

# Compte rendu réunion douleur SFCE du 11 mai 2007

## I - La kétamine dans le traitement des douleurs cancéreuses « rebelles » de l'adulte

par Sylvie Rostaing

Mme le Dr Sylvie Rostaing est anesthésiste, responsable du Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD) à l'Hôpital Saint-Antoine à Paris. Elle présente une étude prospective multicentrique sur l'intérêt d'ajouter la kétamine au traitement antalgique dans les douleurs cancéreuses non contrôlées de l'adulte.

Qu'appelle-t-on une douleur cancéreuse rebelle ?

« Le patient n'est pas soulagé suffisamment avec les traitements antalgiques conventionnels (morphiniques ± psychotrope). Les effets secondaires sont intolérables et non contrôlés ».

Devant ce type de douleur rebelle, plusieurs stratégies thérapeutiques sont proposées :

1 - Les thérapeutiques considérées comme non invasives :

- morphine par voie parentérale (SE ou pompes PCA)
- rotation d'opioïdes
- antagonistes NMDA comme la kétamine

2 - Des thérapeutiques plus invasives :

- morphiniques par voie centrale (péridurale, intrathécale, ou ICV)
- techniques d'analgésie locorégionale
- blocs neurolytiques (alcoolisation cœliaque...)
- techniques radiologiques interventionnelles (cimentoplastie, radiofréquence...)
- techniques neurochirurgicales exceptionnelles

Toutes ces stratégies sont variables d'une équipe à l'autre, il n'y a pas de consensus ni d'algorithme décisionnel disponible.

### Rôle des récepteurs NMDA

Le rôle des récepteurs NMDA dans la physiopathogénie des syndromes douloureux chroniques est largement décrit dans la littérature internationale (études animales et humaines) : la stimulation, des acides aminés excitateurs (AAE) comme le glutamate, des récepteurs NMDA et de l'oxyde nitrique, participe à la transmission nociceptive au niveau médullaire, à l'induction et au maintien des états douloureux chroniques (douleur inflammatoire, ischémique, cancéreuse, SDRC type I et II...) et aussi dans les douleurs neuropathiques, avec hyperalgésie, allodynie et hyperpathie.

Chez l'animal : on décrit le phénomène de "wind-up" (réponse amplifiée des neurones médullaires convergents après stimuli nociceptifs répétés).

Chez l'homme, les stimulations nociceptives prolongées sont à l'origine d'une sensibilisation centrale par le biais d'une plasticité du SNC.

Au niveau de la corne dorsale de la moelle, après stimulation des fibres C amyéliniques, entre le 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> neurone, il y a libération de substance P.

Lors d'une douleur cancéreuse, il y a production permanente de glutamate et de substance P. Le glutamate agit sur les récepteurs AMPA entraînant une modification au niveau membranaire qui active les récepteurs NMDA en libérant le magnésium entraînant une fuite de calcium et des

réactions intracellulaires en chaîne. Le calcium intracellulaire va stimuler l'enzyme NO-synthétase avec production d'oxyde nitrique, ce qui stimule la production de glutamate.

Le calcium agit aussi sur des protéine-kinases responsables de la phosphorylation de récepteur NMDA, le rendant sensible au glutamate.

Tout ceci agit en boucle infernale avec production massive de calcium, transcription de proto-oncogènes et synthèse de protéines membranaires, facilitant la plasticité neuronale pour aboutir à une sensibilisation centrale.

### ***Explication physiologique du renforcement de l'effet antalgique morphinique par la kétamine :***

\* Kétamine Panpharma®: antagoniste à forte affinité des récepteurs NMDA. Elle existe présentée sous 3 concentrations différentes (forme injectable IV-SC-IM) :

- ♣ Ampoules de 5 mL à 10 mg/mL (kétamine 1 %)
- ♣ Ampoules de 5 mL à 50 mg/mL (kétamine 5 %)
- ♣ Ampoules de 2,5 mL à 100 mg/mL (kétamine 10 %)

Principe actif : chlorhydrate de kétamine, dérivé de l'acide hydergique ou chloro-2-phényl-2-méthylamine-2-cyclo-hexanone.

Métabolite actif : norkétamine.

Demi-vie d'élimination de 1 à 3 h après injection IVD unique.

Réservée au milieu hospitalier, non disponible en ville (sauf HAD).

C'est un anesthésique général non barbiturique connu depuis 1970, dissociatif. Il entraîne une diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus) et une augmentation d'activité du système limbique et de la substance réticulée. Il entraîne une perte de conscience avec déconnection sans effet hypnotique véritable et préserve les réflexes laryngé et pharyngé, permet un maintien du tonus musculaire. La kétamine n'est pas dépresseur respiratoire si utilisée seule. Elle a un effet sympathomimétique cardiovasculaire (PA conservée).

Elle est actuellement rarement utilisée comme anesthésique car elle entraîne beaucoup d'hallucinations et de cauchemars (à partir de 2 à 4 mg/kg).

A faible dose (10 à 20 fois inférieure aux doses anesthésiques), elle a un effet analgésique. C'est un antagoniste sélectif non compétitif des récepteurs NMDA de la corne dorsale de la moelle (neurones convergents ou neurones nociceptifs non spécifiques).

La kétamine se lie au site phencyclidine (PCP) du récepteur canal NMDA. C'est le **plus puissant antagoniste NMDA disponible** par modifications des flux calciques. Il existe une controverse actuelle sur un possible effet sur les récepteurs  $\mu$ .

### \* Revue de la littérature

- ♣ sur le mode d'action analgésique :

*White 1982, Smith 1987, Oye1991, Eide1997, Meller1996, Hirota1996...*

- Antagonisme des récepteurs NMDA +++
- Effet minime sur les récepteurs opioïdes (controverses)
- Effet stabilisant de membrane ou effet anesthésique local par blocage des canaux sodiques
- Effet noradrénergique et sérotoninergique
- Effet anticholinergique

- Blocage des canaux calciques voltage-dépendants

♣ Kétamine et douleur cancéreuse : Environ 35 articles sur le sujet, de 1990 à 2005 (études, séries de cas, cas cliniques isolés) :

- *Kanamaru 1990, Oshima 1990, Luczak 1992, Sosnowski 1993, Laird 1993, Ogawa 1994, Twycross 1994, Notcutt 1994, Clark 1995, Mercadante 1995, Edmonds 1995, Muller et Lemos 1996, Yang 1996, Ashby 1999, Jackson 1999, Lossignol 1999, Lauretti 1999, Fine 1999, Bell 1999, Williams 2000, Mercadante 2000, Berger 2000, Tesson 2000, Jackson 2001, McQueen 2002, Kannan 2002, Kotlinska-Lemieszek 2004, Mercadante 2005, Fine 2005, Vranken 2005...*
- revues bibliographiques :  
Douleur cancéreuse : *Bell 2003, Salas 2004...*  
Douleur chronique et/ou aiguë : *Hocking 2003, Subramaniam 2004*

\* Synthèse de cette littérature :

- La kétamine est ajoutée au traitement morphinique en cours
- La posologie des morphiniques est inchangée pour certains auteurs, diminuée dès l'introduction de kétamine pour d'autres
- Diminution de plus de 50 % de l'intensité douloureuse chez plus de 50 % des patients :
  - effet rapide en quelques heures
  - effet antalgique rémanent possible après arrêt de la kétamine
  - effets indésirables variables.

