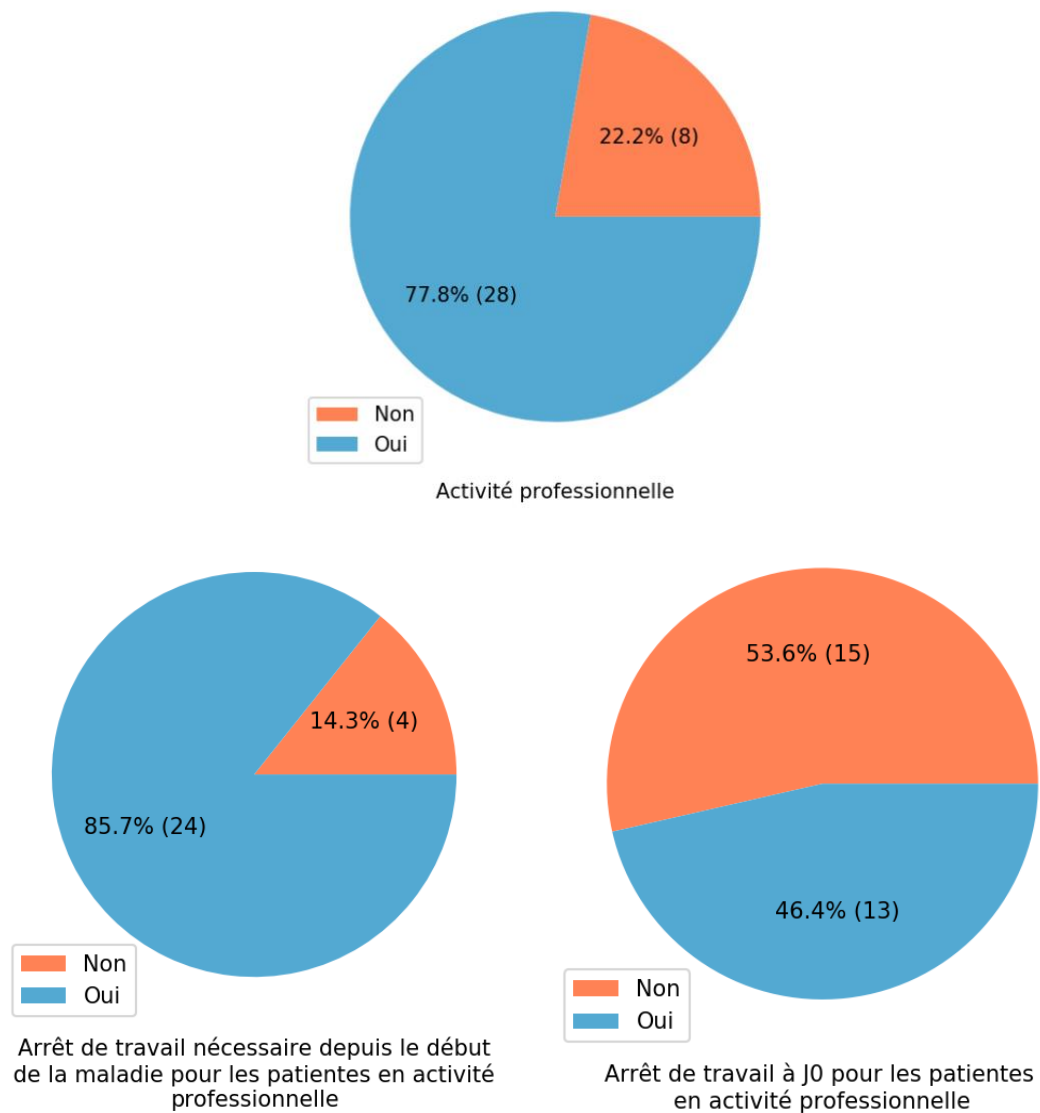


**Figure 2** : Distribution de la population en fonction de l'âge

### 2. Activité professionnelle

Parmi les 36 patientes étudiées, 28 (77,8%) exerçaient une activité professionnelle et 8 (22,2%) n'en avaient pas.

Pour 24 patientes parmi les 28 exerçant une activité professionnelle, un AT avait déjà été nécessaire du fait de l'endométriose depuis le début de la symptomatologie. À J0, 13 patientes parmi les 28 exerçant une activité professionnelle étaient en AT du fait de l'endométriose.



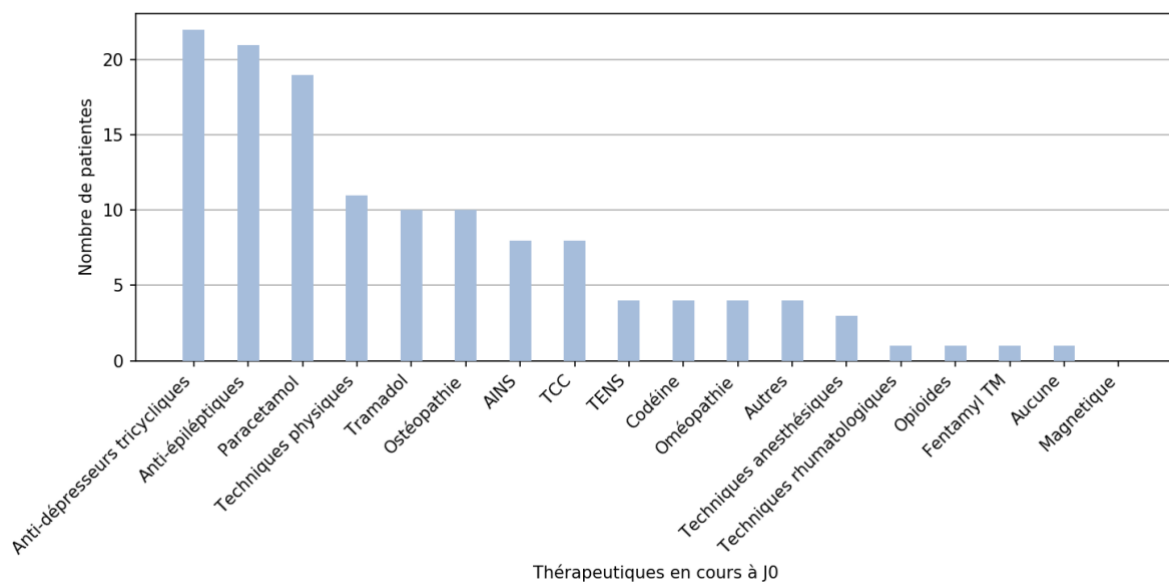
**Figure 3 :** Activité professionnelle et arrêt de travail à J0

### 3. Traitements concomitants

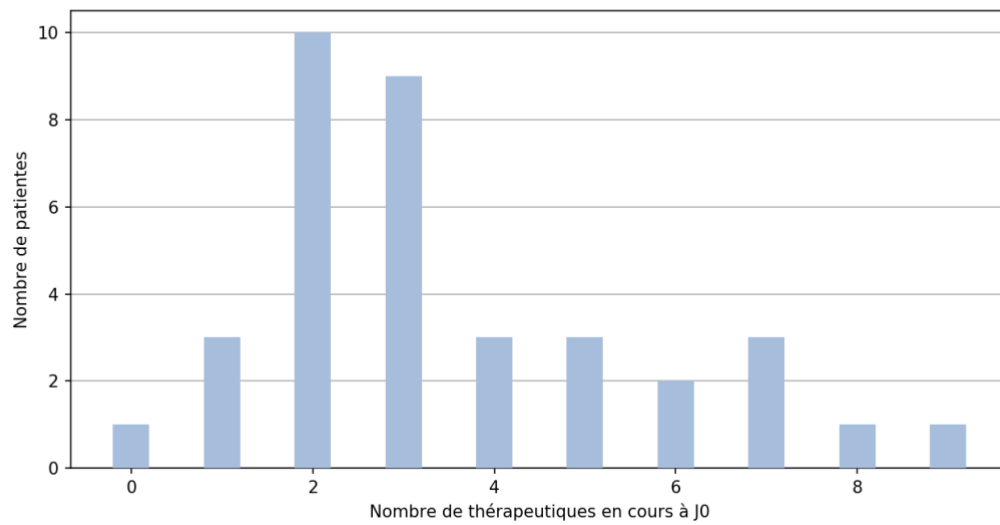
Avant l'étude, une seule patiente ne prenait aucun autre traitement. Dix-neuf patientes (52,8%) consommaient régulièrement du paracétamol. Vingt-et-une patientes (58,3%) prenaient un traitement anti-épileptique (Neurontin, Lyrica, Tégretol, Gabapentine), 22



(61,1%) prenaient un traitement antidépresseur tricyclique (Laroxyl, Anafranil, Elavil, Tofranil). Parmi ces patientes 15 (41,7%) prenaient à la fois un antiépileptique et un antidépresseur tricyclique. Dix patientes (27,8%) prenaient régulièrement du Tramadol et 8 (22,2%) consommaient habituellement des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Enfin, un certain nombre de patientes avaient recours à des techniques physiques (kinésithérapie, balnéothérapie, ondes de choc, gymnastique, yoga) (30,6%), à des thérapies cognitivo-comportementales (22,2%), ou à de l'ostéopathie (27,8%). Les autres thérapeutiques étaient plus anecdotiques : techniques anesthésiques (infiltrations, cathéters, blocs anesthésiques) (3 patientes), techniques de stimulation type TENS (4 patientes), dérivés codéinés (4 patientes), techniques rhumatologiques (infiltrations), opioïdes, Fentanyl trans-muqueux, acupuncture, etc.



**Figure 4 :** Thérapeutiques en cours au sein de la population de patientes à J0



**Figure 5** : Nombre de thérapeutiques par patiente à J0

#### 4. Résilience (max = 98)

Le score de résilience moyen était de  $68,5 / 98 \pm 15,3$  (16 – 95). La moitié de la population étudiée avait un score compris entre 62 et 77,5 et les trois quarts avaient un score supérieur à 62.

## II. Évaluation de la douleur et de la qualité de vie des patientes

36 patientes				
	J0	J8	$\Delta J8 - J0$	P value
EN	6,6/10 ( $\pm 1,8$ )	5,2/10 ( $\pm 2,2$ )	-1,4 ( $\pm 2,3$ )	< 0,005
DN4 +	23 (63,9%)	20 (55,6%)		NS
QDSA sensoriel	18,5/36 ( $\pm 7,8$ )	13,2/36 ( $\pm 8,5$ )	-5,3 ( $\pm 7,4$ )	< 0,001
QDSA affectif	16,5/28 ( $\pm 7,7$ )	9,3/28 ( $\pm 7,5$ )	-7,3 ( $\pm 7,4$ )	< 0,001
QDSA total	35,1/64 ( $\pm 13,9$ )	22,4/64 ( $\pm 15,0$ )	-12,6 ( $\pm 13,7$ )	< 0,001
EQ-5D-5L index value	0,39 ( $\pm 0,25$ )	0,47 ( $\pm 0,27$ )	0,09 ( $\pm 0,25$ )	< 0,05
EQ-VAS	54,6 ( $\pm 17,6$ )	57,4 ( $\pm 16,9$ )	2,8 ( $\pm 18,1$ )	NS

Les résultats sont exprimés en moyenne ( $\pm$  écart type) lorsque la variable est quantitative ; et en nombre de patients (pourcentage) si la variable est qualitative. Tests statistiques utilisés : test des rangs signés de Wilcoxon pour les variables quantitatives ; test de McNemar pour les variables binaires.

