



**HAL**  
open science

# La kétamine dans les douleurs réfractaires en oncologie pédiatrique : étude prospective observationnelle

Magali Courade

► **To cite this version:**

Magali Courade. La kétamine dans les douleurs réfractaires en oncologie pédiatrique : étude prospective observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01202115

**HAL Id: dumas-01202115**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01202115>**

Submitted on 18 Sep 2015

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

**La Kétamine Dans Les Douleurs Réfractaires En  
Oncologie Pédiatrique : Etude Prospective  
Observationnelle**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

**Melle Magali COURADE**

Née le 11 Décembre 1985 à La Tronche (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

Le : 17 Avril 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Dominique PLANTAZ

Membres

Mme le Professeur Mireille MOUSSEAU

M. le Professeur Thierry DEBILLON

Mme le Professeur Guillemette LAVAL

Mme le Dr Anne PAGNIER

Directeur de thèse : Mme le Dr Perrine MAREC BERARD

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET****Année 2014-2015****ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie

PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation

Mise à jour le 14 novembre 2014

PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémo - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

## **Remerciements**

A Monsieur le Professeur Plantaz

Vous me faites l'honneur de présider mon jury, veuillez trouver l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Debillon

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail, je vous remercie pour vos conseils pour vos conseils et votre soutien dans mes projets tout au long de mon internat.

A Mme le professeur Mousseau.

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Soyez assurée de toute ma gratitude.

A Mme le professeur Laval.

Vous avez accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre accueil, votre disponibilité au sein de votre unité de soins et votre accompagnement dans la redécouverte de la médecine adulte et de ces mystères.

A Madame le Docteur Perrine Marec-Bérard

Tu as accepté de diriger ce travail. Merci pour ton soutien, ta patience, ta disponibilité. Tu as su me guider tout au long de ce travail malgré le stress et les moments de doute. Merci pour ton implication et la confiance que tu m'as accordé pour mener à bien ce projet.

A Madame le Docteur Anne Pagnier

Pour avoir accepté de juger ce travail. Première rencontre de mon internat, et parmi les plus inspirantes. Merci pour ta motivation tout au long de ce projet.

A Amandine, merci pour ton temps, tes conseils et ta bonne humeur (et tes selfies remonte moral !). Sans toi et tes connaissances statistiques, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Travailler à tes côtés a été un grand plaisir.

A Anne-Sophie pour ton aide et ta réactivité ! Grâce à toi j'ai pu mener ce travail entre Lyon et Grenoble.

Aux médecins de le SFCE Douleur pour leur engagement dans la réalisation de ce travail, tout au long de ces longs mois.

Aux médecins et équipes d'oncologie pédiatrique, de Grenoble et Lyon qui ont éveillé en moi l'envie de faire ce métier merveilleux.

Aux médecins de la Pédiatrie Prestige, de la réanimation pédiatrique et néonatale pour tous ces moments de compagnonnage. Merci à Amélie pour ta gentillesse et ta patience, apprendre à tes côtés a été une chance. A Fabrice pour ton humour Ch'ti et ces grands moments !

A l'ensemble des équipes paramédicales que j'ai croisé et avec qui j'ai eu la chance de travailler pendant ces 4 années.

A l'équipe de soins palliatifs de l'hôpital de Grenoble. Merci à vous pour votre accueil chaleureux, pour m'avoir guidé et accompagnée dans la redécouverte du patient adulte et de son univers. J'ai appris énormément auprès de vous.

Merci à Michaela Fabre, pour ta gentillesse, ta bienveillance, ton humanité en toute situation et bien sur tes connaissances et ton envie de les transmettre. Grâce à toi j'ai appris « à respirer par le ventre » !

Merci à Mathilde, pour ta douceur et notre complicité. Peut-être qu'un jour notre petit projet prendra forme...

A Claire Jannel, Eglantine Hullo, le Dr Epinard, les meilleures cheffes, amies, inspiration et modèles. Tout un internat avec simplicité, complicité et fous rires !

A mes co internes. A Mumu bien sûr pour ces années à se suivre et ces longues heures à râler ! A Cruello, Alexa, KloKlo, Laureline, Marie de Paris, Cécile, Johanna, Julien, Stéphane, Clotilde, Charlotte.....

A mes amis de promo. Plus qu'un groupe de copains, une vraie famille. Dix ans après rien n'a changé sauf quelques rides au coin des yeux. Merci pour votre soutien, votre présence, votre humour si fin, tous ces moments partagés, tous ces lendemains difficiles, tous ces souvenirs passés et à venir. Merci pour tout et à tous, Lisou, Claire, Larry, Nadège, Marionette, Marinette, Mimi, Willou, Béber, Eli, Kanché, Dav, Cyril ma C, Amel, Marco, mon Yanou, Maya, Fabi, Juju, Pedro, Baptiste, Rabot.....

A mes anciennes coloc et grandes amies, Carole, Didine, Cams ;) . A tous ces souvenirs, au début de l'indépendance, au rosé, aux soirées étudiantes, à leurs instants lumineux et à ceux qui l'étaient moins... A nos marathons urgences du dimanche soir, nos soirées canap/Izmir, et nos nuits de révisions.....Que des belles années.

A mes amies d'enfance, toujours aussi fidèles et présentes, Booikette, Sarah, Charlotte. Parfois loin géographiquement mais finalement pas si loin que ça !

A ma (future) belle-famille : Caroline, Bruno, Ma Pierre, Jacques, Moumou, Aline, Bertrand, Margaux. Toujours encourageante, motivante et rassurante.

A mes grands-parents, oncle, tante, cousins, cousine. Merci pour votre présence et votre soutien.

A mes trois frères, Nico, Oliv et Tom. Frères, meilleurs amis, confidents. Vous êtes la prunelle de mes yeux.

A ma moumoune et mon Jm. Merci pour votre amour débordant, votre présence, votre patience. Vous m'avez toujours soutenue et aidée au mieux dans la réalisation de mes envies et aspirations. Vous êtes là, encore et toujours.

A mon chéri, mon Clem. Ma moitié, solide pour deux quand mes épaules n'étaient pas assez larges. Rien n'aurait été possible sans toi. L'année 2015 sera bien remplie et le début d'une nouvelle aventure. Merci à toi pour tout, pour tout ça et pour tout ce qui n'appartient qu'à nous...

## Table des matières

Abréviations .....	12
PARTIE 1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	13
1. physiopathologie de la douleur.....	13
1.1 Définition.....	13
1.2 Physiologie de la douleur .....	14
1.3 La douleur cancéreuse .....	21
2. Le contexte .....	22
2.1 Evaluation de la douleur chez l'enfant.....	22
2.2 La kétamine .....	24
2.3 Données chez l'adulte .....	25
2.4 En pédiatrie .....	26
2.5 Les objectifs de notre travail.....	28
3. Références bibliographiques.....	30
PARTIE 2 : CONCEPTION D'UNE ETUDE CLINIQUE EN SANTE .....	34
1. Qu'est-ce que la recherche clinique ?.....	34
1.1 Définition.....	34
1.2 La législation française .....	35
1.3 Les démarches administratives pour une étude non interventionnelle portant sur l'étude de données.....	37
2. Les étapes de l'élaboration de notre protocole de recherche.....	39
2.1 Contacts référents.....	39
2.2 Contact avec une unité de recherche clinique.....	40
2.3 Rédaction du protocole ( <i>Annexe 4</i> ).....	41
2.4 Demandes d'autorisations .....	42
2.5 Début et Suivi .....	43
3. En conclusion.....	43
4. Références bibliographiques.....	45
PARTIE 3 : LES RESULTATS DE L'ETUDE .....	46
PARTIE 4 : CONCLUSION.....	71
PARTIE 5 : ANNEXES .....	73
Annexe 1 : Echelle Visuelle Analogique.....	73
Annexe 2 : Echelle de 6 Visages ; <i>Facial Pain Scale</i> .....	74
Annexe 3 : Grille HEDEN.....	75

Annexe 4 : Le protocole de Recherche.....	76
Annexe 5: Le Questionnaire standardisé .....	91
Annexe 6 : Les centres participants .....	93
Annexe 7: Les notes d'information .....	94
Annexe 8: Feuille de consentement écrit (facultatif).....	97
Annexe 9 : Déclaration CCTIRS .....	98
Annexe 10 : Déclaration CNIL.....	102
PARTIE 6 : SERMENT D'HIPPOCRATE.....	108



47<sup>th</sup> Congress of the  
International Society  
of Paediatric Oncology

October 8 -11, 2015  
**Cape Town**, South Africa

## Abstract Submission SIOP 2015

Abstract number  
SIOP5-0477

Abstract title  
EFFICACY AND SAFETY OF LOW DOSE KETAMINE AS ADJUVANT TREATMENT FOR REFRACTORY PAIN IN CHILDREN WITH CANCER: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

### Background/Objectives

Pain control is a challenge in children with cancer. Consequences of disease progression, central sensitization and painkillers side effects like opioids induced hyperalgesia can lead to intractable pain despite well conducted treatments. Ketamine, a N Methyl D Aspartate receptor antagonist, has shown to be efficient in relieving cancer pain in adult population. Literature regarding children is scarce.

### Design/Methods

This prospective multicentric observational study (approved by French regulatory CCTRIS and CNIL) aims to assess efficacy, safety and opioid-sparing effect of low doses of ketamine added to opioid analgesics to improve refractory cancer pain in children.

### Results

Thirty-eight patients (median age 15y.) from 10 French pediatric oncology centers were registered during a 11 months period. All received Ketamine either intravenously (37) or orally (1) as adjuvant treatment for refractory pain. The mean pain score for the overall population has significantly decrease from Day 1 (Mean VAS = 6.7 (2.8)) to Day 3 (Mean VAS = 4.3 (3.2)) ( $p < 0.001$ ). VAS scores were reduced by at least two points in 19 (56%) patients 48h after initiation of ketamine. Nine patients experienced poor tolerance (at least 2 side effects), all with infusion rates lower than 0,05 mg/kg/h. None had limiting toxicities. Concomitant prescription of benzodiazepine has not shown efficiency in controlling side effects. Opioid-sparing effect was highlighted in four patients. 54% of the prescribers and 47% of the patients found ketamine addition "very helpful" even when they did not experienced improvement of pain scores.

### Conclusion

The adjunction of low doses of ketamine to opioids analgesics in children suffering from refractory cancer pain allowed reducing intensity of pain in half of our population study. However we can't conclude to an efficacy using the statistical design beforehand established. Nevertheless, Ketamine may be an interesting and safe option for improving treatment of refractory pain in children with cancer.