Mais en fait, il y a peu d'études méthodologiquement bien faites : 5 études prospectives dont 2 essais contrôlés, randomisés, en double aveugle : Yang 1996 (voie intrathécale), Mercadante 2000 (bolus unique).

Le stade évolutif de la maladie cancéreuse est variable, les mécanismes nociceptifs, neuropathiques ou mixtes sont rarement mentionnés. Ces études comportent un petit nombre de patients. Il y a peu d'études prospectives « effet-dose ». Les modalités d'administration sont variables : voies d'administration : IV, SC, IT, orale, sublinguale. Les durées d'administration sont variables : de quelques heures à 60 jours ou plus, en continu ou discontinu avec une grande variabilité des posologies de kétamine, selon les situations cliniques rencontrées, l'effet recherché, et le stade évolutif de la maladie cancéreuse : les posologies utilisées varient de 1 à 12 mg/kg/j soit 60 à 720 mg/j (souvent de 100 à 500 mg/j).

- En résumé, l'utilisation de kétamine est variable d'une équipe à l'autre selon l'expérience et la spécialité du médecin prescripteur.
- Dans ces articles, on peut aussi se demander quelle doit être l'intention des auteurs. Recherche d'une analgésie ou d'une sédation anesthésique (phase terminale).
- D'où la grande variabilité des effets indésirables décrits : en moyenne 30 % d'effets neuropsychiques ou psychodysléptiques dose-dépendants, surtout lors des perfusions parentérales continues liés aux propriétés anticholinergiques de la kétamine (hallucinations, cauchemars, états confusionnels, insomnie, dysphorie, troubles de mémoire, perceptions sensibles ou sensorielles inhabituelles, sensation d'inconfort, d'ébriété, d'étourdissements, de fatigue...).
- Ces effets sont traités par benzodiazépines (midazolam) ou neuroleptiques (halopéridol).
- La somnolence est variable et les effets cardio-vasculaires sont minimes aux doses analgésiques.

Finalement, l'ensemble des connaissances actuelles sur ce produit et les données de la littérature permettent de supposer :

- que la kétamine a un effet antalgique propre par antagonisme NMDA (effet attendu sur la composante neuropathique de la douleur cancéreuse qui est souvent mixte).
- qu'il existe une action synergique additive entre la kétamine et les morphiniques (Yamamoto et Yaksh 1992, Elliott 1994, Mao 1995, Shimoyama 1996, Honoré 1996, Plésan 1998, Larcher 1998, Horvath 1999...)
- avec potentialisation de l'action des morphiniques
- la kétamine antagonise « l'effet facilitateur de la nociception » des morphiniques (cf. travaux de G. Simonet *et al.*). Elle permettrait une réduction de la consommation morphinique (épargne) avec diminution des effets indésirables des morphiniques. La kétamine inhiberait également le développement de la tolérance pharmacologique aux morphiniques.

### **Présentation de l'Etude KETADOL**

Étude de l'efficacité de la kétamine à faibles doses analgésiques en association avec les morphiniques dans le traitement de la douleur cancéreuse rebelle.

PHRC NATIONAL 2005 - Thème « cancer » (PHRC National accepté en 2005, Accord Afssaps et CPP : début 2007, mise en place à Saint-Antoine : mai 2007)

**Investigateur coordonnateur : S. Rostaing**

Méthodologie : T. Simon, P. Jaillon, A. Rousseau ; Analyse statistique : P.Y. Boelle Inserm U 707 ; Circuit pharmaceutique : F. Barat, A. Tibi ; Pharmacie Hôpital Saint-Antoine : A. Daguanel-NGUYEN ; Promoteur de l'Etude : Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'APHP(DRCD) ; Chef de projet : Aurélie Guimfack ; Assistante : Christine Lanau ; ARC URC-EST : Laurence Autran - Jeanne Huleu.

**Coordination : Françoise CLOAGUEN**

Etude prospective, contrôlée, multicentrique (12 centres), randomisée, en double aveugle avec une période d'inclusion de 18 mois pour une durée totale de l'étude de 24 mois et un suivi sur 5 jours (de J0 à J4).

L'objectif principal est de montrer que la kétamine par voie intraveineuse continue, à faibles doses analgésiques, pendant 4 jours, associée au traitement morphinique déjà instauré, soulage mieux la douleur cancéreuse rebelle que le traitement morphinique sans kétamine.

Les objectifs secondaires sont :

- de déterminer si la kétamine permet de diminuer la consommation morphinique ;
- d'évaluer les effets indésirables de l'association morphiniques - kétamine à faibles doses, *versus* morphiniques - placebo.

Le critère de jugement principal est :

Le pourcentage de réduction du score moyen quotidien d'intensité douloureuse après 4 jours de traitement (à J4), par rapport à la valeur de base à J0 (sur une échelle numérique d'autoévaluation de 0 à 10).

Les critères de jugement secondaires sont :

- La consommation morphinique
- Les effets indésirables de l'association de morphiniques-kétamine à faibles doses, *versus* morphiniques-placebo.

L'hypothèse principale testée est : la kétamine associée au traitement morphinique réduit le score moyen quotidien d'intensité douloureuse d'au moins 50 % à J4, par rapport à la valeur de base à J0, chez au moins 35 % des patients, avec une consommation morphinique inchangée ou diminuée.

Posologie initiale de kétamine proposée : 0,5 mg/kg/j (soit 0,02 mg/kg/h) en perfusion IV : dose nettement inférieure à celles de la littérature.

Le débit horaire (mL/h) correspondra à la posologie en mg/kg/24 h.  
Maximum : 2 mg/kg/j (J4) si nécessité d'augmenter la posologie.

L'étude porte sur 100 patients dont 50 recevront morphine - placebo et 50 morphine - kétamine.