Tableau 1 : Tableau comparatif J0 – J8

36 patientes				
	J0	J30	$\Delta J30 - J0$	P value
EN	6,6/10 ( $\pm 1,8$ )	5,6/10 ( $\pm 2,0$ )	-1,0 ( $\pm 2,2$ )	< 0,05
DN4 +	23 (63,9%)	21 (58,3%)		NS
QDSA sensoriel	18,5/36 ( $\pm 7,8$ )	15,2/36 ( $\pm 8,8$ )	-3,3 ( $\pm 7,4$ )	< 0,001
QDSA affectif	16,5/28 ( $\pm 7,7$ )	10,5/28 ( $\pm 8,5$ )	-6,0 ( $\pm 6,6$ )	< 0,001
QDSA total	35,1/64 ( $\pm 13,9$ )	25,7/64 ( $\pm 15,9$ )	-9,3 ( $\pm 12,5$ )	< 0,001
EQ-5D-5L index value	0,39 ( $\pm 0,25$ )	0,44 ( $\pm 0,25$ )	0,05 ( $\pm 0,21$ )	< 0,05
EQ-VAS	54,6 ( $\pm 17,6$ )	52,5 ( $\pm 20,2$ )	-2,1 ( $\pm 19,6$ )	NS

Les résultats sont exprimés en moyenne ( $\pm$  écart type) lorsque la variable est quantitative ; et en nombre de patients (pourcentage) si la variable est qualitative. Tests statistiques utilisés : test des rangs signés de Wilcoxon pour les variables quantitatives ; test de McNemar pour les variables binaires.

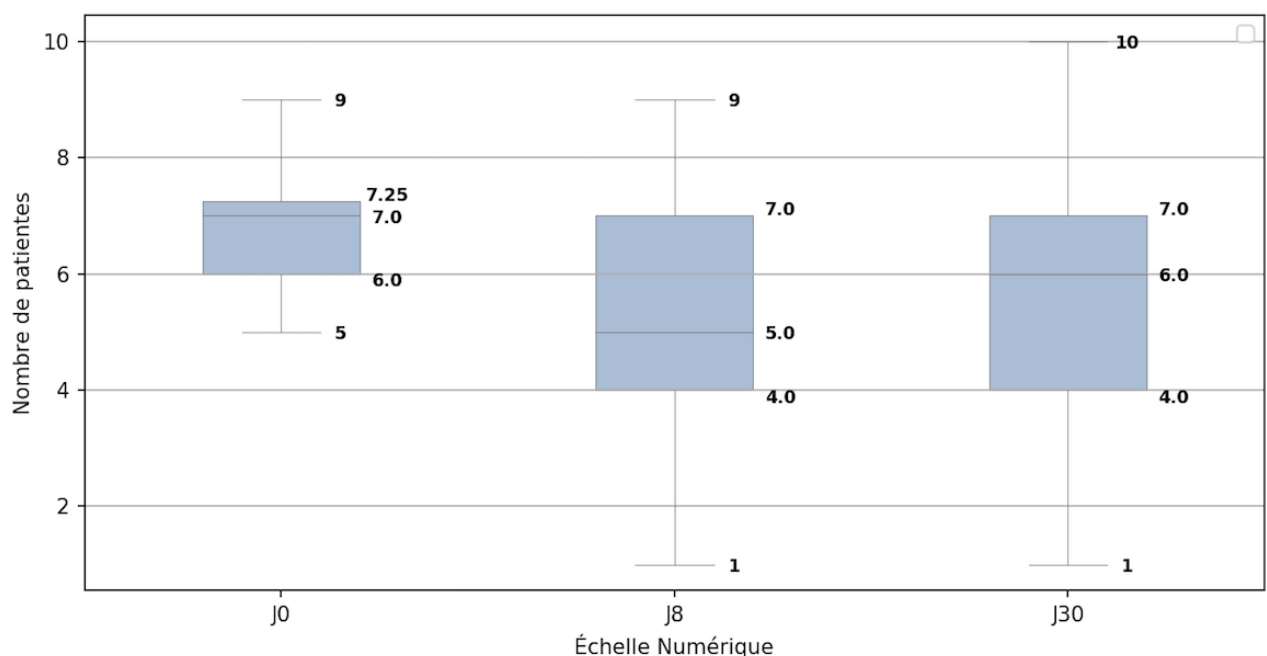
Tableau 2 : Tableau comparatif J0 – J30

## A. Échelle Numérique

L'EN moyenne avant administration du traitement était de  $6,6 / 10 \pm 1,8$  (1 – 10). Il existe une diminution statistiquement significative de l'EN moyenne entre J0 et J8 de  $-1,4 \pm 2,2$  ( $p < 0,001$ ). L'EN moyenne à J8 était de  $5,2 / 10 \pm 2,2$  (1 – 9).

À J30, cette diminution reste statistiquement significative avec une EN moyenne de  $5,6/10 \pm 2,0$ , et une différence d'EN de  $-1 \pm 2,2$  par rapport à J0, ( $p < 0,01$ ).

La différence observée entre J8 et J30 est non significative.



**Figure 6 : Comparaison des EN moyennes à J0 – J8 – J30**

## B. Douleur Neuropathique en 4 items

À J0, 23 patientes (63,9%) présentaient un score DN4 positif (soit un score supérieur ou égal à 3/7) témoignant de l'existence de douleurs neuropathiques.

Dix-sept des 23 patientes (73,9%) qui présentaient un score DN4 positif à J0 avaient toujours un score positif à J8 puis à J30 de la perfusion. Six patientes sur les 23 (26,1%) ayant un score DN4 initialement positif présentaient un score DN4 négatif à J8 puis J30.

Ces différences n'étaient pas significatives à J8 ou J30 ( $p > 0,3$ ).

		J0		Total
		DN4 +	DN4 -	
J8	DN4 +	17	3	20
	DN4 -	6	10	16
Total		23	13	36
J30	DN4 +	17	4	21
	DN4 -	6	9	15
Total		23	13	36

**Tableau 3** : Évolution des scores DN4 de J0 à J8 et de J0 à J30.

### C. Questionnaire Douleur Saint Antoine

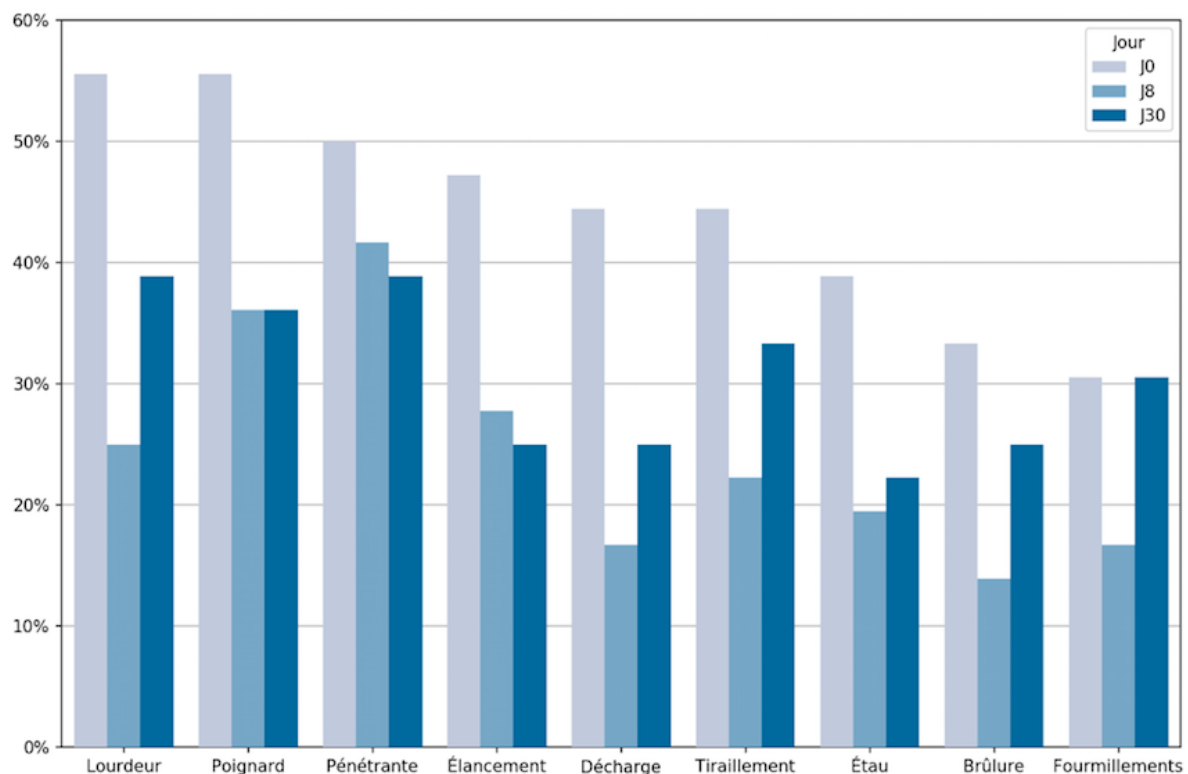
#### 1. QDSA sensoriel

Le score QDSA sensoriel moyen à J0 était de  $18,5/36 \pm 7,8$ . Pour les items « pénétrante », « coup de poignard », « lourdeur », plus de 50 % des patientes décrivaient une intensité supérieure ou égale à 3, soit forte à extrêmement forte.

Il existe une différence statistiquement significative concernant le score QDSA sensoriel moyen entre J0 et J8. Le score QDSA sensoriel moyen à J8 était de  $13,2/36 \pm 8,5$  et la moitié des patientes avait un score inférieur à 10. La différence moyenne du score QDSA sensoriel entre J0 et J8 est de  $13,2$  points  $\pm 8,5$  ( $p < 0,0001$ ).

Cette différence reste significative à J30 ( $p < 0,0001$ ) avec un score QDSA sensoriel moyen de  $15,2/36 \pm 8,8$ . Une patiente sur deux avait alors un score inférieur à  $14/36$ .

Les items « lourdeur » et « coup de poignard » étaient évalués comme étant d'intensité forte ou extrêmement forte respectivement par 25 % et 36,3 % des patientes à J8 et 38,9 % et 36,2 % à J30.



**Figure 7** : Taux de patientes ayant attribué une intensité  $\geq 3$  pour chaque item du QDSA sensoriel à J0 – J8 – J30

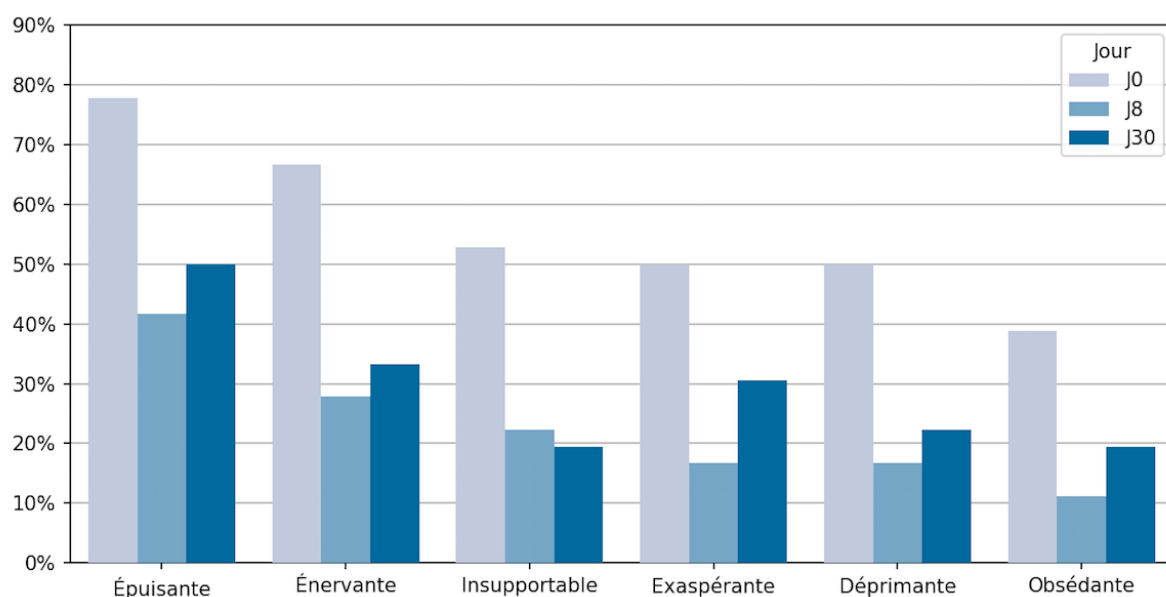
## 2. QDSA affectif

Le score QDSA affectif moyen à J0 était de  $16,5/28 \pm 7,7$ . Deux patientes décrivaient un score à 28. Les items « épuisante », « insupportable », « énervante », « exaspérante » et « déprimante » étaient particulièrement représentés.