## **Abréviations**

**AFSSAPS:** Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produit de Santé

**AISP:** Association for Pain Study

**AMM:** Autorisation de Mise sur le Marché

**Bzp :** Benzodiazépine

**CCTIRS:** Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

**CNIL:** Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**CPP:** Comité de Protection des Personnes

**DEGR:** Echelle de Douleur de l'Enfant de Gustave Roussy

**EN:** Echelle Numérique

**EVA:** Echelle Visuelle Analogique

**HAS:** Haute Autorité de Santé

**HEDEN:** HétéroEvaluation de la Douleur chez l'Enfant

**IHOP:** Institut d'Hématologie et Oncologie médicale

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**SFCE :** Société Française d'Oncologie Pédiatrique

**TENS:** NeuroStimulation Electrique Transcutanée

# **PARTIE 1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE**

## **1. physiopathologie de la douleur**

### 1.1 Définition

L'International Association for Pain Study, (IASP), validé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définie en 1994 la douleur comme : "*une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes*". C'est donc une expérience personnelle qui se caractérise par son ressenti désagréable. Cette sensation multidimensionnelle est définie selon quatre grandes composantes (1).

- La composante sensori-discriminative correspondant à l'analyse de la localisation du stimulus et du type de stimulation douloureuse. *C'est ce que le patient sent.*
- La composante affective représentant le ressenti du patient face à cette stimulation. *C'est ce que le patient ressent.*
- La composante cognitive correspondant à la signification donnée à cette douleur et l'interprétation que le patient en fait. *C'est ce que la douleur représente pour le patient.*
- La composante comportementale correspondant à l'ensemble des manifestations physiques et verbales présentées par le patient en réponse à cette douleur. *C'est ce que le patient montre de sa douleur.*

La complexité de ces mécanismes explique la difficulté de prise en charge de certaines douleurs.

Il existe schématiquement deux types de douleur, pouvant être intimement liés.

La douleur par excès de nociception ou nociceptive ou inflammatoire correspond à un excès de stimulation des récepteurs à la douleur en périphérie par une action directe (lésion tissulaire, ostéo articulaire, inflammation...) et indirecte par l'intermédiaire de substances algogènes (« soupe inflammatoire ») libérées suite à la lésion tissulaire.

Les douleurs dites neuropathiques surviennent lors d'une lésion du système nerveux, compromettant alors son bon fonctionnement, soit en périphérie (lésion d'un nerf) soit au niveau central (médullaire et/ou cérébral). Apparaissent alors des anomalies dans la transmission des signaux de la douleur pouvant entraîner des sensations désagréables même en l'absence de stimuli.

Ces deux types de douleur peuvent cohabiter et il est important de savoir les repérer.

## 1.2 Physiologie de la douleur

Les nocicepteurs sont des petites structures à l'extrémité des fibres sensibles. Ce sont des récepteurs dont l'activation peut se faire via divers stimuli, thermiques, électriques, mécaniques...

L'intégration du stimulus se fait au niveau du nocicepteur avec la transduction c'est-à-dire la transformation du stimulus en signal électrique, l'influx nerveux.

Le message remonte jusqu'au niveau médullaire via les fibres sensibles ou neurones afférents. Plusieurs types existent :

- Les fibres amyéliniques C : De petit diamètre (0,3- 1,5  $\mu\text{m}$ ) conduisent le message de manière très lente et sont responsables de la transmission de la douleur diffuse, mal localisée. Elles sont particulièrement sensibles aux stimulations de type thermique (brûlure)

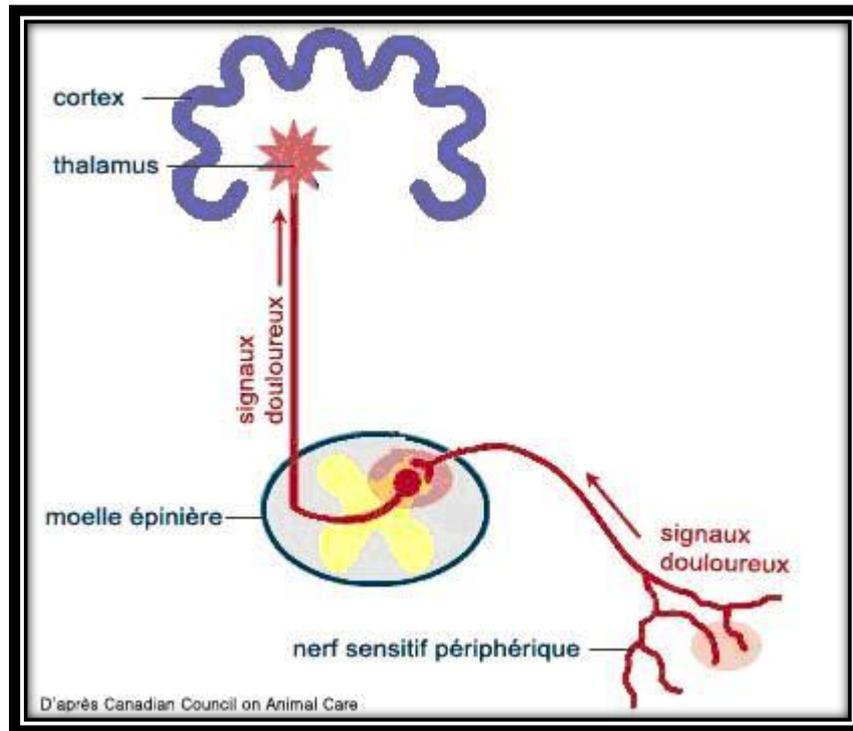
- Les fibres A  $\delta$  faiblement myélinisées. De diamètre intermédiaire (1- 5  $\mu\text{m}$ ) elles sont responsables de la transmission de la douleur précise, bien localisée de type épicrotique. Elles sont particulièrement sensibles aux sensations mécaniques de type piquûre. La vitesse de transmission est lente mais néanmoins plus rapide que celle des fibres C et permet le reflexe protecteur de retrait.
- Les fibres A  $\beta$ , de gros calibre (5-15  $\mu\text{m}$ ), myélinisées, transmettent la sensation tactile grossière « proprioceptive » de manière rapide et ne sont pas responsables de la transmission du signal douloureux. Ces fibres sont impliquées dans les phénomènes de modulation centrale type « gate control » (cf infra)

L'information nociceptive est transportée par le système dit *extra-lemniscal*.

Les fibres sensibles font relai au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière avec les faisceaux ascendants (néo-spino-thalamique et paléo-spino-thalamique). L'information monte alors jusqu'aux structures cérébrales où elle sera intégrée au sein des zones impliquées dans le décodage de l'information douloureuse (tronc cérébral, thalamus, hypothalamus, cortex cérébral). Le message douloureux va être intégré dans différentes zones corticales responsables de l'analyse de la localisation et de l'intensité de la douleur et de la comparaison avec les expériences passées. C'est différentes structures forment ce que l'on appelle schématiquement la « matrice douleur ».

A partir de là rentre en jeu l'aspect émotionnel de la douleur.

Il résultera de cette intégration les réponses physiologiques et comportementales de l'individu.



*Figure 1 : transmission du signal douloureux*

La transmission de l'influx nerveux se fait à ces différents niveaux par l'intermédiaire de médiateurs.

Au niveau périphérique, les nocicepteurs sont activés de deux manières distinctes :

- de manière directe via les stimulations thermiques et mécaniques
- de manière indirecte : les lésions de tissus, d'origine traumatique ou inflammatoire, provoquent la libération de substances chimiques excitatrices. Ces substances « algogènes » ou « soupe inflammatoire » (ions  $H^+$ , bradykinines, substance P, prostaglandines, potassium...) activent les fibres sensibles et entretiennent l'inflammation.

A l'étage médullaire et supra médullaire la transmission du message se fait de manière identique par le biais de neurotransmetteurs. La substance P et le glutamate jouent un rôle important.

Tout au long du trajet de l'information douloureuse, il existe plusieurs niveaux de régulation et de modulation du message douloureux avec la mise en jeu possible de système de lutte ou d'intensification des phénomènes douloureux.

#### Les contrôles inhibiteurs :

- Au niveau périphérique les endomorphines permettent de diminuer la sécrétion de substances excitatrices
- Au niveau du relai médullaire une première modulation centrale a lieu. La stimulation des fibres du tact grossier et de la proprioception (A  $\alpha$  et  $\beta$ ) a un effet négatif sur la transmission du message douloureux. C'est la théorie du *Gate Control*. L'une des applications clinique est la NeuroStimulation Electrique Transcutanée (TENS).
- Au niveau des centres supérieurs :
  - la réception d'un message nociceptif au niveau du tronc cérébral stimule les neurones de la voie sérotoninergique qui descendent en direction de la moelle. Ce sont *les voies descendantes inhibitrices*. Leur mise en jeu permet de diminuer l'intensité du signal douloureux en libérant des substances opioïdes endogènes inhibant la transmission du signal au niveau de la corne dorsale de la moelle.
  - L'activation des voies ascendantes par un stimulus nociceptif entraîne en retour un message descendant en direction spinale permettant de diminuer l'activité des neurones nociceptifs qui ne sont pas concernés par le stimulus initial. Cela permet

« d'éteindre » les signaux douloureux entourant la stimulation initiale et d'« augmenter le contraste » autour de la sensation douloureuse. On parle de *contrôle inhibiteur diffus*.

#### Les systèmes activateurs :

- Les mécanismes d'hyperalgésie . La lésion d'un tissu entraîne la libération de substances pro inflammatoires entraînant une baisse du seuil d'activation des nocicepteurs et une réponse augmentée pour un stimulus douloureux donné. C'est le phénomène d'*hyperalgésie primaire*.

Cette « soupe inflammatoire » entraîne une sensibilisation des nocicepteurs des tissus environnants ce qui entraîne la persistance de la douleur alors que le stimulus initial a disparu. *C'est l'hyperalgésie secondaire*.

L'activation des fibres sensibles entraîne la propagation d'influx nerveux vers les tissus sains adjacents (reflexe d'axone) entraînant la libération de neuropeptides algogènes (substance P). *C'est l'inflammation neurogène*.

Tous ces mécanismes sont responsables de la *sensibilisation périphérique*.