*Critères d'inclusion :*

- malades cancéreux adultes hospitalisés
- informés du diagnostic de cancer
- sous traitement morphinique depuis au moins 1 mois
- nécessitant une équilibration antalgique
  - o pour une douleur cancéreuse « rebelle » (score moyen quotidien d'intensité douloureuse  $\geq$  5/10, malgré un ajustement du traitement antalgique)
  - o ou en raison d'effets indésirables gênants ou intolérables, et incontrôlables qui limitent l'augmentation des doses de morphiniques
- douleur liée à la tumeur primitive ou aux métastases
- capacité à répondre aux questionnaires d'évaluation
- capacité à évaluer l'intensité douloureuse sur une échelle numérique d'autoévaluation de 0 à 10
- si traitement antalgique de palier 1 ou 2 de l'OMS en cours, traitement instauré depuis au moins 3 jours
- si traitement antidépresseur en cours, traitement instauré depuis au moins 1 mois pour les tricycliques, depuis au moins 15 jours pour les autres
- si traitement anticonvulsivant à visée antalgique en cours, traitement instauré depuis au moins 15 jours
- recueil du consentement éclairé
- patient affilié au régime de sécurité sociale

*Critères de non inclusion :*

- femme enceinte
- contre-indications de la kétamine : hypertension intracrânienne, épilepsie, encéphalopathie, pathologie psychiatrique, hypertension artérielle instable, hypertension intraoculaire, angor instable ou infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois, troubles du rythme cardiaque non traités, hyperthyroïdie non traité, insuffisance hépatique ou rénale graves, toxicomanie
- patients sous méthadone ou autre antagoniste NMDA, ou sous agonistes partiels-antagonistes (Temgésic®, Nubain®, Subutex®)
- phase palliative terminale du cancer (indice de Karnofsky inférieur ou égal à 10)

*Traitements autorisés :*

- maintien des traitements antalgiques et coantalgiques associés au traitement morphinique avant la randomisation
- maintien des psychotropes coantalgiques (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, anticonvulsivants)
- traitements à visée carcinologique (radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie)

- traitement des effets indésirables
- interdoses de morphine à libération immédiate
- paracétamol en cas de fièvre

*Traitements interdits :*

- autres médicaments ayant un effet antagoniste NMDA, comme la méthadone.
- nouvelle rotation d'opioïdes avec des opioïdes agonistes purs.
- antalgiques de paliers 1 ou 2 de l'OMS, à l'exception du paracétamol en cas de fièvre, en cours d'étude.

*Résultats attendus :*

- la kétamine à faibles doses, associée au traitement morphinique, devrait soulager la douleur cancéreuse, lorsque les traitements antalgiques usuels sont insuffisants ou mal tolérés,
  - sans effet indésirable gênant,
  - et avec réduction de la consommation morphinique, et des effets indésirables liés aux morphiniques.

*Paramètres évalués :*

- pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire
- score ponctuel d'intensité douloureuse (sur une EN de 0 à 10)
- score moyen quotidien d'intensité douloureuse (des 24 heures précédentes) sur une EN de 0 à 10
- échelle numérique de soulagement de la douleur des dernières 24 heures, de 0 à 100%
- échelle d'évolution de la douleur ou Impression globale de changement de la douleur (CGI): autoévaluation « patient »: PGIC/Evaluation « médecin »: CGIC
- l'incidence des effets indésirables
- score de somnolence, selon l'échelle de recommandations de la SFAR 1999
- score d'autoévaluation globale par le patient des effets indésirables
- score d'évaluation de la sévérité des effets indésirables par l'investigateur
- « satisfaction » du patient par rapport au traitement de la douleur sur un score de 0 à 4
- score de retentissement de la douleur sur le sommeil sur une échelle d'autoévaluation de 0 à 100%
- consommation morphinique quotidienne.

*Participation du patient requise pour :*

- l'échelle d'autoévaluation de l'intensité douloureuse
- l'échelle numérique de soulagement de la douleur (0-100%)
- l'échelle d'impression globale de changement (PGIC)
- l'échelle d'autoévaluation des effets indésirables
- le score de retentissement de la douleur sur le sommeil
- le score de satisfaction par rapport au traitement de la douleur.

*Pour conclure :*

- la kétamine à faibles doses est déjà utilisée en pratique, mais de manière hétérogène.
- il existe une forte suspicion de soulagement des douleurs cancéreuses « rebelles » d'après la littérature et les expériences cliniques actuelles. Il est nécessaire de le démontrer scientifiquement pour homogénéiser les pratiques thérapeutiques, et mieux définir la place de la kétamine dans l'arsenal thérapeutique.

*Questions : et après ces 4 jours ?*

Les équipes ont le choix tout en sachant qu'il n'y a pas de lever d'insu avant la fin de l'étude sauf effets secondaires graves.

Pour prescrire la kétamine en ouvert, il est conseillé de démarrer à 0,5 mg/kg même si le sujet a atteint un palier de kétamine ou placebo à 1,5 mg/kg (effet rémanent possible).

Ce protocole nécessite une hospitalisation.

Toutes les différentes formes de morphiniques sont utilisables.

## II - Kétamine : alternative thérapeutique possible dans certaines situations d'hémo-oncologie pédiatrique par Anne DEVILLE (Nice), Eveline PICHARD (Villejuif)

Rappels des mécanismes moléculaires de la douleur évoqués rapidement car déjà développés dans l'exposé précédent.

Lors de la sensibilisation des fibres nerveuses, on observe l'apparition d'une activité spontanée, une diminution du seuil d'activation avec augmentation de réponse à un stimulus. Cette sensibilisation est variable d'un individu à un autre.

### La sensibilisation périphérique :

Après stimulations des récepteurs canaux périphériques, on observe une entrée de Na<sup>+</sup> dans la cellule entraînant des modifications fonctionnelles immédiates suivies de modifications de régulation génique dans le temps. Les AINS et les locorégionales ont une action contre la sensibilisation périphérique.

La sensibilisation centrale concerne les récepteurs NMDA avec activation d'une activité spontanée, baisse du seuil d'activation (allodynie) et augmentation des réponses à la douleur (hyperalgésie)

La traduction clinique de la sensibilisation est :

- allodynie : sensation de douleur induite par une stimulation normalement non douloureuse, simple effleurement : abaissement du seuil de la douleur.
- hyperalgésie : une stimulation normalement douloureuse devient encore plus douloureuse : augmentation de la réponse aux stimuli.

L'hyperalgésie primaire se situe au niveau de la lésion. Elle est liée à une sensibilisation périphérique des nocicepteurs par la soupe inflammatoire et entraîne une allodynie thermique et mécanique.

L'hyperalgésie secondaire est située autour de la lésion. Elle est liée à une sensibilisation centrale des récepteurs NMDA et entraîne une allodynie seulement mécanique. La douleur s'étend en tâche d'huile autour de la lésion initiale.

Il existe 3 types de récepteurs au glutamate :

- les récepteurs AMPA physiologiques, stimulés en premier ;
- les récepteurs métabotropiques associés à une protéine G ;
- les récepteurs NMDA qui interviennent dans un second temps.

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA.

Revue générale des *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* de P. Richebe et al. (Kétamine à faible dose : antihyperalgésique, non analgésique (24) 2005 : 1349-59) :

Effet de bolus en peropératoire 0,1 à 0,5 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 48 à 72 heures à 1 à 2 µg/kg/min sur la prise en charge de la douleur postopératoire (diminution de l'hyperalgésie liée au traumatisme chirurgical et celle liée aux fortes doses d'opiacés en peropératoire).

*Les bénéfices sont :*

- une baisse de la consommation d'antalgique ;
- une baisse de la tolérance aiguë à la morphine ;
- une amélioration globale de l'analgésie postopératoire.