Il existe une différence significative des scores QDSA moyens entre J8 et J0, et entre J30 et J0.

A J8, le score QDSA affectif moyen était de  $9,3/28 \pm 7,7$  et 50 % des patientes avaient un score inférieur à 8. À J30, la moyenne de ce score était de  $10,5/28 \pm 8,5$  et 50 % de la population avaient un score inférieur à 9,5.

La différence moyenne est de  $-7,3 \pm 7,4$  entre J8 et J0 et de  $-6 \pm 6,6$  entre J30 et J0 avec des valeurs de  $p < 0,0001$  dans les deux cas.

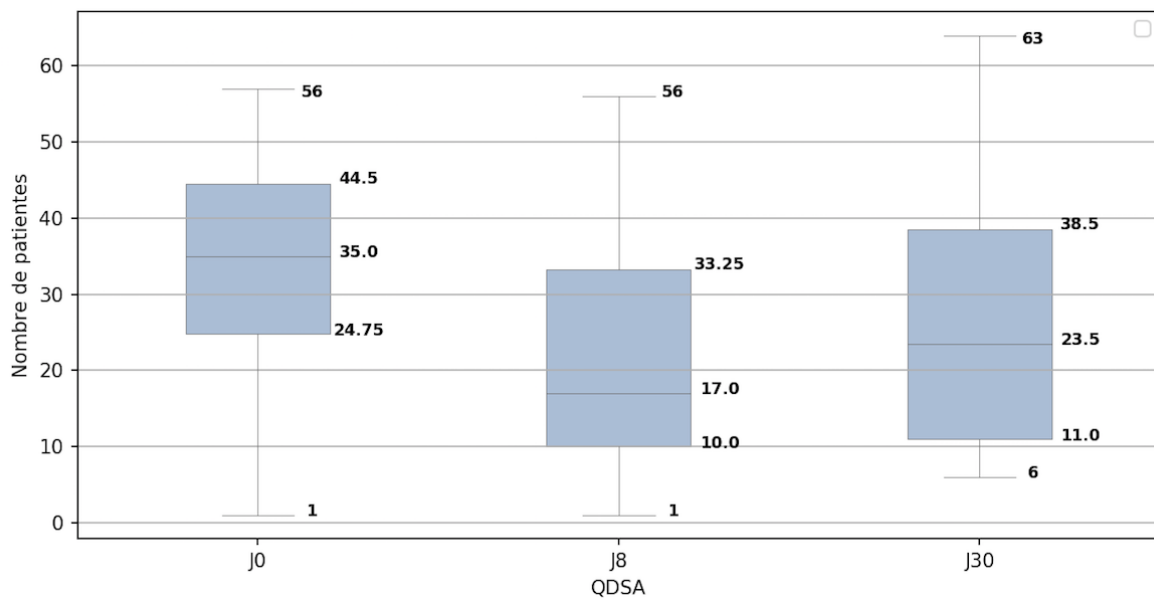


**Figure 8** : Taux de patientes ayant attribué une intensité  $\geq 3$  pour chaque item du QDSA affectif à J0 – J8 – J30

3. QDSA total

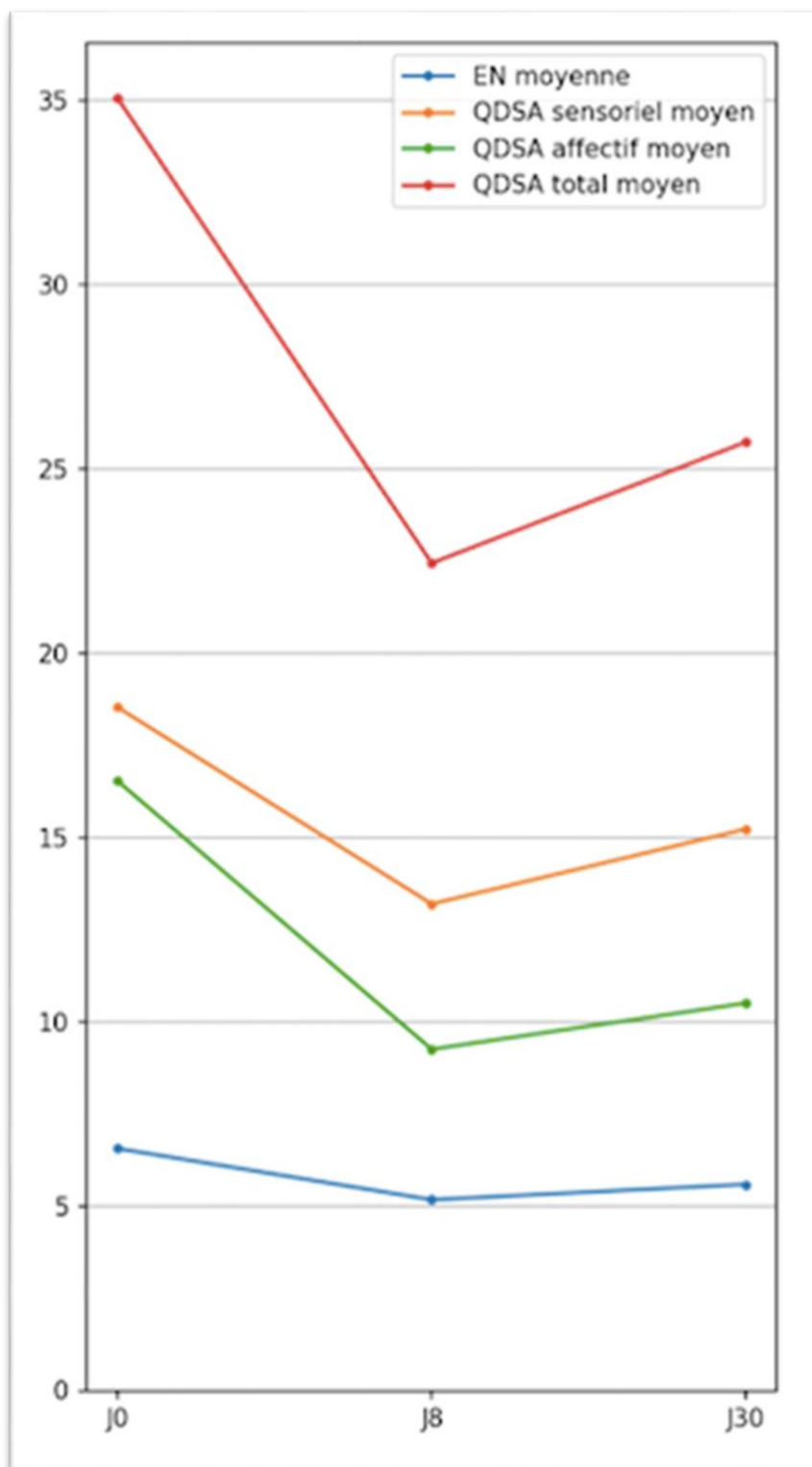
Enfin, le score QDSA total moyen à J0 était de  $35,1/64 \pm 13,9$ .

La différence des scores QDSA totaux moyens est également significative entre J0 et J8 ( $- 12,6 \pm 13,7$ ) et entre J0 et J30 ( $-9,3 \pm 12,5$ ) ( $p < 0,001$ ).



**Figure 9** : QDSA totaux à J0, J8 et J30





**Figure 10** : Évolution temporelle des scores EN et QDSA

#### D. EQ-5D-5L et EQ-VAS

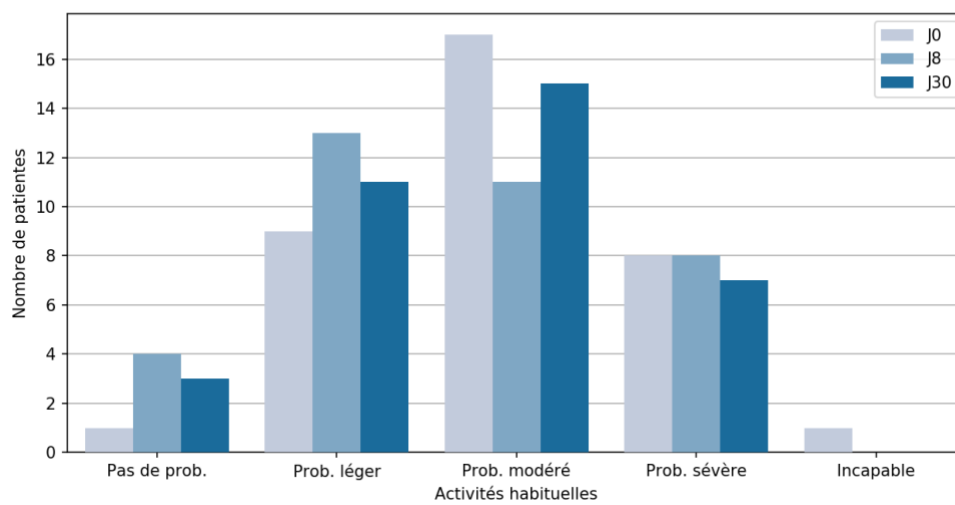
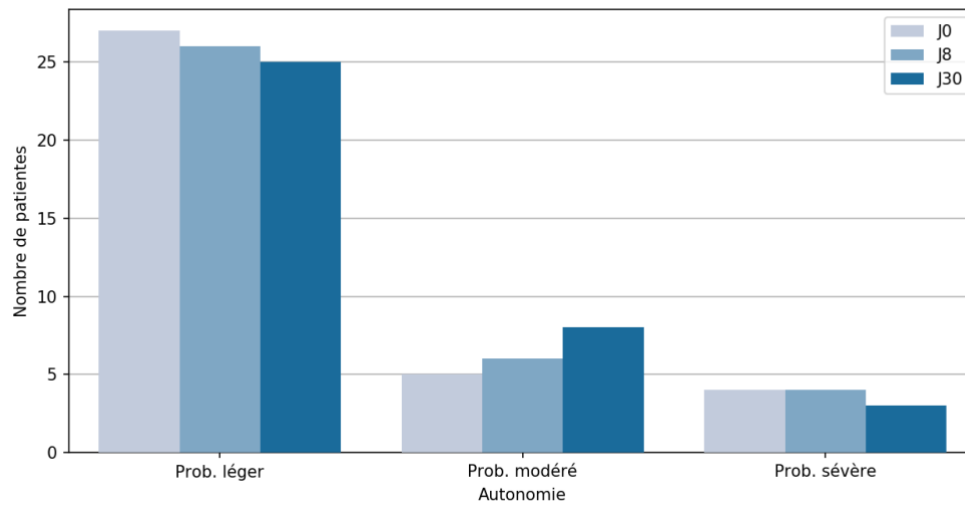
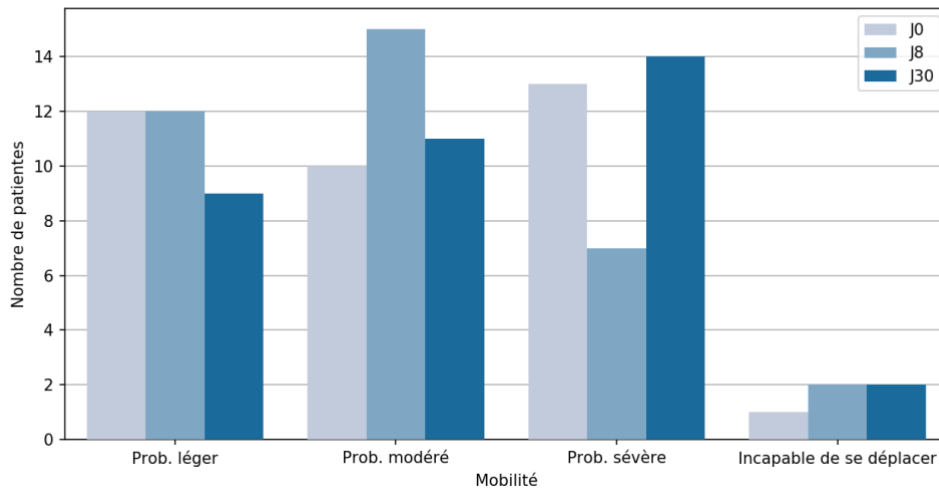
Concernant l'échelle EQ-5D-5L, l'*index-value* moyen à J0 était de  $0,4 \pm 0,2$  ( $-0,1 - 1$ ). Selon l'EQ-5D-5L 14 patientes (38,9%) présentaient une gêne modérée à sévère pour se déplacer, 26 (72,2%) décrivaient des problèmes modérés voire une incapacité à effectuer les gestes de la vie courante (travail, étude, activité familiale, loisirs), 35 patientes (97,3%) décrivaient des douleurs ou gênes modérées à extrêmes, 22 patientes (61,1%) se disaient modérément à extrêmement anxieuses.