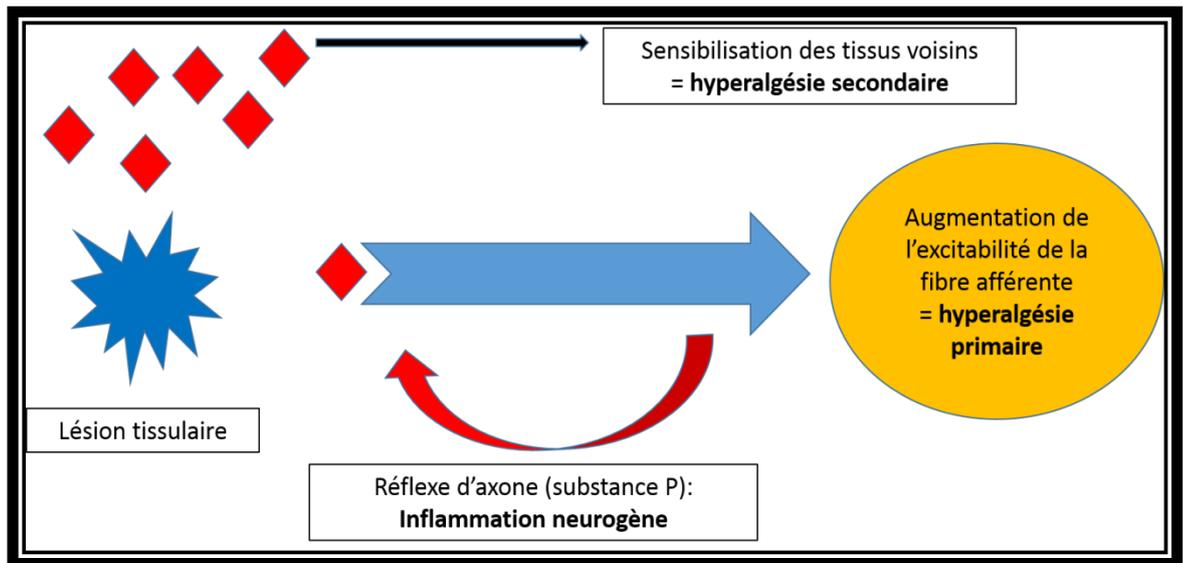


Figure 2 : la sensibilisation périphérique

- La sensibilisation centrale. *Le phénomène de sensibilisation centrale* correspond à une augmentation de la sensibilité des neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle. Le récepteur NMDA (N Methyl D Aspartate) est un récepteur au glutamate activé lors de stimulations nociceptives répétées et prolongées. Il est situé au niveau post synaptique du relai médullaire. Via la mise en route de voies de signalisation calcium-dépendante, l'activation de ces récepteurs entraîne une hyperexcitabilité neuronale et facilite la transmission des messages douloureux (2,3).

### L'hyperalgésie induite par les opioïdes

Le traitement morphinique est la pierre angulaire de la prise en charge de la douleur prolongée et chronique. Leur administration peut conduire par elle-même à l'apparition de phénomènes de tolérance (diminution des effets antalgiques pour une même dose) et d'hyperalgésie (4,5). L'action antalgique des morphiniques se fait via l'activation des

récepteurs *mu* ( $\mu$ ) *kappa* et *delta* qui vont à leur tour activer les systèmes inhibiteurs du système nerveux central et permettre une modulation de la douleur.

Or par différentes voies de signalisation, ces mêmes récepteurs *mu* vont mettre en route les systèmes excitateurs du système nerveux central via l'activation du système NMDA décrit ci-dessus (figure 3).

Cela explique donc que lorsque l'équilibre de ces deux systèmes est modifié au profit de l'activation du système NMDA, la morphine devient pourvoyeuse de douleurs (6,7).

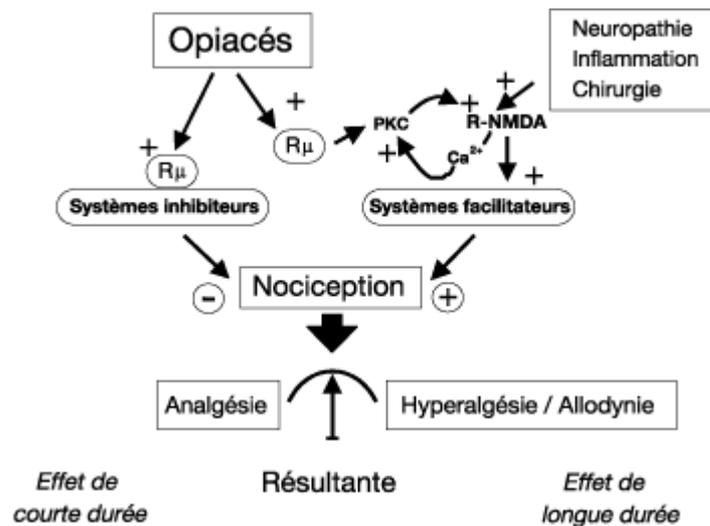


Figure 3 Effets antalgiques et hyperalgiques de la morphine

D'après Simonet et Rivat (8)

### 1.3 La douleur cancéreuse

La douleur d'origine cancéreuse est complexe. Comme nous l'avons vu, l'intégration de la sensation douloureuse est intimement liée au contexte psycho affectif du patient. On comprend donc aisément que dans le cadre d'une pathologie grave, ou d'une phase avancée de la maladie, cette composante puisse être au premier plan.

La douleur cancéreuse est souvent mixte associant une composante nociceptive et neuropathique. L'environnement inflammatoire créé par la tumeur est facilitateur pour ses deux composantes. Les traitements entrepris (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) peuvent aussi être pourvoyeur de douleurs.

En plus de cette sensibilisation périphérique, cette douleur est souvent récurrente et prolongée et mettant en jeu la sensibilisation centrale via l'activation du système NMDA.

Chez les patients en phase avancée, les douleurs physique, morale, sociale et spirituelle, lorsqu'elles sont intriquées forment le concept de douleur globale, totale (*total pain*) décrit par *Cicely Saunders (9,10)*.

Dans ce contexte, les antalgiques de l'OMS agissant en périphérie (blocage de la soupe inflammatoire ou de l'activation des nocicepteurs) et les opiacés peuvent s'avérer inefficaces quand ces phénomènes de sensibilisation sont au premier plan. L'utilisation de la kétamine pour son effet bloquant du système NMDA prend tout son sens.

## 2. Le contexte

Sur les dernières décennies d'énormes progrès ont été faits dans la prise en charge des cancers de l'enfant et cela souvent grâce à une intensification des thérapeutiques avec des traitements plus lourds et agressifs.

Les dégâts physiques engendrés par la tumeur elle-même, ajoutés aux toxicités des traitements et ce dans un contexte de fragilité morale évidente, sont responsables de phénomènes douloureux récurrents tout au long de la prise en charge de l'enfant.

Parallèlement aux progrès des traitements carcinologiques, la nécessité d'une prise en charge active de la douleur s'est rapidement imposée comme une évidence.

De nos jours, les centres d'oncologie pédiatriques ont recours à un éventail large de thérapeutiques antalgiques permettant d'agir sur les différentes composantes de la douleur. Les opioïdes demeurent la pierre angulaire de cette prise en charge. La mise en œuvre des différents traitements permet dans la majorité des cas de soulager *la* ou *les* douleurs mais ils peuvent parfois être insuffisants.

### 2.1 Evaluation de la douleur chez l'enfant

Le premier obstacle à la prise en charge de la douleur chez l'enfant est la difficulté des équipes soignantes à la repérer et l'évaluer de manière adéquate.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations de bonne pratique en 2000 (11) sur l'utilisation d'outils d'évaluation pour confirmer l'existence d'une douleur, apprécier son siège, sa durée, son intensité, et l'efficacité du traitement mis en route.

### Chez l'enfant de plus de six ans :

L'autoévaluation, c'est-à-dire l'évaluation par l'enfant lui-même est possible et peut être utilisée sans problème à condition bien sûr que l'enfant comprenne les explications données. A cet âge l'outil de référence est l'échelle visuelle analogique ou EVA (12,13). Elle permet la cotation de la douleur par l'enfant allant de 0 à 10 (Cf annexe 1).

### Chez l'enfant de moins de six ans :

Entre quatre et six ans, les outils d'auto évaluation peuvent parfois être utilisés mais il est alors recommandé d'utiliser conjointement à l'EVA un deuxième outil, par exemple l'échelle de 6 visages (14). Si les deux évaluations sont concordantes, l'évaluation est considérée valide. Si les résultats obtenus par ces deux échelles sont discordants il faudra alors utiliser des techniques d'hétéro évaluation.

Avant l'âge de quatre ans ou chez l'enfant n'ayant pas la possibilité de s'exprimer, l'évaluation de la douleur repose sur l'observation et l'appréciation du comportement de l'enfant par une personne extérieure.

Plusieurs outils existent. L'échelle HEDEN (Hétéro Evaluation de la Douleur chez l'Enfant) est un des seuls outils validé en oncologie pédiatrique (cf. Annexe 3) (15).

Elle est issue de l'échelle d'évaluation de la douleur chez l'enfant de l'hôpital Gustave Roussy (DEGR) (16). Le comportement de l'enfant est observé et analysé et la composante d'atonie psychomotrice décrite lorsque la douleur se prolonge est prise en compte. Cet outil est basé sur l'observation de l'enfant et la cotation de 0 à 2 de plusieurs items : la présence de plaintes somatiques, l'intérêt pour le monde extérieur, la présence d'une position antalgique, les mouvements spontanés et le comportement de l'enfant lors des soins.

L'intensité de la douleur est cotée de 0 à 10.

## 2.2 La kétamine

La kétamine est un dérivé de la phénylpipéridine, connue aussi sous le nom de PCP

Elle a été découverte en 1962. C'est au cours des années 70' avec la guerre du Vietnam que l'utilisation de cette molécule prendra son essor. Elle sera utilisée en tant qu'anesthésique « des champs de bataille » ainsi qu'à visée « récréationnelle » par les soldats.

Cette molécule permet une anesthésie dite « dissociée » c'est à dire que le patient rentre non pas dans un état de coma mais dans un état de dissociation avec son environnement. Lors de cet état, les constantes hémodynamiques sont conservées, et il n'apparaît pas de dépression respiratoire, la ventilation spontanée étant maintenue. Cela explique pourquoi cette drogue était et est encore largement utilisée dans le contexte de l'urgence.

C'est dans les années 90, avec la découverte des récepteurs NMDA que son usage en antalgie s'est développé (2,3). Ces récepteurs post synaptiques activés lors de stimulations douloureuses répétées et prolongées sont impliqués dans les phénomènes de sensibilisation centrale et d'amplification du message douloureux.