*Recommandations :*

- pour les chirurgies à potentiel douloureux faible : bolus IVL à 0,25 mg/kg puis 0,125 mg/kg toutes les 30 min ou 5 µg/kg/min sans relais postopératoire



- pour les chirurgies à fort potentiel douloureux : bolus de 0,5 mg/kg après l'induction avant l'injection d'opiacés et incision puis 0,25 mg/kg toutes les 30 min ou 5 µg/kg/min en continu puis 2 µg/kg/min pendant 48 heures postopératoires.

Peu de littérature chez l'enfant atteint de cancer : article sur un cas d'une fillette atteinte de neuroblastome.

### Les situations cliniques en onco-hématologie pédiatrique : (Mémoire DIUOP A. Deville)

Benjamin atteint d'un neuroblastome métastatique, évolutif après 4 rechutes, stabilisé 1 an sous Temodal® puis VP 16, Roaccutane®, radiothérapie, Navelbine®-Endoxan® puis à nouveau VP16 présente une aggravation brutale sous forme d'une extension tumorale au niveau abdominal, pancréatique et ostéoméduillaire.

Il reçoit morphine puis Durogésic® 125 µg/h puis Xylocaine® à 3 mg/kg/j en perfusion 2 h, Laroxyl® et Rivotril®.

L'adjonction de kétamine à la posologie de 0,4 mg/kg/IVC/24 h a permis une élimination des douleurs et une amélioration de la qualité de vie.

Rizlen est traitée pour un ostéosarcome métastatique aux poumons traité par chimiothérapie et chirurgie : exérèse + double prothèse hanche-genou, 2 thoracotomies. L'évolution est ensuite péjorative avec rechute pulmonaire bilatérale puis osseuse diffuse. Elle reçoit un traitement par Samarium 153 puis biphosphonates : Zometa® 0,025 puis 0,05mg/kg/injection. Le traitement antalgique comprend des opioïdes à 30 puis 60, 150 et 360 mg x 2/j + AINS, corticoïdes, traitement à visée neuropathique + radiothérapie antalgique 20 Gy genou droit.

Mais les douleurs n'étant pas maîtrisées, une rotation des opioïdes par oxycodone 110 mg x 2/j est proposée puis kétamine en perfusion de 3 h x 5 j/semaine à 10, 15, 20 et 25 mg (< 0.5 mg/kg) suivie d'un relais *per os* : 8 mg puis 10 mg x 2/j + Durogésic® 100 µg/h + PCA pour les bolus. L'enfant est restée lucide et a profité de la vie jusqu'au bout.

Manon présente des douleurs osseuses T10 + syndrome inflammatoire pour lequel 2 biopsies sont pratiquées à 1 semaine d'intervalle sous AG. Elle est ensuite immobilisée dans un corset. Elle reçoit de la nalbuphine sans succès puis une PCA de morphine 1 mg/kg/j IV. Une augmentation rapide en postopératoire est nécessaire sans pour autant obtenir de soulagement. Apparaît ensuite un tableau d'iléus. Elle reçoit du Profénid® et une PCA morphine/kétamine : 1 mg/1 mg à 1 mg/h et 4 bolus maximum/heure. L'arrêt de la morphine a pu se faire en moins d'une semaine. L'adjonction de kétamine a permis une rupture de l'emballement de consommation de morphine dans une situation aiguë.

Mabrouk est traité pour un ostéosarcome métastatique évolutif avec thrombose crurale. Il est soulagé avec une PCA morphine IV 4g/j + de la kétamine 75 mg/j.

Kétamine dans les mucites : protocole MKIII à l'initiative de Michel Duval. La kétamine est prescrite à 2 µg/kg/min soit 2,8 mg/kg/j ce qui correspond à des posologies à la limite supérieure des petites doses.

Un article de Julia Finkel en cours de publication propose des posologies de kétamine de 0,1 à 1 mg/kg/h + lorazépam à 0,025 mg/kg toutes 12 heures chez les enfants et les adolescents atteints de cancer.

### **Kétamine : quelle dose chez l'enfant et l'adolescent ?**

Il existe 2 énantiomères : la forme S+ = 2 à 3 fois plus puissante n'est pas disponible en France. Chez l'adulte, Richebe propose en périopératoire : 5 µg/kg/min soit 7,2 mg/kg/j et en postopératoire : 1 à 2 µg/kg/min soit 2,9 mg/kg/j.

Chez l'enfant, Evans utilise la kétamine à 2 mg/kg/j avec les effets secondaires suivants : HTA, 3,3% rêves, vomissements.

Michel Duval dans son protocole MKIII propose la kétamine à 2 µg/kg/min soit 2,8 mg/kg/j avec la possibilité de baisser de moitié soit 1 µg/kg/min soit 1,4 mg/kg/j (résultat en attente).

Mion propose la Kétamine en analgésique sur des douleurs aiguës à la posologie de 0,5 mg/kg, en antiallodynique à 0,25 mg/kg et pour atténuer la tolérance au morphinique à 0,07-0,15 mg/kg.

Sadove en 1971 décrit des effets analgésiques à la dose sub-dissociative de 0,44 mg/kg.

Effets et concentrations kétamine :

- 40 ng/mL : antiallodynique
- 40 ng/mL : analgésique de Kétamine per os (norkétamine)
- dès 50 ng/mL effets psychédélics linéaires entre 50 et 200 ng/mL
- dès 70 ng/mL : effets sur la mémorisation
- 100 à 160 ng/mL : analgésique
- 200 ng/mL : nystagmus
- 600 à 1000 ng/mL : hypnotique

La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 h. Le métabolisme est hépatique, l'élimination rénale.

*La biodisponibilité est de :*

- 93 % en intramusculaire
- 20 % *per os*
- 50 % en nasal
- 25 % en rectal

Les délais d'action sont de 15 min en intramusculaire, 30 min *per os* (métabolite puissant privilégié *per os* : norkétamine).

Attention cardiopathie cyanogène et HIC !!!

*Les effets secondaires sont :*

- effets dysphoriques : 10 à 18 %
- hallucinations : 7,4 %
- rêves agréables : 18,3 %
- cauchemars : 4 %
- troubles visuels : 6,2 %

Prévention partielle par benzodiazépines à faible dose, sans altération de la conscience.

Il est fondamental de différencier la kétamine selon la posologie utilisée :

- agent anesthésique à posologie élevée > 2 mg/kg (taux plasmatique : 600-1 000 ng/mL)
- effet anti-hyperalgésique à faibles doses de 0,25 à 0,5 mg/kg/24 heures.

« La kétamine, c'est bon pour le poumon, le cœur et les organes qu'il dessert, le cerveau, les femmes et les enfants, les vieillards et les asthmatiques, ça calme les pires douleurs, c'est même un anti-inflammatoire ! » Georges Mion.

Attention aux dérives : utiliser de manière systématique la Kétamine au détriment d'une bonne prise en charge analgésique (sous dosage des morphiniques...).