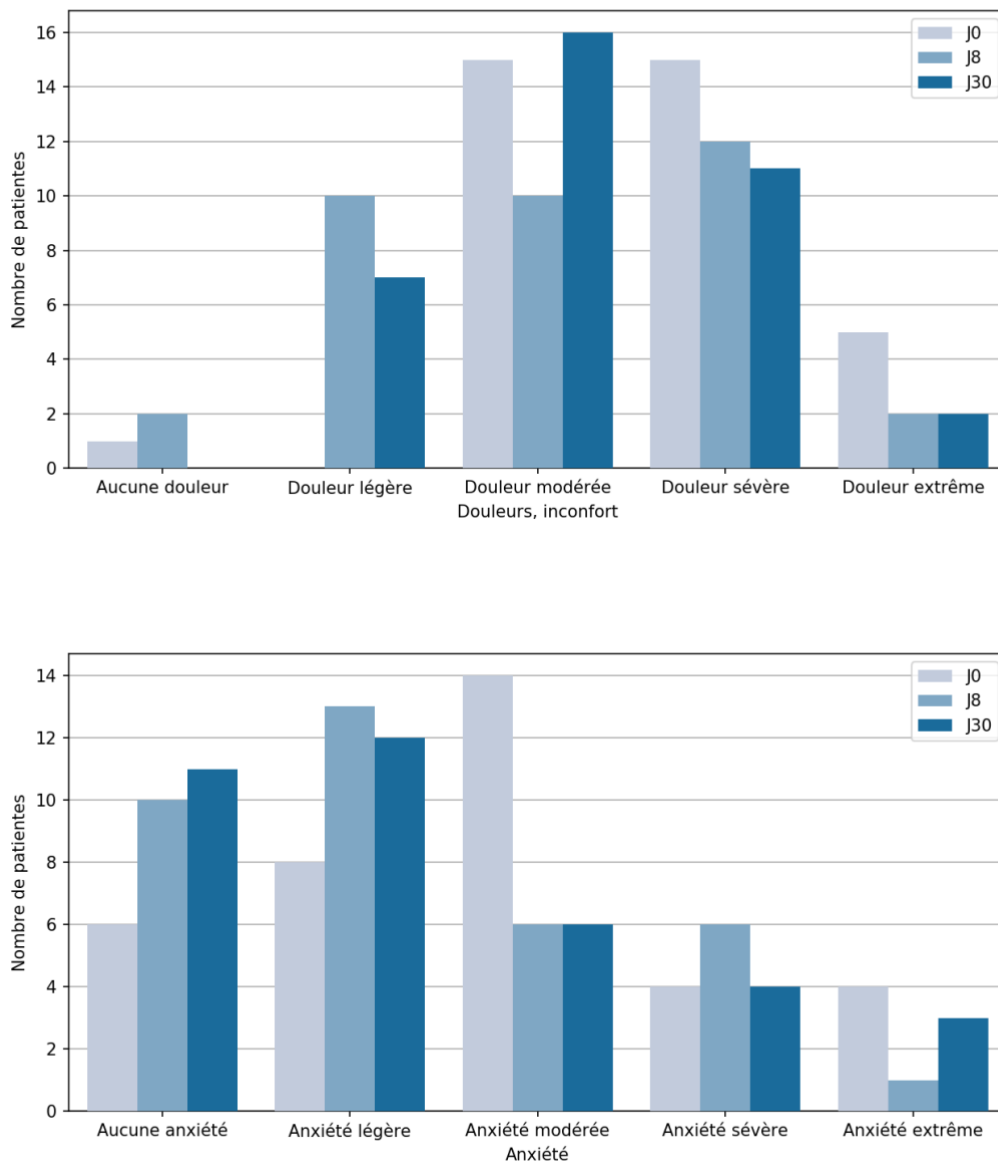
L'*index-value* moyen est significativement supérieur à J8 et J30 par rapport à J0 ( $p < 0,05$ ), témoignant d'une amélioration de la qualité de vie des patientes.

À J8, cet index moyen était de  $0,47 \pm 0,27$ , soit une augmentation de 0,09 par rapport à J0. À J30, il était de  $0,44 \pm 0,25$ , soit une augmentation de 0,05 par rapport à J0.

À J8, 19 patientes (52,8%) décrivaient encore une limitation modérée à extrêmement sévère des activités courantes et 24 (66,7%) des douleurs modérées à extrêmement sévères.

À J30, 22 patientes (61,1%) présentaient encore une limitation modérée à extrêmement importante des activités courantes et 29 (80,6%) décrivaient encore des douleurs modérées à extrêmement sévères.





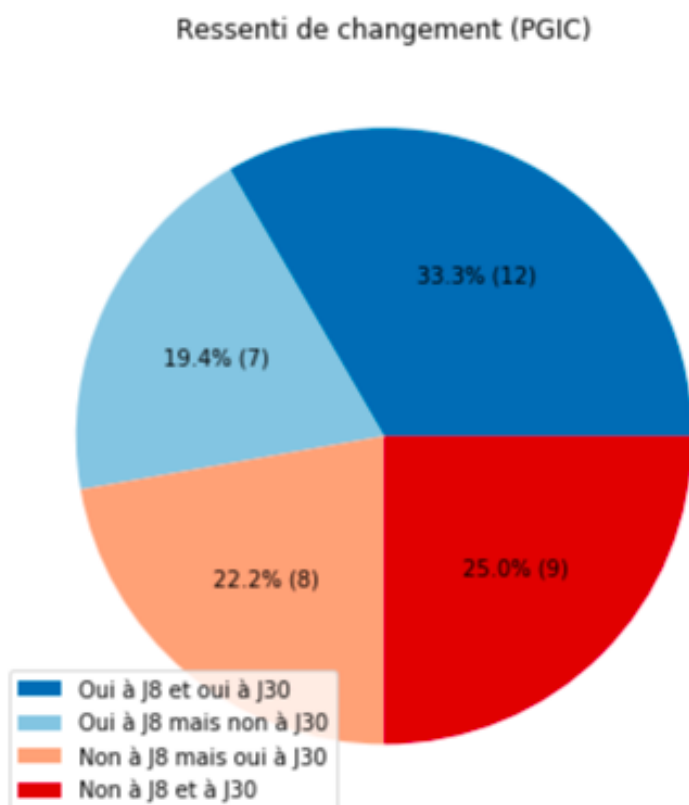
**Figure 11** : Réponses à l'EQ-5D-5L à J0-J8-J30

L'EQ-VAS moyenne à J0 était de 54,6% ± 17,5. Il n'y a pas de différence significative en termes de qualité de vie selon l'EQ-VAS entre J8, J30 et J0.

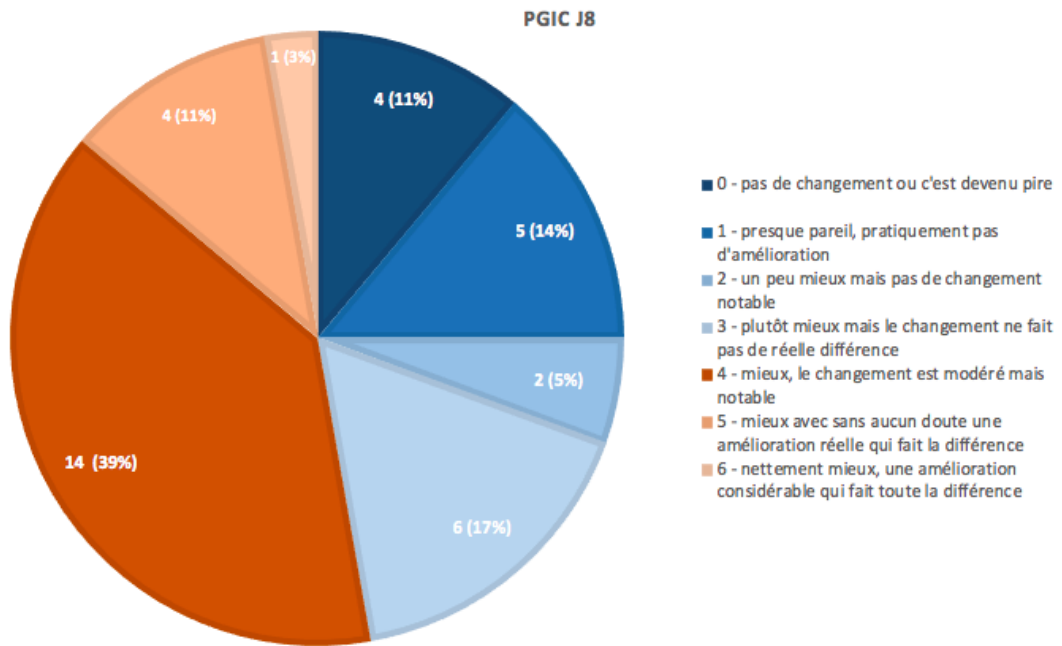
## E. PGIC et CGI

### 1. PGIC

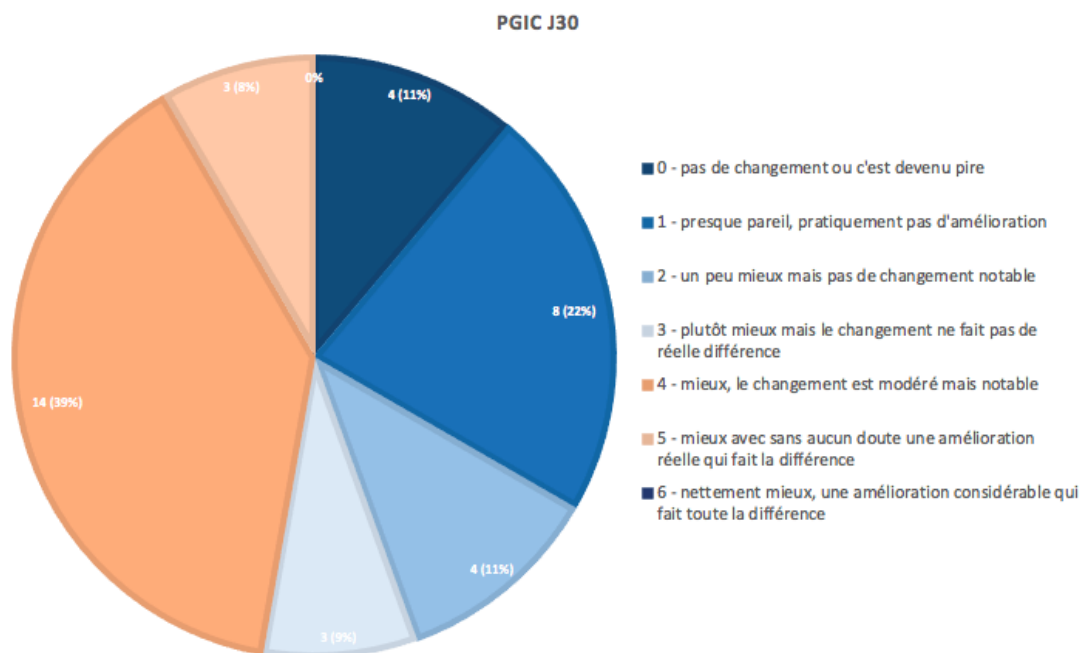
À J8 de la perfusion, 19 patientes (52,8%) ressentaient une impression globale de changement d'après le score PGIC. Sur ces 19 patientes, 12 gardaient une impression de changement à J30 (soit 33,3% des patientes). À J30, 20 patientes (55,6%) décrivaient une impression globale de changement, parmi lesquelles, 8 patientes n'avaient pas décrit de changement à J8. Seules 9 patientes (25%) n'ont jamais ressenti de changement, que ce soit à J8 ou J30.