Les mécanismes maintenant bien décrits de tolérance et d'hyperalgésie induite par les opioïdes sont médiés par l'activation de ce système NMDA par les opiacés (4-7).

La kétamine est un antagoniste non compétitif de ces récepteurs c'est-à-dire qu'elle bloque ces récepteurs lorsqu'ils sont préalablement activés. Son effet antalgique se fait via cette antagonisation (17-20).

La kétamine a un effet antalgique chez l'homme qui peut débiter pour une dose de 0,1 mg/kg et un effet anesthésiant à partir de 2 mg/kg en injection directe. Lors de son utilisation antalgique par administration intraveineuse continue, les doses sont en général comprises entre 0,1 et 5 mg/kg/h (19).

Les effets secondaires sont essentiellement de type psychodysléptique avec modification de l'image corporelle, sensation d'irréalité. L'apparition de troubles du comportement, d'hallucinations et de cauchemars est décrite. Un traitement concomitant par benzodiazépine pourrait permettre de mieux les contrôler (19,21–24) mais les données de la littérature ne le prouvent pas.

D'autres effets de la kétamine sont actuellement étudiés. Les récepteurs NMDA sont impliqués dans la modulation de fonction comme la mémoire, l'apprentissage. Son usage à long terme est controversé. Des études précliniques ont soulevé la problématique de l'impact de cette drogue sur la maturation du système nerveux et le développement cognitif (25,26). Son utilité dans le traitement des syndromes dépressifs majeurs est aussi au centre des discussions actuelles (27–29).

### 2.3 Données chez l'adulte

Dans le cadre de la prise en charge des douleurs prolongées et chroniques non cancéreuses la kétamine fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique à la disposition des soignants.

Son utilisation est maintenant bien codifiée dans le cadre de la prise en charge de la douleur post opératoire. De même des revues de la littérature faite en 2003 (18), en 2009 (19) et en 2013 (30) décrivent que les pathologies telles que le syndrome douloureux régional complexe, les douleurs post zostérienne peuvent être améliorées par la kétamine.

Les douleurs où la composante neuropathique domine (31), comme les douleurs de membre fantôme font aussi partie des indications.

Dans le cadre de la douleur cancéreuse, les recommandations AFSSAPS 2010 (32) indiquent son utilisation pour la prise en charge des douleurs rebelles.

En effet, sur les quinze dernières années plusieurs études prospectives ont montré une efficacité de la kétamine dans le soulagement des douleurs de patients cancéreux associée à une épargne morphinique (33–36). En 2003, révisée en 2012, l'équipe *de Bell* publie une revue de la littérature (Cochrane collaboration) (21,37) concluant à l'efficacité de la kétamine dans le soulagement de ces douleurs cancéreuses mais avec un niveau de preuve insuffisant et la nécessité d'études randomisées de plus grosse importance.

En 2012, Hardy et al publient un essai prospectif randomisé VS placebo, sur 185 patients, observant un soulagement des douleurs dans le bras kétamine mais de manière non significative (38).

#### 2.4 En pédiatrie

La kétamine est citée dans les recommandations AFSSAPS de 2009 (39) pour la sédation vigile des enfants lors de la réalisation de gestes douloureux (pose de cathéter central, myélogramme, pansement de brûlé etc...). En 1998, Green et al rapportent une série de gestes douloureux effectués sous sédation par kétamine par voie intramusculaire sur plus de mille enfants et concluent à l'efficacité et à la sécurité d'administration de cette drogue pour les procédures d'urgence (40). En 2004 ils publient des *Guidelines* (41). L'équipe de Karapinar (42) rapporte en 2006 une étude rétrospective évaluant 356 gestes douloureux réalisés sous kétamine chez des enfants âgés de 4 mois à 18 ans. Douze pourcent des enfants ont développé des effets indésirables, tous types confondus (hyper salivation, nausée, tachycardie...) mais aucun n'a présenté d'effet indésirable grave.

L'utilisation concomitante d'une benzodiazépine reste controversée, n'ayant pas fait ses preuves sur l'amélioration des symptômes d'agitation lors de l'administration de kétamine mais semblant par contre faciliter les dépressions respiratoires (24).

Dans le cadre de l'analgésie, la kétamine est largement utilisée par les anesthésistes dans la gestion de la douleur post opératoire notamment dans le cadre de l'amygdalectomie (43,44).

En douleur chronique, très peu de données sont disponibles. En 2013, Amy lee Bredlau publie une étude pilote prospective avec escalade de dose. Douze enfants souffrant de douleurs chroniques d'origines variées (maladie de Crohn, pancréatite chronique, migraine, scoliose, spina bifida...) ont reçu de la kétamine par voie orale pendant 14 jours consécutifs. Ces résultats rapportent une sécurité d'utilisation à des doses comprises entre 0,25 et 1 mg/kg/dose. Chez deux enfants est apparue une toxicité limitante à la dose de 1,5 mg/kg. Sept enfants ont été mieux soulagés avec une diminution d'au moins deux points des scores de douleur (45).

Dans le cadre de la douleur cancéreuse, Aly lee Bredlau fait la synthèse de la littérature en 2013 (37). Plusieurs cas cliniques ont été publiés individuellement entre 2001 et 2012. Au total les cas de sept enfants et adolescents ont été décrits (46-51). Agés de 2 à 19 ans, ils étaient tous en phase terminale d'une pathologie maligne, hématologique ou de type tumeur solide. Tous étaient traités par opioïdes. La kétamine a été instaurée conformément aux données de la littérature par voie intraveineuse continue chez six enfants à des doses initiales allant de 0,05 à 0,1 mg/kg/h et par voie orale chez un enfant à la dose de 3 mg/kg/j en trois prises. Les sept patients ont éprouvé un soulagement de leur douleur permettant pour cinq enfants un retour à domicile dans de bonnes conditions d'antalgie. Tous ont vu leur qualité de vie améliorée avec une amélioration des interactions avec leur famille et proches avec parfois même une reprise des activités « plaisir » de jeux par exemple. Un phénomène

d'épargne morphinique a été relaté chez trois patients. Quatre enfants recevaient conjointement une benzodiazépine, trois du *Midazolam*, un du *Lorazépam*. Peu d'effets indésirables ont été rapportés, 1 cas d'hallucinations et de somnolence chez une enfant ayant une prescription concomitante de *Lorazepam*.

En 2007, L'équipe de J Finkel (52) publie une étude rétrospective sur onze cas d'enfants et adolescents. Des doses sub-anesthésiques de kétamine ont été administrées chez ces enfants présentant une douleur rebelle malgré un traitement opioïde bien mené, en escalade de dose. L'hypothèse faite était que la kétamine permettrait de lutter contre les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie induite par les morphiniques avec comme corollaire un meilleur soulagement des douleurs. Chez huit enfants, le traitement a permis une diminution des scores de douleur et était associé à une épargne morphinique avec diminution de 28 à 100 % des doses de morphine. Aucun effet indésirable psychodysléptique n'a été rapporté. Les patients recevaient un traitement par lorazepam à visée prophylactique.

Cette littérature constituée uniquement de cas cliniques et de séries de très faibles effectifs est très insuffisante pour permettre de recommander l'utilisation de cette molécule dans cette indication en pédiatrie et nécessiterait d'être étayée par des publications avec un niveau de preuve supérieur, même si des études randomisées sont difficilement envisageables dans ce contexte.

## 2.5 Les objectifs de notre travail

Les données de la littérature chez l'adulte poussent à penser que la kétamine est une molécule efficace dans la douleur cancéreuse. Il est clair qu'en pédiatrie il y a des lacunes à combler et des progrès à faire dans la prise en charge des douleurs et notamment en oncologie ou

cette problématique est omniprésente. Le besoin pour les soignants d'avoir à disposition plus de moyens de lutte contre la douleur est une évidence car nombre d'enfants restent mal soulagés malgré un traitement antalgique bien mené.

Dans les douleurs réfractaires, la rotation d'opioïdes (53) pourrait faire partie des armes efficaces mais l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pédiatriques pour de nombreuses molécules ainsi que le manque de formes galéniques adaptées à l'enfant la rendent parfois difficile à mettre en œuvre.

Dans ce contexte, il est certain que nous devons travailler sur de nouvelles solutions de traitement. La kétamine ayant fait ses preuves en pédiatrie dans le cadre de la douleur post opératoire et de la sédation-analgésie, et les données en cancérologie adulte étant encourageantes, cette voie d'étude semble prometteuse. Ces constats ont motivé notre démarche et la mise en place de cette étude dans le but d'évaluer son efficacité chez l'enfant et de mieux apprécier sa tolérance clinique, afin de disposer d'un rationnel pour autoriser son utilisation dans cette indication.

### 3. Références bibliographiques

1. Brasseur, L., Chauvin, M., Guilbaud, G. (1997). Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Paris : Maloine.
2. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991 Mar;44(3):293–9.
3. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2–15.
4. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*. 1995 Sep;62(3):259–74.
5. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Feb;10(1):67–70.
6. Price DD, Mayer DJ, Mao J, Caruso FS. NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Jan;19(1 Suppl):S7–11.
7. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):570–87.
8. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport*. 2003 Jan 20;14(1):1–7.
9. Richmond C. Dame Cicely Saunders. *BMJ*. 2005 Jul 23;331(7510):238.
10. Ong C-K, Forbes D. Embracing Cicely Saunders’s concept of total pain. *BMJ*. 2005 Sep 10;331(7516):576.
11. Agence Nationale d’Accréditation et d’évaluation en Sante. [Evaluation and management strategies for acute pain in ambulatory care of children aged 1 month to 15 years. Text of the recommendations of the National Agency for Health Accreditation and Evaluation]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2001 Apr;8(4):420–32.
12. McGrath PA. An assessment of children’s pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. *Pain*. 1987 Nov;31(2):147–76.
13. Abu-Saad H, Holzemer WL. Measuring children’s self-assessment of pain. *Issues Compr Pediatr Nurs*. 1981 Dec;5(5-6):337–49.
14. Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain*. 1990 May;41(2):139–50.
15. Perrine Marec-Berard, MD, Frederic Gomez, MD Sylvie, Combet,MD, PascaleThibault, Philippe LeMoine,MD, and, Christophe Bergeron,MD. HEDEN Pain Scale: A Shortened

Behavioral Scale for Assessment of Prolonged Cancer or Postsurgical Pain in Children Aged 2 to 6 Years. *Ped Hematol Oncol* 2015 Press.