### III - Utilisation de la kétamine en onco-hématologie pédiatrique : expérience de Montpellier par R. Tichit, C. Ricard

#### 1 - Rappel sur la kétamine

Pour les actes invasifs douloureux et/ou répétés (ponctions lombaires, myélogrammes, biopsies osseuses) une antalgie insuffisante oblige la contention et l'agitation. La douleur augmente avec la répétition des gestes. Les soins douloureux sont souvent plus mal vécus que la maladie elle-même (Zernikow B *Eur J Pain* 2006). La nécessité de prévenir la douleur aiguë liée au soin douloureux est aujourd'hui une évidence en pédiatrie. Les SOR sont des recommandations publiées pour améliorer cette prise en charge (Schmitt C *Bull Cancer* 2006). La répétition des gestes douloureux entraîne une anxiété d'anticipation responsable d'une altération de la qualité de vie. La mémorisation de la douleur conditionne le comportement ultérieur de l'enfant (mémorisation conditionnante).

La sédation consciente (MEOPA et protocoles très variés) est parfois une réponse insuffisante ou refusée par l'enfant. La question de l'anesthésie générale au bloc opératoire ou de la sédation profonde se pose en cas d'échec de la sédation consciente.

*Les avantages de la sédation profonde :*

- sur la sédation consciente : elle permet une meilleure analgésie et amnésie et permet de diminuer la durée du geste car il est plus facile : pas d'agitation, pas de « panique » : calme et sérénité
- sur l'anesthésie générale au bloc : moins de contrainte et d'inquiétude pour l'enfant : jeûne, déplacement et programmation plus facile.

La kétamine a un intérêt sur le contrôle des douleurs rebelles de nociception (douleurs osseuses, douleurs abdominales). Elle peut être prescrite en association à la morphine à la posologie de 0,5 mg/kg/24h. Dans les douleurs neuropathiques, toujours en association à la morphine, elle est proposée à la posologie de 0,3 mg/kg/3h et sur 3 jours et pour les mucites à 2 µg/kg/min soit 0,5 mg à 1 mg/kg/24 h.

### Ponctions lombaires, myélogrammes, biopsies osseuses sous kétamine : expérience de Montpellier par R. Tichit, C. Ricard

Avantages de la kétamine :

- meilleure analgésie et amnésie que la sédation consciente
- contraintes moindres qu'avec l'anesthésie générale (jeûne, déplacement, disponibilité des blocs)
- recours et programmation plus faciles mais disponibilité des anesthésistes (Dr Ricard et Dr Troncin)

### Protocole kétamine IV et MEOPA pour la réalisation des PL, myélogrammes et biopsies osseuses en onco-hématologie à Montpellier :

#### ♣ Avant le geste :

- Consultation préalable de l'enfant par l'anesthésiste s'il s'agit d'un premier geste.
- Jeun 4 h avant pour les solides et 2 h pour les liquides.
- EMLA® 1h30 avant le geste.
- Prémédication par midazolam intrarectal : 0,3 à 0,4 mg/kg (maxi 10 mg) 30 min avant ou midazolam oral : 0,5 mg/kg 1 heure avant le geste + atropine PO ou IR 30 min avant.
- Information du geste par l'onco-hématologue ou l'infirmière.
- Mise en place d'une perfusion avec robinet d'injection.
- Préparation de la kétamine : utilisation non diluée, ampoule de 50mg/5 mL soit 10 mL/mL

- Préparation du matériel nécessaire à l'onco-hématologue.
- Installation du monitoring de la saturation en oxygène et de la fréquence cardiaque.
- Vérification de l'aspiration centrale et du matériel de contrôle de la fonction respiratoire.

♣ *Pendant le geste :*

- Réalisation du geste en salle de soins infirmiers.
- Prévenir l'opérateur d'un possible mouvement ponctuel au passage de la peau par l'aiguille.
- Début de l'analgésie par MEOPA couplée aux techniques de relaxation et d'hypnose. En cas de refus du masque par l'enfant, administration de la kétamine après les techniques de relaxation et d'hypnose puis inhalation secondaire de MEOPA et/ou inhalation de MEOPA.
- Injections de la kétamine IV par bolus de 0,5 mg/kg répétées selon la longueur des gestes jusqu'à 2 mg/kg par le médecin responsable de la sédation.
- Surveillance de la saturation en oxygène et de la fréquence cardiaque.

♣ *Après le geste :*

- Réveil immédiat.
- Retour de l'enfant dans sa chambre en position allongée, sur un brancard.
- Poursuite de la surveillance de la saturation en oxygène pendant 1 heure.
- Evaluation systématique de la douleur, des réactions psycho-dysléptiques, ou des modifications du comportement.
- Reprise des liquides 30 à 60 min après le geste.
- Reprise des solides 2 heures après le geste.
- Retour à domicile 3 heures après le geste après évaluation médicale.

Actuellement plus de 720 analgésies ont été réalisées depuis janvier 2001. Un enregistrement prospectif est actif depuis mai 2005 (236 analgésies).

*Les indications de ce protocole sont :*

- Saturation par l'enfant de gestes réalisés sans problèmes particulier auparavant: 75 %
- Perte de confiance liée à un geste précédent douloureux : 15 %
- Bilan large ou initial de la maladie nécessitant plusieurs gestes : 10 %

*Résultats sur 236 enfants :*

| Gestes              | nombres | %    |
|---------------------|---------|------|
| PL seule            | 71      | 30   |
| Myélogramme seul    | 77      | 32,6 |
| Pl + Aspa           | 6       | 2,6  |
| PL + myélo          | 44      | 18,6 |
| Myélo multiples     | 22      | 9,4  |
| PBO + myélo         | 11      | 4,7  |
| PBO + myélo + autre | 5       | 2,1  |

*Les points positifs pour les enfants sont :*

- Absence de douleur même à l'aspiration lors des myélogrammes.
- Pas de mémorisation négative.
- Diminution de l'anxiété précédant le geste.
- Pas d'agitation avant et pendant le geste.
- Réalisation des gestes dans une unité connue de l'enfant.
- Sortie rapide.

- Reprise de confiance.

*Les points contraignants pour les enfants sont :*

- Nécessité d'une voie veineuse.
- Jeûne précédant le geste.
- Temps d'hospitalisation un peu plus long qu'avec une sédation consciente.

*Les points positifs pour les parents sont :*

- Diminution de l'anxiété précédant le geste.
- Plus grande facilité à rester pendant le geste.
- Réalisation des gestes dans une unité connue des parents.
- Meilleure alliance thérapeutique.
- 

*Pas de point contraignant pour les parents*

*Les points positifs pour les soignants sont :*

- Gain de temps médical et paramédical par rapport à l'AG (pas de déplacement).
- Pas d'anxiété précédant le geste.
- Réalisation du geste dans le calme, la sérénité de façon « confortable ».
- Meilleure relation avec les enfants, les parents et les autres soignants.
- Perte de l'impression d'être parfois des « bourreaux ».