**Figure 12** : Score PGIC à J8 et J30



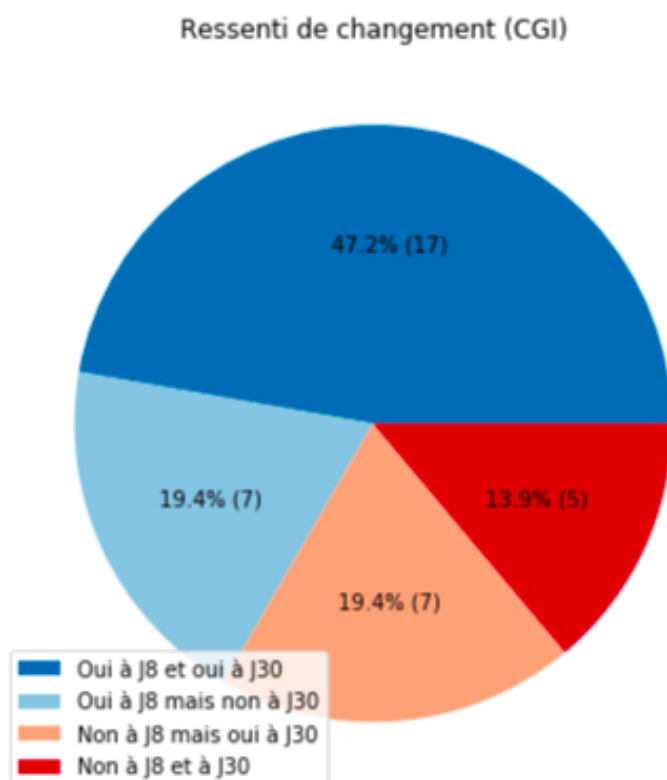
**Figure 13** : Réponses au score PGIC à J8



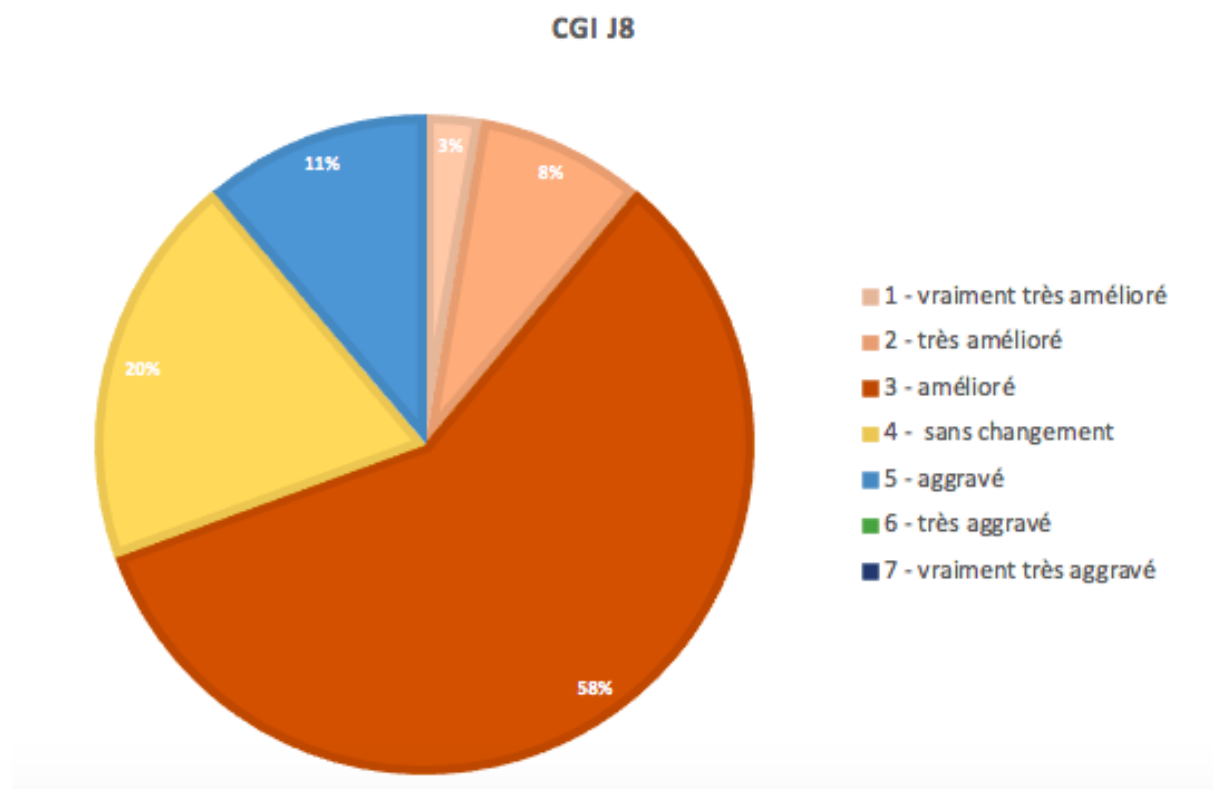
**Figure 14** : Réponses au score PGIC à J30

## 2. CGI

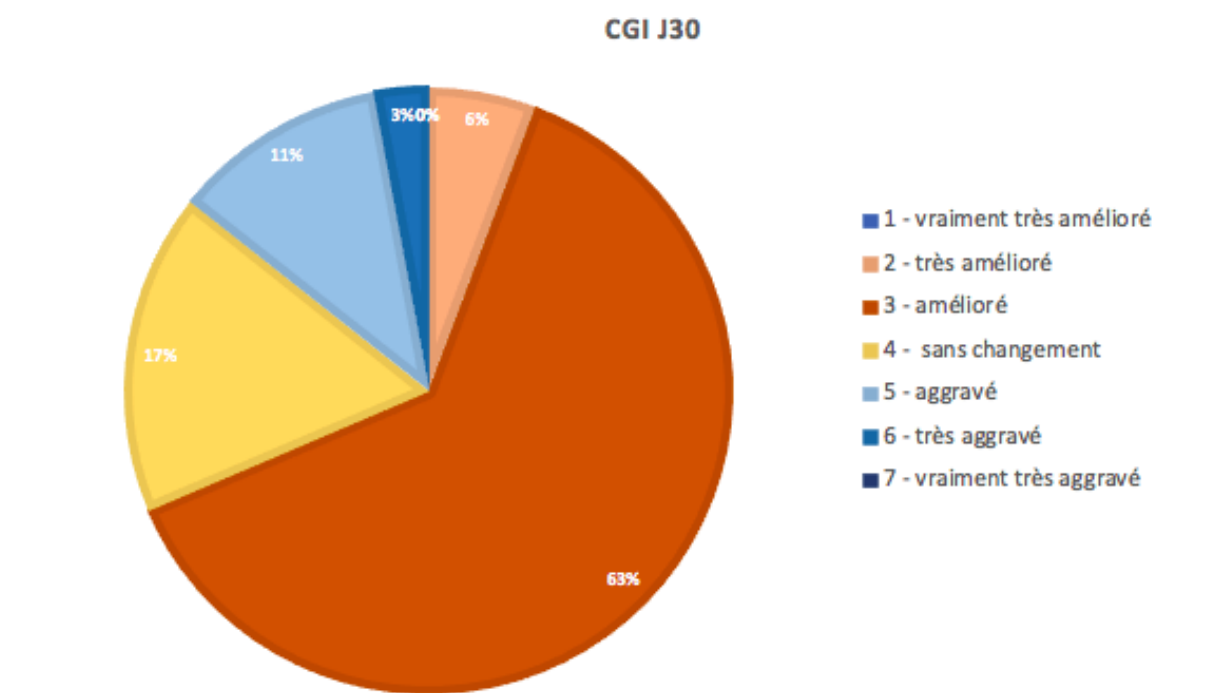
Selon le score CGI, 17 patientes ressentaient un changement à J8 et J30 (47,2%). À J8, 24 patientes (66,7%) avaient une impression globale de changement, parmi lesquelles, 7 ne la ressentait plus à J30. À J30, 24 patientes (66,7%) ressentait une impression globale de changement dont 7 patientes qui n'avaient pas décrit de changement initialement. Seules 5 patientes (13,9%) n'ont pas décrit de changement que ce soit à J8 ou à J30.



**Figure 15** : score CGI à J8 et J30



**Figure 16** : réponses au score CGI à J8



**Figure 17** : réponses au score CGI à J30



### **F. Activité professionnelle et arrêt de travail**

Parmi les 13 patientes en AT à J0, quatre avaient repris une activité professionnelle à J8 et à J30. Deux patientes n'étaient pas en AT à J0 mais l'étaient à J8, l'une d'elle avait repris son activité à J30. À J30, une patiente était en AT alors qu'elle ne l'était pas auparavant.

### **G. Résilience**

Il n'est pas observé de corrélation significative entre le score de résilience et la différence d'EN entre J8 et J0 ( $p > 0,5$ )

---

## DISCUSSION

Ce travail a montré que l'administration intraveineuse de Kétamine et de Lidocaïne chez des patientes souffrant de douleurs chroniques d'endométriose permettait une diminution significative du niveau de douleur de 1,4 points sur 10 sur une Échelle Numérique, huit jours après la perfusion. Cette diminution quantitative de la douleur restait significative à un mois, avec une diminution d'EN de 1 point.

Il existait également une diminution qualitative significative de la douleur d'après le QDSA à huit jours, et un mois. En revanche, il n'était pas observé de différence significative concernant le score DN4, permettant le dépistage des douleurs neuropathiques. Il n'existait pas de corrélation entre le niveau de résilience des patientes et la réponse au traitement.

### **I. Efficacité de la kétamine et de la Lidocaïne dans les douleurs chroniques**

#### **A. Kétamine**

Aucun travail à ce jour n'a évalué l'intérêt de la Kétamine intraveineuse seule ou en association dans la prise en charge des douleurs chroniques d'endométriose. Pourtant, son utilisation s'est largement répandue ces dernières années dans le traitement des douleurs chroniques, pour lesquelles un phénomène de sensibilisation centrale semble souvent impliqué. Les indications étudiées sont nombreuses (Syndrome Dououreux Régional Complexe (SDRC), douleurs de membre fantôme, fibromyalgie, etc.) (39,41,56–61).

Néanmoins, il existe une grande hétérogénéité dans les pratiques, que ce soit en termes de posologie, de durée ou de fréquence d'administration (62).

### 1. Protocole d'administration

Dans notre travail la Kétamine était administrée à la posologie de 0,1 mg/kg/h pendant trois heures, ce qui était conforme aux recommandations de la SFAR dans le contexte péri-opératoire, à défaut de recommandations françaises sur l'utilisation en douleur chronique (45). Dans une étude observationnelle française de 2015, 263 praticiens utilisaient la Kétamine dans le cadre de la douleur chronique à une dose moyenne de 0,12 mg/kg/h  $\pm$  0,2 pour une durée allant de 2 à 336 h avec une moyenne de 76h (63). Dans une méta-analyse de 2019 regroupant sept essais prospectifs contrôlés et randomisés, Orhurhu *et al.* rapportaient une durée médiane de perfusion de 5 heures (0,5 – 100) et une dose médiane de 0,35 mg/kg (0,23 - 0,6) pour un patient de 70 kg, soit une dose cumulée proche de celle de notre protocole (64).

### 2. Efficacité et durée

Notre travail mettait en évidence une diminution significative de l'intensité douloureuse à huit jours et qui persistait à trente jours de la perfusion.