16. Gauvain-Piquard null, Rodary null, Rezvani null, Serbouti null. The development of the DEGR(R): A scale to assess pain in young children with cancer. *Eur J Pain Lond Engl*. 1999 Jun;3(2):165–76.
17. Prommer EE. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med*. 2012 Apr;15(4):474–83.
18. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1730–9.
19. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2009 Feb;141(3):210–4.
20. Kissin I, Bright CA, Bradley EL. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg*. 2000 Dec;91(6):1483–8.
21. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003351.
22. Toft P, Romer U. Comparison of midazolam and diazepam to supplement total intravenous anaesthesia with ketamine for endoscopy. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 1987 Sep;34(5):466–9.
23. Kennedy RM, McAllister JD. Midazolam with ketamine: who benefits? *Ann Emerg Med*. 2000 Mar;35(3):297–9.
24. Wathen JE, Roback MG, Mackenzie T, Bothner JP. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med*. 2000 Dec;36(6):579–88.
25. Bhutta AT, Venkatesan AK, Rovnaghi CR, Anand KJS. Anaesthetic neurotoxicity in rodents: is the ketamine controversy real? *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007 Nov;96(11):1554–6.
26. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol*. 2007 Oct;31(5):303–8.
27. 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*. 2006 Aug;63(8):856–64.
28. Machado-Vieira R, Salvadore G, Diazgranados N, Zarate CA. Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther*. 2009 Aug;123(2):143–50.
29. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351–4.
30. Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. *J Opioid Manag*. 2013 Oct;9(5):379–88.

31. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, Huang M, Harden RN. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med Malden Mass.* 2014 Feb;15(2):292–305.
32. Agence Nationale Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) : Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte - Juin 2010.
33. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology.* 1999 Jun;90(6):1528–33.
34. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage.* 2000 Oct;20(4):246–52.
35. Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body J-J. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2005 Mar;13(3):188–93.
36. Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, Burucoa B, Pascal M, Lapiana J-M, et al. Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. *J Palliat Med.* 2012 Mar;15(3):287–93.
37. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med Malden Mass.* 2013 Oct;14(10):1505–17.
38. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. 2012 Oct 10;
39. Agence Nationale Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) : Prise en charge médicamenteuse de la douleur aigue et chronique chez l'enfant - Juin 2009.
40. Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Ann Emerg Med.* 1998 Jun;31(6):688–97.
41. Green SM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med.* 2004 Nov;44(5):460–71.
42. Karapinar B, Yilmaz D, Demirağ K, Kantar M. Sedation with intravenous ketamine and midazolam for painful procedures in children. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2006 Apr;48(2):146–51.
43. Aspinall RL, Mayor A. A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2001 May;11(3):333–6.
44. Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: an update. *Paediatr Anaesth.* 2005 Feb;15(2):91–7.

45. Bredlau A-L, McDermott MP, Adams HR, Dworkin RH, Venuto C, Fisher SG, et al. Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):194–200.e1.
46. Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, Flaatt S, Kaasa S. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Dec;23(9):616–9.
47. Tsui BCH, Davies D, Desai S, Malherbe S. Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Oct;26(10):678–80.
48. Anghelescu DL, Oakes LL. Ketamine use for reduction of opioid tolerance in a 5-year-old girl with end-stage abdominal neuroblastoma. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Jul;30(1):1–3.
49. Ugur F, Gulcu N, Boyaci A. Oral ketamine for pain relief in a child with abdominal malignancy. 2009 Jan;
50. Conway M, White N, Jean CS, Zempsky WT, Steven K. Use of continuous intravenous ketamine for end-stage cancer pain in children. 2009 Apr;
51. Kajiume T, Sera Y, Nakanuno R, Ogura T, Karakawa S, Kobayakawa M, et al. Continuous intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvant analgesics in a 5-year-old patient with neuropathic cancer pain. *J Palliat Med*. 2012 Jun;15(6):719–22.
52. Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZMN. Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2007 Jun;8(6):515–21.
53. Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med*. 2004 Jun;7(3):419–22.

## **PARTIE 2 : CONCEPTION D'UNE ETUDE CLINIQUE EN SANTE**

Notre démarche, purement clinique, était de vouloir apporter du rationnel à une pratique fréquente alors que les données de la littérature sont insuffisantes pour la rendre acceptable dans le contexte de médecine basée sur les preuves.

Nous avons, rencontré un grand nombre d'obstacles et de difficultés au cours de ce projet en particulier du fait de la lourdeur règlementaire que nous avons découvert et dont nous n'avions pas la connaissance. Pour ces raisons nous avons choisi de consacrer une partie de cette thèse à la description des étapes nécessaires à la conception d'un projet de recherche et en particulier d'évaluation d'une pratique par une étude observationnelle.

Notre objectif est que ce chapitre puisse, par son coté synthétique et pratique, rendre service à nos jeunes collègues qui se risqueraient à initier un projet de ce type.

### **1. Qu'est-ce que la recherche clinique ?**

#### **1.1 Définition**

La recherche clinique est une recherche appliquée au patient ayant pour but d'apporter une aide à l'amélioration de la prise en charge globale que ce soit du diagnostic ou du traitement.

Elle est différente des recherches dites fondamentales.

Elle est au centre des principes fondamentaux de la médecine actuelle : le principe de bienfaisance, le principe de justice universelle, le principe de respect des personnes et des libertés individuelles.

Le principe de bienfaisance signifie intuitivement « s'efforcer d'assurer le bien-être des personnes » ou « *primum non nocere* ». Il impose donc une règle simple qu'est l'évaluation de la balance bénéfice / risque pour chaque patient et la stratification des types de risques encourus. Tout doit être porté à la connaissance du patient avec une information claire et complète et le recueil de son consentement.

Le principe de justice universelle signifie qu'il doit y avoir une équité entre les personnes participant à la recherche. Une recherche ne doit pas être menée sur une population qui n'en tirerait aucun bénéfice et les populations dites « vulnérables » (mineurs, déficients intellectuels, personnes sous tutelle etc..) doivent être protégées.

Le principe de respect des libertés individuelles signifie que les patients doivent être clairement informés et que leur participation se fait après consentement libre de leur part, sans aucune contrainte.

## 1.2 La législation française

Les lois françaises et leur évolution ont pour but de retranscrire les principes énoncés et de donner un cadre aux investigateurs.

Jusqu'en 1988, la loi française imposait que tout protocole de recherche soit présenté devant un comité local (Comité consultatif d'éthique) afin de juger de la pertinence scientifique du projet et de son acceptabilité sur le plan éthique.

Ces comités étaient très hétérogènes dans leur constitution et leur fonctionnement jusqu'à la rédaction en 1988 de la *loi Huriot-Serusclat* (54) visant à protéger les personnes participant aux recherches biomédicales. Au début des années 90', dans les suites de cette loi sont créés

les Comités de Protection des Personnes (CPP) en recherche biomédicale dont l'avis consultatif est obligatoire pour toute recherche.

*La loi Huriet- Serusclat* a été révisée en 2004 dans la loi relative à la politique de santé publique, renforçant les procédures d'autorisations et de contrôles dans la mise en place d'une recherche biomédicale. On voit apparaître à ce moment-là une procédure allégée pour les recherches portant sur les soins courants.

En 2012, *la loi Jardé* (La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 ) (55,56) unifie les catégories de la recherche biomédicale et étend le champ légal aux recherches dites non interventionnelles. Elle définit trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

- les recherches interventionnelles comportant une intervention non justifiée par une prise en charge habituelle (catégorie 1)
- les recherches interventionnelles ne portant pas sur le médicament et comportant des risques et contraintes minimales (catégorie 2).
- les recherches non interventionnelles ou observationnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle (catégorie 3).

Dans chacune de ces trois catégories, le niveau de contraintes réglementaires et les conditions de recueil du consentement sont différents (modulés en fonction du risque pour le patient). Dans le cadre de recherche avec risque minimal et ce notamment en pédiatrie, les modalités de recueil du consentement sont détaillées et permettent l'obtention d'un consentement oral.

Les comités de protection de personnes ont vu leur rôle s'étendre avec une obligation d'avis préalable à toute recherche sauf dans certaines conditions bien précises et notamment dans le cadre de certaines recherches de catégorie 3.

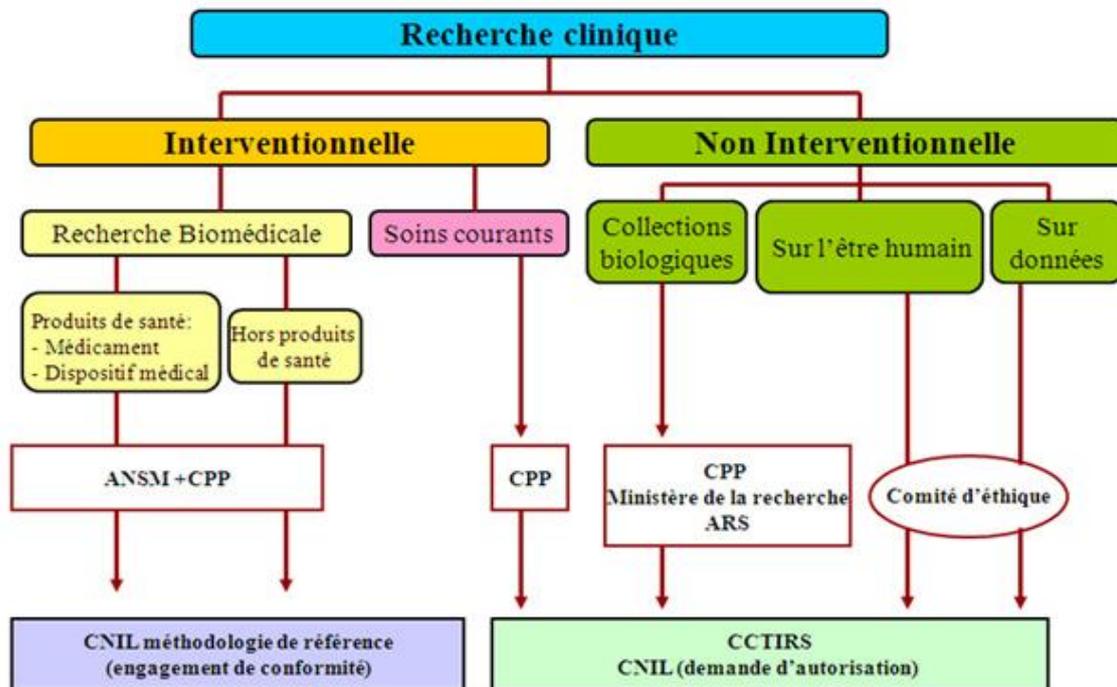


Figure 4 : Les catégories de recherche clinique

1.3 Les démarches administratives pour une étude non interventionnelle portant sur l'étude de données

### Information des participants\_( article L. 1122-1)

Préalablement à l'inclusion d'un patient dans le cadre d'un protocole de recherche non interventionnel, purement observationnel, l'investigateur, ou le médecin qui le représente doit lui faire connaître :

- L'objectif, la méthodologie et la durée de l'étude

- L'absence de conséquence sur sa prise en charge. Tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.
- La possibilité pour le sujet de s'opposer à sa participation à l'étude, à n'importe quel moment, même après le début de l'étude.
- La possibilité pour le sujet de demander les résultats globaux à la fin de la recherche et les modalités de transmission de ces résultats.

Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou hors d'état d'exprimer leur consentement reçoivent l'information prévue, adaptée à leurs capacités de compréhension. Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

#### **Le consentement éclairé** (article 1122.1 et 2)

Chez l'enfant mineur, le majeur protégé ou hors d'état d'exprimer sa volonté, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale.

Dans les recherches de catégorie 3, non interventionnelle, ce consentement peut être oral.

#### **Avis des instances consultatives**

##### Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS)

Dans le cadre d'une recherche non interventionnelle, portant sur des données uniquement, et n'entraînant aucun changement de finalité (sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance), l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) n'est pas nécessaire (Article L1121-1).

Cependant, une déclaration auprès du CCTIRS est obligatoire. Ce comité est unique et national.

Le CCTIRS éclaire la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés sur la justification du traitement des données à caractère personnel dans un but de recherche, et pour cela émet un avis sur la méthodologie de la recherche.

### Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

La CNIL est une autorité administrative indépendante. Elle est chargée de veiller à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni aux libertés individuelles ou publiques.

## **2. Les étapes de l'élaboration de notre protocole de recherche**

### 2.1 Contacts référents

En premier lieu, avant de nous lancer dans la construction du projet, nous avons rencontré les membres du comité douleur de la Société Française de Cancérologie Pédiatrique (SFCE), réunissant les médecins en charge de l'algologie dans les 32 centres d'oncologie pédiatriques français. Le but de ces échanges était de mettre en lumière les besoins d'évaluation et d'information autour de l'utilisation de la kétamine dans les douleurs réfractaires d'origine cancéreuse en pédiatrie.

Les idées maitresses qui sont ressorties de ces discussions étaient :

- Un nombre non négligeable d'oncologues pédiatres utilisaient la Kétamine dans cette indication sans que les données de la littérature soient suffisantes pour justifier cette pratique.
- L'absence d'indication clairement définie.
- Des modalités de prescription différentes en fonction des centres.
- Le sentiment clinique de la majorité des référents en faveur d'une efficacité de la kétamine mais l'absence de données dans la littérature la prouvant.
- Les difficultés à estimer la tolérance des patients, notamment chez les tout petits, devant l'absence d'outil standardisé pour évaluer les effets indésirables subjectifs.

L'intérêt d'un travail prospectif permettant de mettre en lumière l'efficacité de la kétamine par des critères simples, ainsi que l'évaluation de la proportion d'enfants pâtissant d'effets indésirables était clair.

Les médecins référents douleur de 28 centres français (Annexe 6) ont accepté de participer à ce travail.

## 2.2 Contact avec une unité de recherche clinique

Afin d'élaborer notre projet de recherche en respectant la législation en vigueur nous nous sommes tournés vers les membres de l'unité de recherche clinique du Centre Léon Bérard à Lyon dont dépend l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOP).

La réalisation d'une étude de type non interventionnel portant sur un recueil de données des patients semblait le plus adapté pour répondre aux problématiques soulevées, et permettait aussi de réaliser ce travail dans le temps imparti que nous nous étions fixé.

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement par des études interventionnelles, de type randomisée VS placebo, aurait certes été plus solide en terme de méthodologie et donc de niveau de preuve mais ce type de recherche est extrêmement difficile à mettre en œuvre dans le contexte de la douleur de l'enfant, en particulier en oncologie. Elle pourrait même être jugée non éthique.

### 2.3 Rédaction du protocole (*Annexe 4*)

La première étape était de rédiger un protocole d'étude clair, compréhensible, définissant les objectifs principaux et secondaires de l'étude, les critères de jugement, ainsi que les modalités d'inclusion et de non inclusion des enfants.

La méthode d'investigation que nous avons retenue était le recueil des données grâce à un questionnaire standardisé (*Annexe 5*). Nous avons créé une fiche synthétique afin de faciliter un recueil le plus exhaustif possible.

Comme décidé, ce recueil s'est fait de manière strictement observationnelle, il n'était pas demandé de surveillance ou d'examen clinique ou biologique surajouté à la prise en charge classique de chaque centre.

Conformément à la législation nous avons accordé une grande importance aux moyens d'informations du patient. Afin de permettre une bonne compréhension des modalités de cette étude et de ses objectifs, nous avons élaboré deux types de documents informatifs (*Annexe 7*). Un consentement écrit était recueilli si possible, mais demeurait non obligatoire dans ce type d'étude (*Annexe 8*).

Le premier type de note explicative est destiné aux parents ainsi qu'aux adolescents et jeunes adultes en âge de comprendre. Le deuxième type est adapté aux jeunes enfants, permettant une explication plus adaptée de l'organisation et du but de cette étude.

Tous ces documents étaient distribués via les médecins responsables de chaque centre.

Concernant la méthodologie statistique, nous avons travaillé avec le Dr Bertrand médecin de l'IHOP, afin de définir les critères statistiques adéquats permettant de répondre à nos objectifs (*Annexe 4*).

#### 2.4 Demandes d'autorisations

La circulation et la conservation des données se sont faite de manière anonyme, conformément aux exigences légales (*Annexe 4*). La définition de ses règles s'est faite avec l'aide des responsables du bureau d'étude clinique.

Une déclaration a été faite auprès du CCTIRS. L'avis favorable a été obtenu après plusieurs demandes de corrections et de précisions (*Annexe 9*).

Nous avons déclaré cette étude à la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL) (*Annexe 10*).

## 2.5 Début et Suivi

L'étude a débuté avec la première inclusion le 31 Mars 2014. La dernière inclusion a eu lieu le 4 Février 2015. Ces 11 mois ont été la durée nécessaire pour inclure le nombre de patients correspondant aux hypothèses statistiques prédéfinies (le nombre de sujets nécessaire était de 37 selon le plan expérimental *de A'Hern*). Nous avons inclus 38 patients au total.

Durant ces 11 mois, nous avons informé et relancé les centres à plusieurs reprises afin de ne pas risquer une démobilisation des médecins sachant que le rythme des inclusions dépendait uniquement de leur bonne volonté.

## 3. En conclusion

La législation est de nos jours très contraignante en ce qui concerne la recherche biomédicale. Le but premier est bien sur la protection de la personne et de ces droits. Néanmoins, la lourdeur des démarches réglementaires et le temps nécessaire à l'obtention d'autorisations pour initier un projet de recherche clinique peut être à l'origine d'une démobilisation des investigateurs dont le seul objectif est l'amélioration de la prise en charge des patients.

Ce problème doit être soulevé si l'on veut poursuivre les démarches de recherche académique et en particulier les évaluations de pratiques à travers des études observationnelles qui ont tant contribué à l'amélioration de la prise en charge oncologique.

Les modalités de construction des protocoles de recherche biomédicale sont souvent très obscures pour beaucoup de cliniciens en particulier quand il s'agit de jeunes médecins. Ces

mêmes cliniciens sont par contre au centre des problématiques de soins et des besoins d'innovation en terme de diagnostic et de traitement.

L'accessibilité des centres de recherche clinique des établissements et leur collaboration avec les futurs investigateurs est une donnée essentielle pour faciliter et promouvoir la recherche académique.

La mise à disposition de documents d'information didactiques sur les processus de conception d'un projet de recherche depuis la question posée jusqu'à la publication de ses résultats serait un outil utile pour les jeunes médecins désireux de s'investir dans la recherche clinique.

#### **4. Références bibliographiques**

54. Loi Huriet-Sérusclat: <http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/guide/guide-1.htm>.
55. Loi Jardé: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587>.
56. Lemaire F. [Jardé law on human research: what's new for the investigators?]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2013 Feb;32(2):71–3.

## **PARTIE 3 : LES RESULTATS DE L'ETUDE (Article rédigé en vue d'une publication)**

### **ETUDE PROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE EVALUANT L'EFFICACITÉ ET LA TOLERANCE DE L'UTILISATION DE FAIBLE DOSES DE KÉTAMINE COMME CO ANTALGIQUE DANS LA DOULEUR CANCÉREUSE RÉFRACTAIRE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT.**

Magali Courade<sup>1</sup>, Amandine Bertrand<sup>2</sup>, Léa Guerrini-Rousseau<sup>3</sup>, Anne Pagnier<sup>1</sup>, Dominique Levy<sup>4</sup>, Cyril Lervat<sup>5</sup>, Nadine Cojean<sup>6</sup>, Alice Ribrault<sup>7</sup>, Sophie Dugue<sup>8</sup>, Sandrine Thouvenin<sup>9</sup>, Christophe Piguet<sup>10</sup>, Claudine Schmitt<sup>11</sup>, Perrine Marec-Berard<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Clinique de Pédiatrie – Service d'Onco-Immuno-Hématologie Pédiatrique - CHU de Grenoble, <sup>2</sup>Institut d'Oncologie et Hématologie Pédiatrique - Centre Léon Bérard - Lyon, <sup>3</sup>Département d'Oncologie Pédiatrique - Institut Gustave Roussy – Paris, <sup>4</sup>Département Adolescents et Jeunes Adultes – Institut Curie – Paris, <sup>5</sup>Département d'Oncologie Pédiatrique - Centre Oscar Lambret – Lille, <sup>6</sup>Département d'Oncologie Pédiatrique – CHU de Strasbourg, <sup>7</sup>Analgésie et Soins Palliatifs Pédiatriques – Hôpital Lapeyronie - Montpellier, <sup>8</sup>Centre d'évaluation et de traitement de la douleur - Hôpital Robert Debré – Paris, <sup>9</sup>Service d'hématologie et Oncologie Pédiatrique – CHU de Saint-Etienne, <sup>10</sup>Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique – CHU de Limoges, <sup>11</sup>Département d'Hématologie-Oncologie Pédiatrie – Centre de la douleur – Hôpital d'enfants – CHU de Nancy.