*Les points contraignants pour les soignants :*

- Augmentation du temps nécessaire de soignants par rapport à la sédation consciente (mais nette amélioration avec le rodage des équipes).
- Voie veineuse, préparation de la kétamine, vérification du matériel...
- Mobilisation parfois d'une puéricultrice supplémentaire selon les gestes (une pour l'injection de kétamine et l'autre pour servir l'opérateur).
- Coordination avec l'anesthésiste qui injecte la kétamine: nécessité de prévoir le jour et l'heure du geste.

Les enfants ne gardent pas de souvenir de l'événement. 99,3% des enfants sont satisfaits : 1 enfant a présenté une psychodyslépsie et 3 ont perçu le geste « trop long ». La satisfaction des parents est de 100 %.

**Conclusion :** la kétamine est une bonne alternative à l'AG lors de la réalisation des gestes douloureux pour assurer une analgésie satisfaisante avec un bon rapport bénéfice/risque.

#### IV - Les news par P. Marec-Berard :

##### a) Congrès à venir

- 6 au 9 juin 07 => EAPC ; 10<sup>e</sup> Congrès de l'Association européenne de SP Budapest
- 14, 15 et 16 juin => 13<sup>e</sup> Congrès national de la SFAP 2007- Grenoble
- 19 octobre 2007 => 2<sup>e</sup> Journée du CNRD Maison de la chimie - Paris
- 21-24 novembre 2007 => 7<sup>e</sup> Congrès de la SFETD. CNIT PARIS - la Défense
- 7 décembre 2007 => UNESCO, 14<sup>e</sup> Congrès de la Douleur de l'enfant, "La douleur de l'enfant. Quelles réponses ?" Paris

##### b) Nouveauté formations

- La Capacité est appelée à disparaître pour devenir un DESC → Septembre
- Groupe de travail sur la mise en place d'une DIU Douleur et SP. Enfant (5 universités pour l'instant) → 2008

##### c) Publications récentes

Quelques articles récents ont attiré notre attention.

- Ketamine as an Adjuvant for Treatment of Cancer Pain in Children and adolescents.  
Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZM  
*J Pain.* 2007 Apr 13
- Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier.  
Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD.  
*Pain. Med.* 2007 Mar;8(2):189-98.
- Safety and efficacy of fentanyl administered by patient controlled analgesia in children with cancer pain.  
Ruggiero A, Barone G, Liotti L, Chiaretti A, Lazzareschi I, Riccardi R.  
*Support Care Cancer.* 2007 May;15(5):569-73
- « The role of developmental factors in predicting young children's use of a self-report scale for pain »  
Elizabeth A. Stanford<sup>a,b</sup>, Christine T. Chambers<sup>b,c</sup>, Kenneth D. Craig<sup>a</sup>  
*Pain* 120 (2006) 16-23

A noter par ailleurs la publication de :

- Multicenter randomized trial of chewing-gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy.  
Gandemer V, Ledele MC, Dollfus C, Auvrignon A, Bommann-Maller N, Duval M, Delumley L, Hartmann O, Mechinaud F, Sirvent N, Orbach D, Doireau V, Boutaud P, Dalle J, Reguerre Y, Pautard B, Aubier MF, Schneider P, Suc A, Couillaut G, Schmitt C.  
Pain task force of SFCE  
*J. Pediatr Hematol Oncol.* 2007.Feb; 29 (2):86

A paraître prochainement :

- « Les douleurs liées au cancer chez l'enfant » D Orbach, C Schmitt, O Sakiroglu, P Boutard revue *Douleurs* numéro d'avril 2007

##### d) Nouveautés thérapeutiques :

###### ▲ **Biatain-Ibu®** pansement qui combine :

- Qualités d'absorption des exsudats et de maintien d'un environnement propice à la cicatrisation
- Diffusion continue d'Ibuprofene dans la plaie en continu (7 jours)
- Laboratoire Coloplast
- Indications : plaies exsudatives, escarres, les brûlures du second degré peu étendues, plaies postopératoires et dermabrasions

- Remboursés par la sécurité sociale dans le traitement des escarres et ulcères.
- ♣ **Durogésic®** 12 µg/heure (2,1 mg/5,25 cm<sup>2</sup>),
  - Date de l'AMM : 17/11/2005
  - Traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

e) Protocole en cours :

- ♣ **MK3** => l'étude est terminée, les résultats ne sont malheureusement pas disponibles pour l'instant pour des raisons de traitement statistique. Les résultats seront communiqués lors de la prochaine session SFCE douleur au mois de novembre.
- ♣ Concernant l'**étude coussin** => l'étude est fermée, l'analyse est faite et les résultats seront communiqués par le Dr Marec Berard lors de cette journée.
- ♣ Concernant le protocole **Xylocaïne®** et douleur viscérale => Martine Gabolde est absente ce jour et nous n'avons toujours pas de nouvelle de l'état des ouvertures des centres.
- ♣ Concernant le protocole **Koala** => Daniel Orbach a rédigé le draft de cet essai et nous présentera les grandes lignes lors de cette session.
- ♣ Nouvelles des projets en cours :
  - Le groupe de travail **douleur et GVH** mené par A. Suarez n'a pour l'instant pas beaucoup avancé, Alcira n'est pas là ce jour pour nous en parler.
  - Groupe de travail **DN4 pédiatrique** => P. Rachieru nous présente ce jour une proposition d'échelle. Un groupe de travail devra se constituer afin d'avancer dans ce projet.
  - Concernant le projet **Biphosphonate**, L. Mansuy est absent ce jour et pour l'instant les choses n'ont pas avancé mais le projet est toujours d'actualité.

**V - Digest des congrès douleurs (D. Orbach): Cf. diaporama**

Daniel Orbach nous présente les grands messages des 3 derniers congrès concernant la douleur de l'enfant :

- 13<sup>e</sup> journée d'UNESCO du 08/12/2006
- Congrès de la SFETD de Nantes novembre 2006
- 7<sup>e</sup> Congrès national du GRASSPHO de mars 2007

Les principaux articles relevés par Daniel sont détaillés dans le diaporama joint disponible sur le site de la SFCE ou sur le site Padiadol.



## VI - Un conte pour parler de la mort aux enfants : A. Auvrignon

Anne AUVRIGNON aborde la question « **peut-on parler avec un enfant malade de sa mort ?** ». Elle fait une revue très exhaustive de la littérature enfantine existant actuellement en France qui aborde le sujet de la mort. Une liste d'ouvrages qu'elle a lus et analysés est présentée et critiquée.