Cette diminution significative à moyen terme s'opposait aux résultats de l'étude de Noppers *et al.* de 2011. Chez des patients fibromyalgiques, la perfusion de S-Kétamine à la posologie de 0,5 mg/kg sur 30 minutes (équivalent à 1 mg/kg d'un mélange racémique) n'entraînait pas de diminution significative des scores de douleur à 2h30, ni à huit semaines de la fin de l'administration (60). Dans une autre étude, Eichenberg

*et al.* comparaient l'efficacité de la Kétamine seule par rapport à la Calcitonine, la Calcitonine associée à la Kétamine, et un placebo dans les douleurs neuropathiques chroniques de membre fantôme. À la posologie de 0,4 mg/kg sur 1h, la Kétamine entraînait une diminution d'au moins 50% de l'intensité douloureuse et était plus efficace que le placebo ou la Calcitonine seule. En revanche, à 48h il n'existait plus de diminution significative de l'intensité douloureuse dans le groupe Kétamine par rapport à ces deux groupes.

Ces deux travaux sont en désaccord avec d'autres, dans lesquels la Kétamine entraînait une diminution durable et significative des scores douloureux chez des patients atteints de SDR. Dans ces derniers, les durées d'administration et de suivi étaient plus longues que dans notre étude. Ainsi, pour une posologie moyenne de 23,4 mg/h, pendant 4,7 jours Correll *et al.* trouvaient une efficacité de la Kétamine persistant chez 54% et 31% des 33 patients inclus, à trois et six mois respectivement (56). Une seconde étude randomisée, contrôlée, en double aveugle de 2009 incluant 60 patients et dans laquelle la Kétamine était administrée à 0,3 mg/kg/h pendant 4,2 jours montrait que les scores douloureux les plus bas étaient observés à la fin de la première semaine (2,68/10 vs 7,2/10 sur une EN) et qu'une différence significative persistait jusque 11 semaines. Paradoxalement, il n'était pas observé d'amélioration du statut fonctionnel des patients (57). Schwartzman, dans un essai randomisé contrôlé incluant 19 patients, optait pour une posologie de 0,35 mg/kg/h sur 4 heures pendant 10 jours consécutifs et obtenait une diminution significative de l'ensemble des paramètres douloureux évalués pendant les douze semaines suivant la perfusion. A quatre semaines, la diminution de la douleur était encore de 27% (59).

---

Face à ces pratiques divergentes, des recommandations ont vu le jour aux États-Unis (39). D'après la littérature, des doses plus élevées semblaient apporter un bénéfice à plus long terme, elles proposaient donc une administration à des posologies plus élevées, sur de plus longues périodes et sous forme d'administrations répétées. En ambulatoire, il serait souhaitable de démarrer par une perfusion d'au moins 80 mg sur au moins deux heures et de réévaluer avant toute nouvelle administration.

Ces posologies sont supérieures à celles utilisées dans notre protocole, et aux vues de la littérature et de ces recommandations, il pourrait être intéressant d'incrémenter les doses de Kétamine afin d'obtenir un effet plus soutenu et plus durable.

### 3. Effet antidépresseur

Enfin, douleur chronique et dépression entretiennent des relations particulièrement complexes et nombre de sujets douloureux chroniques présentent des symptômes dépressifs. La Kétamine présente des effets antidépresseurs qui apparaîtraient quatre heures après que la molécule ait disparu de la circulation et persisteraient pendant deux semaines (39,65). L'importante diminution de la composante affective du QDSA dans notre travail, tout comme dans l'étude de Schwartzman, pourrait refléter cet effet antidépresseur (59).

## **B. Lidocaïne**

De même que pour la Kétamine, aucun travail n'évaluait l'efficacité de la Lidocaïne intraveineuse, seule ou en association, dans la prise en charge des douleurs chroniques d'endométriose.

## 1. Protocoles d'administration

Dans notre étude, la Lidocaïne était administrée sous forme d'un bolus de 2 mg/kg suivi d'une perfusion de 1,33 mg/kg/h pendant trois heures (45). Ces pratiques étaient conformes aux recommandations de la Société Française d'Anesthésie sur la prise en charge de la douleur post-opératoire qui recommande l'utilisation de la Lidocaïne en intraveineux continu à la dose de 1 à 2 mg/kg/h. À ces posologies, les seuils plasmatiques mesurés restent bien inférieurs au seuil plasmatique toxique de la Lidocaïne de 10 µg/ml (45,46).

Dans une méta-analyse de 2005 regroupant 16 essais contrôlés randomisés en double aveugle portant sur la Lidocaïne intraveineuse dans les douleurs chroniques neuropathiques, Challapalli *et al.* décrivaient une grande hétérogénéité des pratiques, puisque selon les études les protocoles d'administration pouvaient être un bolus seul (1,5 à 5 mg/kg), une perfusion seule (1 à 5 mg/kg/h) ou un bolus (1 mg/kg) suivi d'une perfusion (4 mg/kg). Beaussier *et al.* soulignaient la nécessité d'un bolus initial, car l'obtention d'un taux plasmatique stable lors d'une administration en perfusion continue prendrait plus de 60 minutes. Le relais par perfusion continue permettrait quant à lui de maintenir une concentration plasmatique stable lors d'administrations supérieures à 20 minutes en raison de la diffusion rapide de la molécule après injection du produit (66).

## 2. Efficacité et durée

Contrairement à notre travail, certaines études ne retrouvaient aucune efficacité de la Lidocaïne dans les douleurs chroniques à court ou moyen terme. C'est le cas de

---

l'étude de Baranowski *et al.*, qui ne montrait pas d'efficacité de la Lidocaïne par rapport au placebo en termes de diminution de l'intensité douloureuse dans les névralgies post-herpétiques. En revanche, les auteurs observaient une diminution significative de l'aire d'allodynie et du seuil de pression déclenchant la douleur dans cette zone (34). En 2000, Attal *et al.* ont étudié l'efficacité de la Lidocaïne (5 mg/kg sur 30 min) chez 16 patients souffrant de douleurs neuropathiques d'origine centrale. La lidocaïne faisait significativement mieux que le placebo sur le fond douloureux permanent mais seulement jusque 45 minutes après le début de la perfusion (67). Dans une seconde étude de 2004 portant cette fois sur les douleurs neuropathiques périphériques, aux mêmes posologies, Attal trouvait une diminution significative de l'intensité douloureuse dans le groupe Lidocaïne par rapport au groupe placebo atteignant un maximum entre 60 et 120 minutes après la fin de la perfusion et persistant jusque 6 heures. Il n'existait plus d'effet significatif à 24 heures, bien que 22% des patients décrivaient une analgésie perdurant jusque 7 jours. Par ailleurs, la Lidocaïne semblait plus efficace sur l'hyperalgésie et l'allodynie mécanique que le placebo (68).

De même, en 2019 Moulin ne trouvait aucun effet significatif de la Lidocaïne (5 mg/kg sur 45 minutes) par rapport au placebo dans les névralgies post-herpétiques et neuropathies diabétiques 4 semaines après la perfusion et aucune amélioration significative de la qualité de vie (69).

Deux études rapportaient des effets à moyen et long terme de la Lidocaïne dans la douleur chronique. La première incluait 233 patients souffrant de douleurs chroniques d'étiologies variées, chez qui la Lidocaïne était administrée sous forme d'une perfusion à la dose moyenne de 381 mg sur 23 minutes, et permettait une diminution significative de l'EN immédiatement après la perfusion (de 5,67 à 2,38 p < 0,001). De plus, 41% des patients décrivaient un effet prolongé au-delà de sept jours. La méthodologie de

cette étude rétrospective semble précaire, notamment sur le recueil non systématisé des scores douloureux et sur l'absence de protocole d'administration bien défini (70). Dans une seconde étude prospective, randomisée, Viola montrait une diminution significative des douleurs de neuropathie diabétique selon le questionnaire de McGill après administration de Lidocaïne (5 mg/kg ou 7,5 mg/kg sur 4 heures). Cette amélioration restait significative à 28 jours et portait non seulement sur l'intensité douloureuse, mais aussi sur la qualité de la douleur et son aspect affectif, comme c'est le cas dans notre travail (71).

Il est difficile aux vues de cette littérature contradictoire de tirer des conclusions sur les modalités optimales d'administration de la Lidocaïne ainsi que sur son efficacité à court ou moyen terme dans les douleurs chroniques. Il est également délicat de savoir si les effets observés dans notre travail sont liés au moins en partie à la Lidocaïne. Néanmoins, et bien qu'il n'y ait pas de différence significative des scores DN4 à J8 et J30 dans notre étude, il semble ressortir de la littérature que la Lidocaïne aurait un effet marqué sur la composante neuropathique périphérique de la douleur (allodynie, hyperalgésie). Cela pourrait expliquer en partie la diminution significative du score QDSA affectif qui reprend essentiellement des qualificatifs spécifiques des douleurs neuropathiques.

### **C. Kétamine et Lidocaïne**

Deux études ont comparé l'efficacité de la Kétamine et de la Lidocaïne dans les douleurs neuropathiques périphériques chroniques (72,73). Les deux trouvaient une diminution significative de l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) dans le groupe Kétamine par rapport au groupe contrôle, mais pas dans le groupe Lidocaïne.



---

Nous n'avons trouvé aucun travail étudiant leur effet conjoint sur les douleurs chroniques neuropathiques ou mixtes. Néanmoins, la modulation par la Lidocaïne et la Kétamine des processus de sensibilisation semble pouvoir réduire les scores de douleur dans les états douloureux chroniques, dans lesquels de multiples mécanismes sont impliqués (sensibilisation centrale et périphérique, inflammation, etc.), tout comme dans l'endométriose.

Ce travail était le premier à évaluer l'administration intraveineuse conjointe de Kétamine et Lidocaïne pour le traitement des douleurs chroniques d'endométriose.

## **II. Signification clinique**

### **A. Diminution de l'intensité douloureuse et impression de changement**

Chez ces patientes douloureuses chroniques, une diminution d'EN de 1,4 points semblait cliniquement significative. L'EN initiale moyenne était de 6,6/10 malgré une médiane de trois thérapeutiques antalgiques par patiente avant la perfusion, témoignant d'une mise en échec au moins partielle de celles-ci.

Dans une méta-analyse regroupant 2 724 patients douloureux chroniques, Farrar *et al.* concluaient qu'une diminution de 2 points d'EN ou de 30 % de l'intensité douloureuse était cliniquement significative (74). Ces valeurs sont reprises par les recommandations IMMPACT (54). D'après ces deux travaux, la diminution d'EN de 1,4 points mise en évidence dans notre travail n'est pas cliniquement significative.

---

Néanmoins, le cas particulier de l'endométriose a été traité par Gerlinger *et al.* qui concluaient que chez ces patientes une diminution de 10 mm sur une EVA correspondrait à une différence cliniquement significative (75).

Par ailleurs, les recommandations IMMPACT préconisent d'interpréter l'efficacité d'un traitement en associant au moins deux scores, parmi lesquels l'EN et le PGIC (54).

Dans notre travail, nous avons considéré que l'impression de changement était positive pour toute valeur de PGIC comprise entre 3 et 6, soit au moins supérieur à « plutôt mieux mais le changement ne fait pas de réelle différence ». D'après ce score, 75% des patientes décrivaient une impression de changement significatif. Sur l'échelle CGI, la différence était dite cliniquement significative pour un score de 1 à 3, « vraiment très amélioré » à « amélioré ». Selon cette échelle, seules cinq patientes (13,9%) ne décrivaient pas d'impression de changement à huit jours ou un mois.

Dans son étude Farrar considérait comme positives uniquement les catégories supérieures à « très amélioré » du PGIC (74). Gerlinger, employait quant à lui le CGI et considérait comme positif toute réponse inférieure ou égale à 3, comme c'était le cas dans notre travail (75)

Enfin, Scott et McCracken ont montré que dans les douleurs chroniques le ressenti d'un changement selon le score PGIC semblait davantage corrélé à une amélioration dans la pratique des activités physiques ou une amélioration de l'humeur qu'à une diminution de l'intensité douloureuse en elle-même (55). Dans notre étude, la moyenne du QDSA affectif était très significativement diminuée, témoignant d'un retentissement psychique important associé à la diminution de l'intensité douloureuse.

## **B. Impact sur la qualité de vie**

L' *index-value* moyen calculé à partir de l'EQ-5D-5L dans la population initiale était de  $0,39 \pm 0,25$ , soit nettement inférieur à l'*index-value* moyen en France estimé à  $0,604 \pm 0,268$ , témoignant d'une qualité de vie altérée du fait de l'endométriose (76). L'étude mettait en évidence une amélioration significative de la qualité de vie selon cet index. En revanche, il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative à J8 ou J30 concernant l'EQ-VAS.