**Abstract:** Pain control is a challenge in children with cancer. Consequences of disease progression, central sensitization and painkillers side effects like opioids induced hyperalgesia can lead to intractable pain despite well conducted treatments. Ketamine, a N Methyl D Aspartate receptor antagonist, has shown to be efficient in relieving cancer pain in adult population. Literature regarding children is scarce.

This prospective multicentric observational study (approved by French regulatory CCTRIS and CNIL) aims to assess efficacy, safety and opioid-sparing effect of low doses of ketamine added to opioid analgesics to improve refractory cancer pain in children.

Thirty-eight patients (median age 15y.) from 10 French pediatric oncology centers were registered during a 11 months period. All received Ketamine either intravenously (37) or orally (1) as adjuvant treatment for refractory pain. The mean pain score for the overall population has significantly decrease from Day 1 (Mean VAS = 6.7 (2.8)) to Day 3 (Mean VAS = 4.3 (3.2)) ( $p < 0.001$ ). VAS scores were reduced by at least two points in 19 (56%) patients 48h after initiation of ketamine. Nine patients experienced poor tolerance (at least 2 side effects), all with infusion rates lower than 0,05 mg/kg/h. None had limiting toxicities. Concomitant prescription of benzodiazepine has not shown efficiency in controlling side effects. Opioid-sparing effect was highlighted in four patients. 54% of the prescribers and 47% of the patients found ketamine addition “very helpful” even when they did not experienced improvement of pain scores.

The adjunction of low doses of ketamine to opioids analgesics in children suffering from refractory cancer pain allowed reducing intensity of pain in half of our population study. However we can't conclude to an efficacy using the statistical design beforehand established. Nevertheless, Ketamine may be an interesting and safe option for improving treatment of refractory pain in children with cancer.

**Résumé:** La douleur d'origine cancéreuse est complexe et souvent réfractaire aux traitements antalgiques classiques. Les phénomènes de sensibilisation centrale et d'hyperalgésie induite par les opioïdes la rendent particulièrement difficile à soulager. La kétamine, antagoniste de la voie des récepteurs N Méthyl D Aspartate, a montré son efficacité dans la douleur chronique cancéreuse chez l'adulte. La littérature pédiatrique est quasi inexistante.

Cette étude prospective multicentrique observationnelle (autorisation CCTRIS et CNIL) menée dans les centres d'oncologie pédiatrique français avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance clinique d'un traitement par kétamine prescrit en co analgésie des opioïdes. Les données ont été recueillies par un questionnaire standardisé.

Trente-huit patients (âge médian 15 ans) issus de 10 centres, traités par Kétamine ont été inclus, tous souffrant de douleurs réfractaires aux opioïdes. Trente-sept patients ont été traités par voie intraveineuse, 1 par voie orale. Les moyennes d'EVA ont été diminuées de façon significative entre J1 et J3 ( $p < 0,001$ ), et 19 patients (56%) ont vu leurs scores de douleur diminuer d'au moins 2 points 48h après l'initiation de la Kétamine. Neuf patients ont mal toléré la kétamine (apparition d'au moins 2 effets indésirables). Aucune toxicité limitante n'a été déclarée. La prescription concomitante de benzodiazépine n'a pas montré son efficacité pour le contrôle des effets indésirables. Un effet d'épargne morphinique a été constaté chez 4 patients. Cinquante-quatre pourcent des prescripteurs et 47% des patients ont considéré la prescription de kétamine comme « très aidante », y compris lorsque cette prescription n'avait pas permis une diminution significative des EVA.

Notre étude suggère que l'adjonction de kétamine en co antalgique lors d'une douleur cancéreuse réfractaire chez l'enfant permet d'améliorer les scores de douleurs avec une bonne tolérance globale. Néanmoins le design statistique préalablement établi pour cette étude n'a pas permis de démontrer la significativité de ces résultats. La Kétamine à faible dose utilisée comme co antalgique des morphiniques a sa place dans l'arsenal thérapeutique des douleurs cancéreuses réfractaires en pédiatrie.

## **Introduction**

La douleur cancéreuse est complexe tant par ses caractéristiques que dans sa prise en charge.

L'environnement inflammatoire et l'envahissement local par la tumeur primitive ou secondaire entraînent la mise en jeu de différents mécanismes, responsables de phénomènes douloureux souvent de caractère mixte, nociceptif et neuropathique. Dans le contexte psycho affectif difficile d'un patient traité pour une douleur chronique due à une maladie grave, la douleur cancéreuse est souvent rebelle, difficile à soulager avec les antalgiques classiques.

La consommation de morphiniques de ces patients est souvent importante et parfois responsable de manifestations de tolérance et d'hyperalgésie induite.

La kétamine est une molécule utilisée depuis les années 70 comme agent anesthésiant. Dans les années 90 son usage en antalgie s'est développé suite à la découverte des récepteurs NMDA (N Methyl D Aspartate).

En effet le rôle de ces récepteurs dans les phénomènes de sensibilisation centrale est maintenant bien connu (1,2). Ces récepteurs post synaptiques activés lors de stimuli douloureux participent par de multiples voies de signalisation à l'augmentation et à la pérennisation du message douloureux. Leur activation est responsable d'une hyperexcitabilité neuronale se traduisant cliniquement par des phénomènes d'hyperalgésie, d'allodynie et de douleurs spontanées. Les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes sont de même médiés par l'activation du système NMDA (3-6).

L'action antalgique de la kétamine se fait par antagonisation des récepteurs NMDA permettant un blocage de ces phénomènes (7-10).

La kétamine est recommandée chez l'adulte dans les douleurs chroniques cancéreuses (11–17) ou non (douleur post opératoire, syndrome régional complexe, douleur neuropathique), en co-antalgique (7–9,18). Elle fait également partie des recommandations (19) pour la prise en charge des douleurs rebelles en situation de soins palliatifs ainsi que des douleurs liées aux soins.

En pédiatrie, les recommandations de bonne pratique clinique conseillent son utilisation dans la prise en charge de la douleur induite par les gestes douloureux (20–22), ainsi que pour la gestion de la douleur post opératoire (23,24). Concernant les douleurs chroniques et cancéreuses de l'enfant, la littérature traitant de l'utilisation de la kétamine est quasiment inexistante. Les opioïdes restent la pierre angulaire du traitement de la douleur cancéreuse, mais peuvent s'avérer insuffisants chez certains enfants.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité de la prescription de kétamine à faibles doses, en association avec des morphiniques, dans les douleurs cancéreuses rebelles

de l'enfant. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer sa tolérance clinique, son effet d'épargne morphinique ainsi que d'estimer la satisfaction globale des soignants et des patients quant à cette stratégie thérapeutique.

### **Matériels et Méthodes**

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique observationnelle menée dans vingt-huit services d'oncologie pédiatriques en France. Les centres participants se sont engagés à déclarer de manière prospective tous les cas de patients chez lesquels une prescription de Kétamine avait été faite dans l'indication d'une douleur réfractaire aux morphiniques. Les médecins référents de chaque centre étaient chargés de proposer aux patients la participation à cette étude, de fournir la notice d'information et de recueillir le consentement des parents, des enfants ou des patients majeurs. Les patients inclus étaient suivis pour une pathologie maligne quel que soit le type ou la phase de traitement. Ils présentaient tous une douleur réfractaire, définie comme non suffisamment soulagée malgré une prise en charge antalgique adaptée, consécutive à la pathologie ou aux traitements anticancéreux.

Étaient exclus les patients présentant une contre-indication au traitement (hypersensibilité à un composant, trouble psychiatrique, hypertension intracrânienne en phase curative) ou dont l'état clinique ne permettait pas un recueil suffisant des données.

Les données relatives aux 3 premiers jours de prescription ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé qui était renvoyé par courrier postal au centre responsable de l'analyse. L'inclusion des patients et le traitement des données se sont faites de manière anonyme et protégée.

Les feuilles de recueil de données comprenaient des questions fermées sur les caractéristiques épidémiologiques du patient, le type de pathologie et son stade de prise en

charge, le type de douleur, sa localisation, sa durée, son lien ou non avec l'évolution de la maladie ou la réalisation d'un traitement. Un descriptif précis des traitements antalgiques en cours au moment de la prescription de la kétamine ainsi que leur modification au troisième jour été demandé. Les modalités de prescription de la kétamine (voie d'administration, dose, prescription d'une benzodiazépine associée) ont été recueillies.

Pour les enfants de plus de 6 ans, la douleur était évaluée par auto évaluation à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) ou d'une échelle numérique (EN) (25–27). Pour les enfants de moins de 6 ans, une méthode d'hétéro évaluation à l'aide de la grille HEDEN a été proposée (28).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'adjonction de kétamine au traitement antalgique en cours. Le critère de jugement principal était défini par une baisse d'au moins deux points des scores de douleur à 48 heures de l'introduction de la kétamine.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la diminution des moyennes des scores de douleur entre J1 et J2 et entre J2 et J3, la diminution des doses d'opioïdes associés (épargne morphinique), la tolérance clinique des patients durant les 48 premières heures ainsi que la satisfaction globale des prescripteurs et des patients.

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel R version 3.1.0. Les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif, le nombre de valeurs manquantes, le pourcentage de patients pour chaque catégorie. Dans le calcul des pourcentages, les patients ayant des valeurs manquantes n'étaient pas considérés. Les variables quantitatives ont été décrites par le nombre de patients, le nombre de valeurs manquantes, la médiane, la moyenne, l'écart type, la valeur minimum et la valeur maximum.

Le taux de succès [taux de patients présentant une diminution d'au moins 2 points du score de douleur entre l'introduction de la kétamine (J1) et une mesure effectuée 48 heures plus tard (J3)] a été analysé dans la population évaluable pour le critère de jugement principal.

L'analyse du taux de succès a été présentée sous forme de statistiques descriptives (pourcentages). Le nombre de succès observés a été confronté à la valeur minimale de 31 succès, valeur nécessaire pour conclure à l'efficacité du traitement étudié selon le plan expérimental de phase II présenté par A'Hern (29). Les moyennes des scores de douleur à J1, J2 et J3 ont été comparées par un test de la différence des moyennes à 0. La mauvaise tolérance était définie par l'apparition d'au moins 2 effets indésirables après le début de l'administration de la kétamine. L'analyse de la tolérance a été présentée sous forme de statistiques descriptives (pourcentages). La satisfaction des patients et des prescripteurs a été présentée sous la forme de statistiques descriptives (pourcentages), de même que les modalités de prescription de la kétamine. L'épargne morphinique a été évaluée par un test de la différence des moyennes à 0. Pour déterminer la diminution des opioïdes, les doses en équivalent de morphine per os ont été calculées (mg/kg/j). Une analyse univariée a été conduite pour évaluer les facteurs prédisposant au succès ou à la survenue d'intolérance.