- « Vera veut la vérité » de Léa et Huston
- « Raide mort » de Babette Cole
- « Tu me manques » de Paul Verrept
- « Pochée » de Florence Seyvos
- « Puis après on sera mort »
- « Quelqu'un que tu aimes est mort » de Agnès Auschitzka
- « Au revoir Blaireau » de Suzanne Varley
- « La découverte de petit-bons » de Max Velthuijs
- « Si on parlait de la mort » de Catherine Dolto
- « La grande nuit d'Anne Sophie » de Pierre Corahe
- « L'étoile de Léa » de Claude Dubois et Patrick Gilson
- « Tu seras avec nous Calinou » de Micheline Motte et Frédéric Mansot
- « La copine de Lilie à une maladie grave » de Dominique Mars
- « La visite de petite mort » de Kitty Crowther
- « Boule de rêve » de Lise Thouin
- « La vie et la mort » collection les gouters philo

Par la suite Anne évoque la question de l'abord de la mort avec un enfant malade. Elle rappelle que les décès d'enfants malades représentent 3 500 décès par an en période néonatale, 2 000 décès par an par accidents ou suicides, 500 décès par an pour les cancers et les leucémies, 250 décès par an pour maladie neurodégénérative, 180 décès par an pour malformation congénitale, 130 décès par an pour anomalie cardiaque et 70 décès par an pour maladie respiratoire.

La question est : « **jusqu'où peut on aller dans l'information ?** ». Anne cite l'article de Kreicbergs de 2004 qui fait état d'une étude réalisée chez les parents de 368 enfants décédés de cancer en Scandinavie. 561 parents ont été interrogés à distance du décès de l'enfant. *Réf. : Talking about death with children who have severe malignant disease. Kreicbergs U & coll. N Engl J Med 2004.*

Ensuite, Anne évoque l'histoire du compte « Falikou » écrit en 2003 par la maman d'un enfant en phase terminale atteint d'une leucémie lymphoblastique avec pour objectif de ne pas laisser son fils seul face à ses questions et ses doutes, de ne pas lui mentir sans le brusquer. Par un texte métaphorique, l'identification est possible. Cette maman a écrit un texte sans connotation religieuse abordant la mort, sans citer les mots tels que « mort », « décès » mais en abordant les notions de « sentier », « départ », « quitter », « absent ». Ce livre a fait l'objet d'une évaluation dans le service. Grâce à l'aide financière de plusieurs associations, il a pu être publié aux Editions le « Buveur d'encre ». Il est actuellement largement diffusé et l'expérience de ceux qui l'utilisent montre qu'il peut favoriser la parole sans rien imposer. Ce livre est un outil pour initier un dialogue. Anne Auvignon signale que des exemplaires peuvent être adressés à tous les services de pédiatrie (Dr Anne Auvignon Service d'hématologie-oncologie Hôpital d'enfants Armand Trousseau Paris).

## VII - DN4

Pétronela Rachieru nous présente l'état d'avancement du projet de mise au point d'une échelle DN4 (aide au diagnostic d'une douleur neuropathique) adaptée à l'enfant. Elle nous montre les images qui ont été dessinées par un cabinet de professionnels et recueille les commentaires de chacun afin d'améliorer les dessins.

Le projet serait d'en faire un outil soignant plastifié qui pourrait être montré aux enfants par le personnel soignant. Actuellement le coût de la réalisation de ces illustrations est de 750 €. La propriété intellectuelle appartiendrait à la SFCE douleur. Des financements sont à trouver.

L'étape suivante serait la validation de DN4 chez l'enfant par une étude clinique en collaboration avec éventuellement l'étude adulte mise en place actuellement par le Dr Bruxelles. Un groupe de travail est à constituer pour avancer dans le projet.

## VIII - Etude Koala

Daniel ORBACH nous présente l'état d'avancement du protocole **KOALA : étude d'efficacité et de tolérance kératinocyte GROWTH (KGF) en pédiatrie.**

Daniel nous présente le synopsis de cette étude.

### SYNOPSIS

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>PROMOTEUR</b>                 | Institut Curie   |
| <b>INVESTIGATEUR PRINCIPAL</b>   | Dr Daniel Orbach, Institut Curie   |
| <b>TITRE</b>                     | Etude Koala : Etude d'efficacité et de tolérance du Kératinocyte Growth Factor (KGF) en pédiatrie  |
| <b>PATHOLOGIE</b>                | Tout patient devant recevoir une chimiothérapie à risque élevé de mucite associée ou non à une radiothérapie   |
| <b>OBJECTIFS</b>                 | <p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Diminution de l'incidence des mucites grade OMS III/IV après chimiothérapie, par l'administration de la palifermine-Képivotance®</li></ul> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluation de la tolérance globale de la Palifermine en pédiatrie,</li><li>- Evaluation de l'effet indirect du KGF sur : l'incidence des aplasies fébriles, des infections systémiques, le nombre de transfusions globulaires ou plaquettaires, l'incidence globale (tous grades) des mucites, la consommation de morphinique, les troubles digestifs associés, la nécessité d'une nutrition parentérale.</li><li>- Etude d'un éventuel effet bénéfique additif sur la prévention des mucites lors d'une 2<sup>e</sup> cure,</li><li>- Etude d'un éventuel effet d'épuisement de l'efficacité de celui-ci lors d'une 2<sup>e</sup> cure.</li><li>- Etude médico-économique</li></ul> |
| <b>METHODOLOGIE</b>              | Etude d'efficacité (phase III) multicentrique nationale, randomisée, avec bénéfice individuel direct, en double aveugle, comparative contre placebo  |
| <b>CRITERES D'INCLUSION</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>- Enfants ≥ 2 ans, et ≤ 18 ans,</li><li>- Patient devant recevoir une association de chimiothérapie à « risque élevé de mucite » grade OMS III/IV associée ou non à une radiothérapie</li><li>- Quelle que soit la pathologie pour laquelle cette chimiothérapie est prescrite, en dehors des pathologies ci-dessous</li><li>- En l'absence de critère de non-inclusion</li><li>- Consentement éclairé signé par les parents/tuteur et éventuellement le patient</li></ul>   |
| <b>CRITERES DE NON-INCLUSION</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Atteinte des glandes salivaires ou du pancréas (lipase ou amylase &gt; x 2 fois la normale)</li><li>- Antécédent personnel de mélanome, carcinome basocellulaire</li><li>- Porteur d'un carcinome indifférencié de nasopharynx ou de toute autre tumeur maligne ayant un contingent d'origine épithéliale : « carcinome », synoviosarcome biphasique, une tumeur rhabdoïde ou une tumeur desmoplastique à petites cellules</li><li>- Antécédent de kératite sévère (&gt; grade II) ; présence d'une kératite</li><li>- Grossesse en cours</li><li>- Patients devant recevoir une chimiothérapie dont le risque attendu de mucite est intermédiaire, faible ou nul</li><li>- Présence d'une mucite résiduelle (&gt; grade 0) d'origine médicamenteuse ou infectieuse</li><li>- Toxicités rénale, cardiaque, neurologique, digestive, infectieuses ou hépatique ≥ grade II du NCI-CTC 0.3.</li></ul>                                 |