L'amélioration de la qualité de vie de ces patientes est un enjeu de santé publique. Simoen *et al.* ont montré que l'altération de la qualité de vie apparaissait comme le principal prédicteur des coûts générés par l'endométriose et il estimait ces coûts annuels moyens à 9 579 euros par femme (IC 95% : 8 859 – 10599). Ceux-ci étaient dominés par les coûts indirects liés à une baisse de productivité (66%). Dans notre étude, 85,7 % des patientes avaient déjà bénéficié d'un AT en raison de l'endométriose depuis le début de la symptomatologie.

Dans ce même travail, 56% des patientes rapportaient des problèmes de douleur / inconfort, 36% des problèmes d'anxiété, 29% des difficultés pour les activités de la vie quotidienne selon l'EQ-5D. Ces chiffres étaient nettement inférieurs aux nôtres, probablement parce que les patientes consultant au sein des centres de douleurs chroniques sont parmi les plus affectées par la maladie (14).

## **III. Effets indésirables**

Dans notre étude, les effets indésirables n'ont pas été pris en compte. En effet, à la relecture des dossiers il n'était pas fait notion d'évènement indésirable notable.

Les effets indésirables imputables à la kétamine peuvent être d'ordre neurologique (élévation de la pression intracrânienne), cardiovasculaire (angine de poitrine), respiratoire (laryngospasme), gastro-intestinal (nausées) et ophtalmologique (augmentation de la pression intraoculaire, diplopie, etc.) (77). Ces derniers sont exceptionnellement observés à des posologies sub-anesthésiques (39,77). En revanche, ses effets psychomimétiques ou dysphoriques (hallucinations, agitation, sensation de dissociation, de flottement, de rêve éveillé...) sont dose-dépendants et quasiment inévitables à des doses anesthésiques (> 1 mg / kg) (77). Ils sont également fréquents à des posologies analgésiques et leur incidence varie de 3,5% à 7,4% selon les études (39,77,78).

Dans une étude rétrospective portant sur 530 patients recevant des doses de Kétamine de l'ordre de 0,1 mg/kg pour la prise en charge de douleurs aiguës, Terence L. Ahern *et al.* trouvaient une incidence d'évènements indésirables de 6%, parmi lesquels, 7 hypoxies transitoires et 5 épisodes de nausées. Par ailleurs, 3,5% décrivaient des effets psychomimétiques (hallucination, agitation, comportement inhabituel), qui restaient pour la plupart modérés et spontanément résolutifs en dehors d'une réassurance de la part du personnel soignant. Aucun patient n'avait présenté d'apnée, de laryngospasme, d'urgence hypertensive, ou d'arrêt cardiaque (78).

Concernant la Lidocaïne, son utilisation est réputée sûre et efficace pour des concentrations plasmatiques situées entre 1,5 et 5 µg/mL (79). Les effets indésirables apparaissent pour des taux plasmatiques supérieurs à 6-10 µg/mL (80). La toxicité neurologique surviendrait pour des taux plasmatiques supérieurs à 15 µg/mL, correspondant à l'injection d'une dose de 8 mg/kg (81). La toxicité cardiaque apparaîtrait quant à elle pour des taux plasmatiques supérieurs à 20

$\mu\text{g/mL}$  (79). Les effets indésirables sont principalement neurologiques (engourdissements péribuccaux, bourdonnements d'oreilles, somnolence, convulsions), cardiaques (bradycardies, hypotension artérielle, arrêt cardiaque) (79). Weihua Cui *et al.* montraient que pour une administration de Lidocaïne sous forme de bolus de  $33 \mu\text{/kg}$  suivi d'une perfusion à  $33 \mu\text{/kg/min}$  (environ  $2 \text{ mg/kg/h}$ ), les taux plasmatiques obtenus à 30 minutes, puis 4 heures du début de la perfusion étaient respectivement de  $2,24 \pm 0,53 \mu\text{/mL}$  et  $2,45 \pm 0,73 \mu\text{/mL}$ . Ces concentrations diminuaient rapidement 2 heures après la fin de la perfusion ( $1,12 \pm 0,37 \mu\text{/mL}$ ), témoignant d'une marge de sécurité importante (82).

#### **IV. Limites de l'étude**

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective, non contrôlée, non randomisée. Le nombre de sujets inclus était relativement faible. Ceci s'expliquait en partie par un manque d'assiduité des patientes dans la réponse aux différents questionnaires avec 25 % des questionnaires partiellement remplis ou manquants. De plus, le turnover des patientes était relativement faible en raison des délais de consultation extrêmement longs. Ainsi, les patientes bénéficiant d'une première perfusion de Kétamine et Lidocaïne étaient peu nombreuses sur la période de recueil des données.

Par ailleurs, le recueil des autres traitements pris par les patientes était effectué succinctement avant la perfusion. Aucune autre donnée n'était disponible concernant des éventuelles adaptations thérapeutiques entre J0, J8 et J30. Ceci pourrait être à l'origine d'un biais de confusion. En effet, une incrémentation thérapeutique pourrait interférer avec les scores de douleur et surestimer l'effet de notre traitement. A

contrario, une diminution des autres thérapeutiques actives ou l'arrêt d'un traitement seraient en faveur d'une efficacité.

D'autre part, l'endométriose entraînant des douleurs à recrudescence cataméniale, associées au fond douloureux permanent (8), on peut supposer qu'en fonction de la période du cycle les réponses aux différents questionnaires pourraient être différentes.

Enfin, une autre limite intéressante est représentée par l'efficacité d'une hospitalisation sur une symptomatologie douloureuse chronique. La douleur de l'endométriose n'est clairement pas prise en charge actuellement et les patientes peuvent se sentir soulagées d'enfin bénéficier d'un traitement.

## CONCLUSION

L'administration intraveineuse de Kétamine et Lidocaïne semble efficace dans la prise en charge des douleurs chroniques d'endométriose, avec un effet sur l'intensité et sur la qualité des douleurs. Elle semble également améliorer dans une moindre mesure le vécu affectif et fonctionnel de la maladie. Une étude prospective, contrôlée, randomisée de plus grande ampleur paraît indispensable pour conforter nos résultats. Un schéma d'étude en quatre bras parallèles permettrait de déterminer la part de responsabilité de chaque molécule dans la réduction de la douleur et leur éventuelle synergie d'action.

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bonica. Editorial The need of a taxonomy: Pain. juin 1979;6(3):247-52.
2. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11: PAIN. mars 2015;1.
3. Sá KN, Moreira L, Baptista AF, Yeng LT, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. PAIN Reports. déc 2019;4(6):e779.
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. European Journal of Pain. mai 2006;10(4):287-287.
5. Ahangari A. Prevalence of Chronic Pelvic Pain Among Women: An Updated Review. Pain Physician. :8.
6. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient](https://www.has-sante.fr/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient)
7. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 1 mars 2018;46(3):156-67.
8. Fauconnier A, Borghese B, Huchon C, Thomassin-Naggara I, Philip C-A, Gauthier T, et al. Épidémiologie et stratégie diagnostique, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mars 2018;46(3):223-30.
9. Guo S-W, Wang Y. The Prevalence of Endometriosis in Women with Chronic Pelvic Pain. GOI. 2006;62(3):121-30.
10. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – Short version. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 1 sept 2018;47(7):265-74.
11. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. mai 2014;10(5):261-75.
12. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. Reproductive BioMedicine Online. août 2010;21(2):259-65.



13. Wattier J-M. Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses pluridisciplinaires, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 1 mars 2018;46(3):248-55.
14. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. Hum Reprod. 1 mai 2012;27(5):1292-9.
15. EQ-5D-5L – EQ-5D [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
16. Howard FM. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 1 sept 2009;16(5):540-50.
17. Douleur. Soins palliatifs et accompagnement. 3ème édition actualisée. [Internet]. Éditions Med-Line. Disponible sur: <https://www.med-line.fr/catalogue/douleur-soins-palliatifs-et-accompagnement-3eme-edition-actualisee/>
18. Delmas P. Canaux sodiques et douleur : implications cliniques et thérapeutiques. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. nov 2012;13:A34-5.
19. Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>
20. Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. janv 1996;15(7):1048-79.
21. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. févr 2017;209:8-13.
22. Anaf V, Chapron C, Nakadi IE, Moor VD, Simonart T, Noël J-C. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. Fertility and Sterility. 1 nov 2006;86(5):1336-43.
23. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod. avr 2009;24(4):827-34.
24. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. Hum Reprod. juill 2002;17(7):1895-900.
25. Rogers M, Tang L, Madge DJ, Stevens EB. The role of sodium channels in neuropathic pain. Seminars in Cell & Developmental Biology. 1 oct 2006;17(5):571-81.
26. Kandil E, Melikman E, Adinoff B. Lidocaine Infusion: A Promising Therapeutic Approach for Chronic Pain. J Anesth Clin Res [Internet]. janv 2017 [cité 2 déc

- 2018];8(1). Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323245/>
27. Woolf CJ. **central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain**. Pain [Internet]. 1 mars 2011 [cité 2 déc 2018];152(3). Disponible sur: <https://insights-ovid-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed?pmid=20961685>
  28. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *The Journal of Pain*. 1 sept 2003;4(7):372-80.
  29. Zheng P, Jia S, Guo D, Chen S, Zhang W, Cheng A, et al. Central Sensitization-Related Changes in Brain Function Activity in a Rat Endometriosis-Associated Pain Model. *J Pain Res*. 13 janv 2020;13:95-107.
  30. Fletcher D, Aubrun F. Les textes longs de la recommandation formalisée d'experts sur la prise en charge de la douleur postopératoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 janv 2009;28(1):1-2.
  31. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. janv 2011;58(1):22-37.
  32. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration–Effect Relationship of Intravenous Lidocaine on the Allodynia of Complex Regional Pain Syndrome Types I and II. *Anesthes*. 1 janv 2000;92(1):75-75.
  33. Tanelian DL, MacIver MB. Analgesic Concentrations of Lidocaine Suppress Tonic A-delta and C Fiber Discharges Produced by Acute Injury: *Anesthesiology*. mai 1991;74(5):934-6.
  34. Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E. A Trial of Intravenous Lidocaine on the Pain and Allodynia of Postherpetic Neuralgia. *Journal of Pain and Symptom Management*. juin 1999;17(6):429-33.
  35. Hollmann MW, Durieux ME. Local Anesthetics and the Inflammatory Response: A New Therapeutic Indication? *Anesthes*. 1 sept 2000;93(3):858-75.
  36. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain*. 1 janv 1996;64(1):59-70.
  37. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *British Journal of Pharmacology*. mars 2003;138(5):876-82.
  38. Pickering G, Morel V, Micallef J. [Ketamine and chronic pain: A narrative review of its efficacy and its adverse events]. *Thérapie*. déc 2018;73(6):529-39.

39. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* juill 2018;43(5):521-46.
40. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* nov 2014;58(10):1199-213.
41. Cohen SP, Liao W, Gupta A, Plunkett A. Ketamine in pain management. *Adv Psychosom Med.* 2011;30:139-61.
42. Masson E. Psychometric properties of the Resilience Scale – 14 in a sample of college students from France [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1266745/alertePM>
43. Quistrebert-Davanne V, Boudoukha A-H, Levesque A, Guérin P, Nizard J, Labat J-J. [Pelvi-perineal chronic pain, urgent demands of care and decision-making]. *Prog Urol.* juin 2017;27(7):431-8.
44. Ricard-St-Aubin J-S, Philippe FL, Beaulieu-Pelletier G, Lecours S. Validation francophone de l'Échelle des émotions différentielles IV (EED-IV). /data/revues/11629088/v60i1/S1162908809000255/ [Internet]. 8 janv 2010 [cité 7 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/238908>
45. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesthésie & Réanimation.* déc 2016;2(6):421-30.
46. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* avr 2004;98(4):1050-5, table of contents.
47. Fink BR. Acute and chronic toxicity of local anaesthetics. *Can Anaesth Soc J.* janv 1973;20(1):5-16.
48. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update.* 1 janv 2015;21(1):136-52.
49. Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat J-J. Évaluation des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Progrès en Urologie.* 1 nov 2010;20(12):865-71.
50. Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain.* juill 1992;50(1):59-65.
51. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française

- d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 févr 2010;11(1):3-21.
52. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. mars 2005;114(1-2):29-36.
  53. Touboul C, Amate P, Ballester M, Bazot M, Fauconnier A, Daraï E. Quality of Life Assessment Using EuroQOL EQ-5D Questionnaire in Patients with Deep Infiltrating Endometriosis: The Relation with Symptoms and Locations. *Int J Chronic Dis*. 2013;2013:452134.
  54. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Peirce-Sandner S, Burke LB, Cowan P, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. déc 2009;146(3):238-44.
  55. Scott W, McCracken LM. Patients' impression of change following treatment for chronic pain: global, specific, a single dimension, or many? *J Pain*. juin 2015;16(6):518-26.
  56. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med*. sept 2004;5(3):263-75.
  57. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*. oct 2009;145(3):304-11.
  58. Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D, Hirsh R, Dotson J, Sharaf I, et al. Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. avr 2005;8(2):175-9.
  59. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain*. 15 déc 2009;147(1-3):107-15.
  60. Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, et al. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. oct 2011;15(9):942-9.
  61. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. avr 2008;106(4):1265-73, table of contents.
  62. Pickering G, Morel V, Micallef J. Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité. *Therapies*. déc 2018;73(6):529-39.

63. Martinez V, Derivaux B, Beloeil H, Regional Anaesthesia and the Pain Committee of the French Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Ketamine for pain management in France, an observational survey. *Anaesth Crit Care Pain Med.* déc 2015;34(6):357-61.
64. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg.* 2019;129(1):241-54.
65. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* août 2006;63(8):856-64.
66. Beaussier M, Mascitti P, Bossard A-E. Place de la lidocaïne intraveineuse en périopératoire. 2019;17.
67. Attal N, Gaudé V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, et al. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology.* 8 févr 2000;54(3):564-74.
68. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology.* 27 janv 2004;62(2):218-25.
69. Moulin DE, Morley-Forster PK, Pirani Z, Rohfritsch C, Stitt L. Intravenous lidocaine in the management of chronic peripheral neuropathic pain: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth.* juill 2019;66(7):820-7.
70. Iacob E, Hagn EE, Sindt J, Brogan S, Tadler SC, Kennington KS, et al. Tertiary Care Clinical Experience with Intravenous Lidocaine Infusions for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Med.* 01 2018;19(6):1245-53.
71. Viola V, Newnham HH, Simpson RW. Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *J Diabetes Complicat.* févr 2006;20(1):34-9.
72. Gottrup H, Bach FW, Juhl G, Jensen TS. Differential Effect of Ketamine and Lidocaine on Spontaneous and Mechanical Evoked Pain in Patients with Nerve Injury Pain. *Anesthes.* 1 mars 2006;104(3):527-36.
73. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson B-M, Gordh T. The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* août 2003;47(7):868-77.
74. Farrar J, Young J, LaMoreaux L, Werth J, Poole M. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* nov 2001;94(2):149-58.
75. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes.* 24 nov 2010;8:138.

- 
76. Gerlinger C, Bamber L, Leverkus F, Schwenke C, Haberland C, Schmidt G, et al. Comparing the EQ-5D-5L utility index based on value sets of different countries: impact on the interpretation of clinical study results. *BMC Res Notes*. 14 janv 2019;12(1):18.
  77. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. juin 2016;32(2):160-7.
  78. Ahern TL, Herring AA, Anderson ES, Madia VA, Fahimi J, Frazee BW. The first 500: initial experience with widespread use of low-dose ketamine for acute pain management in the ED. *Am J Emerg Med*. févr 2015;33(2):197-201.
  79. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World Journal of Anesthesiology*. 27 juill 2015;4(2):17-29.
  80. Hsu Y-W, Somma J, Newman MF, Mathew JP. Population pharmacokinetics of lidocaine administered during and after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. déc 2011;25(6):931-6.
  81. Usubiaga JE, Wikinski J, Ferrero R, Usubiaga LE, Wikinski R. Local anesthetic-induced convulsions in man--an electroencephalographic study. *Anesth Analg*. oct 1966;45(5):611-20.
  82. Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanil-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. janv 2010;27(1):41-6.

## ANNEXES

### Annexe 1 : EN

Indiquez ci-dessous la note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de votre douleur. La note 0 correspond à « pas de douleur ». La note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable ». **IMPORTANT entourez le chiffre.**

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

### Annexe 2 : QDSA

Pour chaque qualificatif, faites une croix dans la case qui correspond le mieux à l'intensité de votre douleur

	0 absent non	1 faible modéré	2 modéré modérément	3 fort beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Élancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En étau					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillements					
Lourdeur					
Épuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Énervante					
Exaspérante					
Déprimant					

**Annexe 3 : DN4**

La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : faites une croix	oui	non
Brûlures		
Sensation de froid douloureux		
Décharges électriques		
La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ? Faites une croix		
Fourmillements		
Picotements		
Engourdissements		
Démangeaisons		



## Annexe 4 : EQ-5D-5L et EQ-VAS

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

### Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

### Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout seul
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

### Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

### Douleurs / gêne

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

### Anxiété / Dépression

- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

Cette échelle est numérotée de 0 à 100.

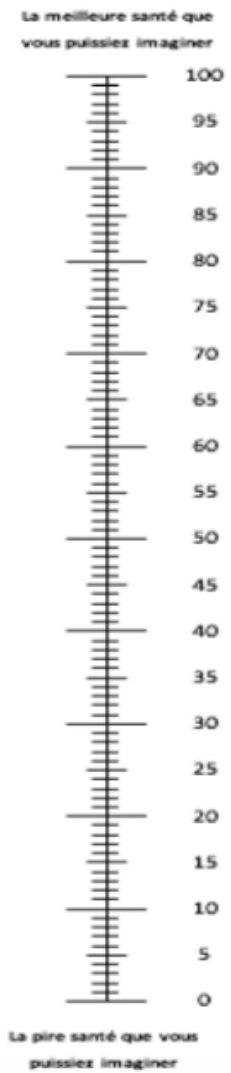
100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.

0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.

Veillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.

Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

Votre santé aujourd'hui =



## Annexe 5 : RS-14

**Entourez** la note que vous attribueriez à chaque proposition sur une échelle de 1 à 7 (1 = pas du tout ; 7 = totalement)

1. Je réussis en général à m'en sortir d'une façon ou d'une autre  
1 2 3 4 5 6 7
2. Je suis fier de ce que j'ai accompli dans ma vie  
1 2 3 4 5 6 7
3. Je fais généralement face aux choses avec calme / sérénité  
1 2 3 4 5 6 7
4. Je suis en accord avec moi-même  
1 2 3 4 5 6 7
5. Je pense être capable de faire plusieurs choses à la fois  
1 2 3 4 5 6 7
6. Je suis quelqu'un de déterminée  
1 2 3 4 5 6 7
7. Je peux traverser les périodes difficiles parce que j'ai vécu des expériences difficiles dans le passé  
1 2 3 4 5 6 7
8. Je fais preuve d'autodiscipline  
1 2 3 4 5 6 7
9. Je garde un intérêt pour ce qui se passe autour de moi  
1 2 3 4 5 6 7
10. Je trouve habituellement des occasions de rire  
1 2 3 4 5 6 7
11. Ma confiance en moi me permet de traverser les périodes difficiles  
1 2 3 4 5 6 7
12. En situation d'urgence, je suis une personne sur qui on peut compter  
1 2 3 4 5 6 7
13. Parfois, je m'incite à faire des choses que j'en ai envie ou pas  
1 2 3 4 5 6 7
14. Quand je connais une situation difficile, je trouve habituellement une porte de sortie  
1 2 3 4 5 6 7

## Annexe 6 : CGI

Depuis le début du traitement de vos douleurs vous diriez que vous êtes : faites une croix (une seule réponse possible)

Vraiment très amélioré	
Très amélioré	
Amélioré	
Sans changement	
Aggravé	
Très aggravé	
Vraiment très aggravé	

## Annexe 7 : PGIC

Depuis la perfusion dont vous avez bénéficié, comment qualifieriez-vous le changement sur la limitation de vos activités, vos symptômes, votre sommeil, vos émotions, et tout ce qui fait votre qualité de vie, en lien avec vos douleurs : **Faites une croix, une seule réponse possible :**

Pas de changement ou c'est devenu pire	
Presque pareil, pratiquement pas d'amélioration	
Un peu mieux, mais pas de changement notable	
Plutôt mieux mais le changement ne fait pas de réelle différence	
Mieux, le changement est modéré mais notable	
Mieux, avec sans aucun doute une amélioration réelle qui fait la différence	
Nettement mieux, une amélioration considérable qui fait toute la différence	

**AUTEUR : Nom : BOSCHIN**

**Prénom : Juliette**

**Date de soutenance : 17/06/2020**

**Titre de la thèse :** Intérêt de la Kétamine et de la Lidocaïne dans les douleurs chroniques d'endométriose : étude préliminaire rétrospective.

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Doctorat de Médecine

**DES + spécialité :** Anesthésie-Réanimation

**Mots-clés :** Kétamine, Lidocaïne, Douleur chronique, Endométriose

**Résumé :**

**Contexte :** L'endométriose est à l'origine de douleurs chroniques impliquant des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale. La Kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA utilisé dans les douleurs chroniques réfractaires, de même que la Lidocaïne, qui agit en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de leur utilisation conjointe dans les douleurs chroniques d'endométriose.

**Méthode :** L'étude était une cohorte rétrospective, observationnelle, monocentrique, réalisée au CHU de Lille. Les réponses aux auto-questionnaires des patientes ayant reçu une première perfusion de Kétamine et Lidocaïne dans le cadre de douleurs chroniques d'endométriose étaient collectées. La Kétamine était administrée à la posologie de 0,1 mg/kg/h sur 3h et la Lidocaïne sous forme d'un bolus de 2 mg/kg suivi d'une perfusion de 3h à 1,33 mg/kg/h. Les questionnaires (avant traitement puis à 8 et 30 jours) étaient : l'Échelle Numérique (EN), le Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA), le questionnaire de dépistage des douleurs neuropathiques (DN4-interview), l'Échelle d'Évaluation de Qualité de vie (EQ-5D-5L), l'Échelle de Résilience en 14 items (RS-14), le Clinical Global Impression (CGI), le Patient Global Impression of Change (PGIC).

**Résultats :** 36 patientes ont été incluses d'Avril 2019 à Avril 2020. Les différences d'EN moyenne (sur 10) par rapport à J0 étaient significatives à J8 et J30 (respectivement  $-1,4 \pm 2,2$  ( $p < 0,001$ ) et  $-1 \pm 2,2$  ( $p < 0,01$ )). Il n'y avait pas de différence significative entre J0, J8 et J30 concernant le DN4-interview. Les scores QDSA sensoriels moyens étaient améliorés à J8 et J30 par rapport à J0 (différence moyenne :  $-5,3/36 \pm 7,4$  ( $p < 0,0001$ ) à J8 et  $-3,3/36 \pm 7,4$  à J30 ( $p < 0,0001$ )). Le QDSA affectif était aussi amélioré entre J0, J8 et J30 ( $-7,3/28 \pm 7,4$  à J8 et  $-6/28 \pm 6,6$  à J30 ( $p < 0,0001$ )). Pour l'EQ-5D-5L, l'*index-value* moyen était significativement supérieur à J8 et J30 par rapport à J0 ( $p < 0,05$ ). Selon le PGIC, 9 patientes n'ont jamais ressenti d'amélioration, elles n'étaient que 5 selon le CGI.

**Conclusion :** L'administration intraveineuse de Kétamine et Lidocaïne semble efficace dans la prise en charge des douleurs chroniques d'endométriose en agissant sur l'intensité et la qualité des douleurs.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER,

Madame le Docteur Stéphanie GENAY,

Madame le Docteur Anne GANDON.

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Jean-Michel WATTIER