|  |  |
|--|--|
| <b>DESCRIPTION SUCCINCTE DES TRAITEMENTS</b> | <p>Palifermine :</p> <p>Selon le bras de randomisation, le patient recevra de J-3 à J -1 de la cure, une injection quotidienne soit de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bras 1 : Placebo de type Eau Pour Préparation Injectable</li> <li>- Bras 2 : Palifermine à la dose de 60 µg/kg/injection</li> </ul> <p>J0 est défini comme le 1<sup>er</sup> jour d'administration du traitement oncologique (chimiothérapie ou radiothérapie).</p> <p>En cas de cures de chimiothérapie à haut risque de mucite se répétant, le produit sera administré dans les mêmes conditions pour un total de 2 cures, si la tolérance lors de la 1<sup>ière</sup> cure a été bonne.</p>   |
| <b>CRITERES D'EVALUATION</b>                 | <p><b>Principal :</b> Comparaison entre les 2 bras de l'incidence des mucites OMS grade III/IV après la 1<sup>re</sup> cure</p> <p><b>Secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolérance globale de la Palifermine, notamment muqueuse, cutanée, salivaire ou pancréatique</li> <li>- Comparaison entre les 2 bras : <ul style="list-style-type: none"> <li>- De la consommation de morphinique : dose totale et durée</li> <li>- Des douleurs ressenties</li> <li>- De la durée de la mucite OMS grade III/IV</li> <li>- De l'incidence globale des mucites (grade I à IV)</li> <li>- De l'incidence et durée d'une nutrition parentérale</li> <li>- Du nombre de transfusions de concentrés plaquettaires ou globulaires.</li> <li>- De l'incidence des aplasies fébriles</li> <li>- Des infections systémiques sévères (NCI : grade III/IV)</li> <li>- Des troubles digestifs sévères (NCI : grade III/IV)</li> <li>- De la durée d'hospitalisation globale</li> <li>- De la qualité de vie</li> </ul> </li> <li>- Comparaison de ces différents paramètres entre la 1<sup>re</sup> et la 2<sup>nde</sup> cure</li> <li>- Etude médico-économique comparative entre les 2 bras</li> </ul> |
| <b>NOMBRE DE PATIENTS ATTENDUS</b>           | 106 patients dont 53 dans le groupe placebo et 53 par dose de KGF si l'on considère que l'objectif est de diminuer de 30% l'incidence des mucites grade III/IV   |
| <b>NOMBRE DE CENTRES ESTIMES</b>             | 32 centres en France   |
| <b>DUREE DE L'ETUDE</b>                      | 3 à 4 ans  |
| <b>ANALYSE STATISTIQUE</b>                   | En intention de traiter  |

D'un point de vue échancier, une demande de financement a été faite en avril 2007 au groupe CNP assurance (74 000 €) et une demande de PHRC est en cours (150 000 €).

Une étude médico-économique est actuellement en cours.

La validation SFCE devrait être demandée courant 2007.

Le protocole devrait passer au bureau du CERC en mai 2007.

Il devrait être validé par l'AFSSAPS et le CPP début 2008 et le début des inclusions pourrait avoir lieu mi 2008.

## **IX - Résultats de l'étude Coussin** (P. Marec-Berard)

P. Marec-Berard rapporte les résultats d'une étude bicentrique (2 centres d'hémato-oncologie) randomisée ouverte comportant deux groupes, PL avec ou sans coussin (124 enfants pendant 24 mois). Les enfants inclus sont âgés de 2 à 18 ans, devant subir une PL (première PL ou pas) et n'ayant jamais eu de PL avec coussin avant.

**Objectif principal** : évaluer l'apport du coussin de positionnement sur la qualité technique de la PL.

**Objectif secondaire** : évaluer l'apport du coussin sur la satisfaction de l'enfant, de l'équipe soignante et des parents.

**Critère d'évaluation principal** : qualité technique du geste, succès / échec dans chaque groupe, le succès étant défini comme une PL aboutissant à la première tentative au résultat escompté (prélèvement et/ou traitement), et non hémorragique ( $GR > 50/mm^3$ ).

**Critères secondaires** : douleur ressentie par l'enfant évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) et échelle des visages modifiée. Douleur de l'enfant perçue par les parents pendant le geste (EVA). Satisfaction de l'enfant (de 1 à 100 %) et des parents selon une échelle existante (*Perception of Procedures questionnaire*, Kazak, 1996). Satisfaction des soignants (de 1 à 100%). Coopération de l'enfant évaluée par une échelle de coopération (« Echelle de Le Baron »). Nombre de personnes nécessaires pour maintenir l'enfant. Durée du geste. Incidence. Symptômes et durée du syndrome post-PL.

**Analyse statistique** effectuée par le service de biostatistiques des hospices civils de Lyon.

**Résultats** : le taux de succès est meilleur dans le groupe coussin, mais non significatif sur l'ensemble de la population. Les effectifs sont probablement un peu faibles par rapport aux hypothèses statistiques formulées. Toutefois on note :

- Moins de syndromes post-PL, moins de douleur chez l'enfant, plus de satisfaction (mais non significatif)
- Soignants : pas de différence entre les groupes.

### 1 - Analyse chez les plus de 6 ans

- **Le coussin apporte un bénéfice significatif sur la qualité technique du geste ( $p=0,031$ )**

2 - Pour les petits : Il est probable que chez le petit enfant, le coussin n'apporte aucun bénéfice. Une des raisons est peut-être liée au fait que la taille du plus petit coussin n'est pas adaptée à des petits « gabarits ».

Ces résultats seront présentés lors de la journée de l'UNESCO 2007 et font l'objet d'une soumission pour publication dans une revue internationale.

Le coussin n'est actuellement toujours pas commercialisé pour des problèmes techniques de production industrielle mais devrait l'être très prochainement.

## X - Cas cliniques par G. Thouvenin et D. Orbach

L'équipe de l'institut Curie présente 2 cas cliniques de prise en charge douleur en oncologie pédiatrique :

- le 1<sup>er</sup> étant une douleur neuropathique rebelle aux traitements classiques, l'utilisation secondaire de Trileptal® a montré une meilleure efficacité. G. Thouvenin souligne l'intérêt de cette molécule en termes d'effet secondaire et interaction médicamenteuse. Il rapporte les résultats d'une étude multicentrique de phase III *versus* placebo randomisée contrôlée (Dogra *et al. European Journal Of Pain*, 2005) et fait une revue de la littérature de l'utilisation de la molécule en pédiatrie pour lequel il y a très peu de publications.
- Le 2<sup>e</sup> cas clinique est celui d'un cas de douleur en phase palliative qui illustre l'escalade thérapeutique que l'on observe souvent dans ce contexte avec l'addition de nombreux médicaments antalgiques et des situations d'impasses liées à la surmédicalisation, ce qui entraîne probablement une atteinte de la qualité de vie. La discussion porte sur les alternatives qui auraient pu être envisagées dans ce cas précis.

**XI - Prochaine réunion :**

**→ Le 16/ 11/07 à la Fédération - Rue Tolbiac**

Sujets à programmer :

- Résultats de MKIII
- Usage sous-cutané des antalgiques (D. Orbach et A. Suc)
- Résumé des congrès de SP (Oya)
- Sérotonine et douleur (CS demande à G Mick)
- Langage, analogie et douleur ( ??)
- Carnet douleur (Oya)
- TENS