## **Résultats**

### ***Population et administration de kétamine***

Trente-neuf patients issus de 10 centres ont été inclus dans l'étude entre le 31 mars 2014 et le 15 février 2015. Les données démographiques des patients sont résumées dans le tableau 1. Un patient est sorti de l'étude à J1 pour décès précoce lié à la maladie. L'âge médian était de 15 ans (minimum 2 ans ; maximum 24 ans) avec 11 enfants d'âge inférieur ou égal à 10 ans. Tous les enfants étaient traités pour des pathologies malignes.

	<b>Médiane (Min ; Max)</b>	<b>Nombre De Sujets (%)</b>
<b>Age (Années)</b>	15 (2 ; 24)	
<b>Poids</b>	46 (11 ; 83)	
<b>Sexe</b>		
<b>Masculin</b>		19 (51,3)
<b>Féminin</b>		18 (48,7)
<b>NR</b>		1
<b>Centres</b>		
<b>1</b>		13 (34,2)
<b>2</b>		6 (15,8)
<b>3</b>		8 (21,0)
<b>4</b>		3 (7,9)
<b>8</b>		3 (7,9)
<b>11</b>		1 (2,6)
<b>12</b>		1 (2,6)
<b>14</b>		1 (2,6)
<b>27</b>		1 (2,6)
<b>28</b>		1 (2,6)
<b>Pathologie</b>		
<b>Tumeur Solide</b>		28 (75,7)
<b>Leucémie</b>		9 (24,3)
<b>NR</b>		1
<b>Prise En Charge</b>		
<b>Curative</b>		27 (71,0)
<b>Palliative</b>		11 (29,0)
<b>Localisation De La Douleur</b>		
<b>Diffuse</b>		10 (26,3)
<b>Localisée</b>		28 (73,7)
<b>Type De Douleur</b>		
<b>Nociceptive</b>		14 (36,8)
<b>Mixte</b>		24 (63,2)
<b>Lien Avec l'évolution de la Maladie Tumorale</b>		
<b>Non</b>		19 (51,3)
<b>Oui</b>		18 (48,7)
<b>NR</b>		1
<b>Lien Avec Un Traitement</b>		
<b>Non</b>		17 (45,9)
<b>Oui</b>		20 (54,1)
<b>NR</b>		1
<b>Type de Traitement</b>		
<b>Chimio</b>		12 (31,6)
<b>Chimio + Radiothérapie</b>		2 (5,3)
<b>Radiothérapie</b>		1 (2,6)
<b>Chirurgie</b>		4 (10,5)
<b>Chimio + Chirurgie</b>		1 (2,6)

*Tableau 1 : Description de la population*

\* NR = Non renseigné

A l'introduction de la kétamine, 32 enfants recevaient de la morphine, 2 enfants étaient traités par méthadone, 1 enfant par nalbuphine, 2 par tramadol et 1 par nalbuphine et tramadol. Les modalités de prescription de la morphine sont résumées dans le tableau 2. Un co-antalgique à visée anti douleur neuropathique était déjà prescrit chez 18 patients au total (antiépileptiques et antidépresseurs confondus) à J1. Le paracétamol était prescrit chez 36 enfants à J1, à la dose moyenne de 58 mg/kg/jour (+/- 7,4). Tous les patients étaient jugés insuffisamment soulagés.

	Moyenne, Ecart Type	Nombre De Sujets (%)
<b>Morphine à J1</b>		
Non		6 (15,8)
Oui		32 (84,2)
<b>Equivalent Morphinique PO J1 (N=30 ; NR = 2)</b>	7.1 (9.5)	
<b>Voie Morphine J1</b>		
IV		31 (96,8)
PO		1 (2,2)
<b>Morphine à J3</b>		
Non		5 (13,2)
Oui		33 (86,8)
<b>Equivalent Morphinique PO J3 (N=30 ; NR = 3)</b>	8.2 (11.3)	
<b>Voie Morphine J3</b>		
IV		32 (84,2)
PO		1 (2,6)
<b>Rotation Des Opioides</b>		
Non		29 (87,8)
Oui		4 (12,2)

*Tableau 2 : Les modalités de prescriptions de la morphine  
Equivalent de morphine Per Os (PO) décrit en mg/kg/j*

La kétamine a été administrée par voie intraveineuse chez 37 patients ( 97,4%), le plus souvent en injection continue sur vingt-quatre heures (33 soit 91,7%). Un enfant a reçu de la kétamine par voie orale. Les modalités d'administration sont décrites dans le tableau 3.

Les doses initiales par voie injectable étaient comprises entre 0,01 et 0,2 mg/kg/h. Deux patients n'ont reçu que 24 heures de kétamine, arrêtée précocement devant la disparition des douleurs. Une augmentation de la posologie de kétamine a eu lieu entre J 1 et J 3 chez dix-sept patients. L'augmentation moyenne était de 0,02 mg/kg/h. Chez quatre enfants les doses de kétamine ont été diminuées entre J 1 et J3. Chez deux patients, la kétamine a été initialement prescrite à visée antalgique et les posologies ont été augmentées à 48 heures dans le but d'une sédation pour reprise chirurgicale chez l'un, pour anxiété majeure et agitation chez l'autre.

		Moyenne, Ecart Type	Nombre De Sujets (%)
<b>Intervalle début des douleurs/prescription de Kétamine</b>	<b>&lt; 48h</b>		4 (10.8)
	<b>48h-8 jours</b>		16 (43.2)
	<b>&gt; 8 jours</b>		17 (46)
	<b>NR</b>		1
<b>Dose kétamine mg/kg /h</b>	<b>J1</b>	0.03 (0.03)	
	<b>J2</b>	0.04 (0.03)	
	<b>J3</b>	0.04 (0.03)	
<b>Voie kétamine</b>	<b>IV</b>		37 (97.4)
	<b>PO</b>		1 (2.6)
<b>Durée kétamine IV sur n h</b>	<b>sur 24h</b>		33 (91.6)
	<b>sur n h</b>		3 (8.4)
	<b>nr</b>		1

*Tableau 3 : Détail des modalités de prescriptions de la kétamine*

\* NR = Non Renseigné

## ***Efficacité***

La moyenne des EVA a été significativement diminuée entre J1(moy= 6,7 (2,8)) et J3 (moy =4,3 (3,2)) ( $p < 0,001$ ).

L'analyse univariée a été réalisée sur 34 patients car pour 4 patients le score de douleur à J3 n'était pas disponible (deux patients sous sédation, deux arrêts précoces pour inefficacité).

Sur 34 patients évaluable, 19 (56%) ont présenté une différence des scores de douleur supérieure ou égale à 2 points entre J1 et J3. Pour quatorze d'entre eux, l'amélioration était déjà présente à vingt-quatre heures. Chez cinq patients, on a vu une amélioration transitoire à vingt-quatre heures de traitement avant une nouvelle augmentation de leur score de douleur. Chez deux enfants le traitement a été stoppé prématurément pour inefficacité estimée par les prescripteurs. Aucun des critères évalués n'est ressorti lié de façon significative à une probabilité de succès plus élevé en analyse univariée. Cependant plusieurs tendances sont visibles sans que les tests statistiques utilisés n'aient permis de démontrer une significativité. Soixante-dix pourcent des enfants souffrant d'une douleur diffuse ont été mieux soulagés ( $p = 0,45$ ) versus 50% des enfants avec une douleur localisée. La douleur a été mieux contrôlée chez les patients pour lesquels la kétamine a été instaurée à moins de 8 jours d'évolution de la douleur ( $p = 0,77$ ). Soixante-trois pourcent des enfants ayant reçu un traitement concomitant par benzodiazépine ont expérimenté un meilleur soulagement de leur douleur à 48 heures ( $p = 0,34$ ).

Les quatre patients dont le traitement antalgique a été marqué par une rotation d'opioïdes ont été mieux soulagés ( $p = 0,11$ ).

Les variables analysées sont décrites dans le tableau 4.

	Différence Eva < 2 (%)	Différence Eva ≥ 2 (%)	P
Age (NR= 1)	15.3 (5.2)	14.0 (6.8)	0.54
Genre (NR=1)			
Masculin	8 (44.4)	10 (55.6)	0.90
Féminin	7 (46.7)	8 (55.3)	
Pathologie (NR=1)			
Tumeur Solide	10 (38.5)	<b>16 (61.5)</b>	0.37
Leucémie	4 (57.1)	3 (42.9)	
Type De Prise En Charge			
Curative	11 (45.8)	13 (54.2)	1
Palliative	4 (40.0)	6 (60.0)	
Localisation Des Douleurs			
Diffuses	<b>3 (30.0)</b>	<b>7 (70.0)</b>	<b>0.45</b>
Localisées	12 (50.0)	12 (50.0)	
Type De Douleur			
Nociceptive	6 (50.0)	6 (50.0)	0.61
Mixte	9 (40.9)	13 (59.1)	
Délai D'instauration de la Kétamine (NR=1)			
< 48h	<b>1 (33.3)</b>	<b>2 (66.7)</b>	<b>0.77</b>
48h-8 Jours	5 (35.7)	9 (64.3)	
> 8 Jours	8 (50.0)	8 (50.0)	
Benzodiazépine Associée			
Oui	<b>7 (36.8)</b>	<b>12 (63.2)</b>	<b>0.34</b>
Non	8 (53.3)	7 (46.7)	
Voie D'administration de La Kétamine			
IV	15 (45.5)	18 (54.5)	1
PO	0	1	
Posologie de la Kétamine J1 (mg/Kg/h)			
< 0.05	13 (41.9)	18 (58.1)	0.57
≥0.05	2 (66.7)	1 (33.3)	
Posologie de La Morphine (Equivalent PO) (NR=6)			
< 3 mg/kg/J	3 (33.3)	6 (66.7)	0.43
≥ 3 mg/kg/J	10 (52.6)	9 (47.4)	
Rotation d' Opioïde			
Non	15 (50.0)	15 (50.0)	<b>0.11</b>
Oui	0	<b>4</b>	

*Tableau 4 : Analyse univariée des facteurs prédisposant au succès (n=34)*

*NR = non renseigné*

### *Épargne morphinique*

Chez 4 enfants, la consommation d'opioïde a pu être diminuée à 48 heures de l'introduction de la kétamine. Chez 3 d'entre eux le meilleur soulagement des douleurs a été obtenu à J3, pour l'un d'entre eux transitoirement à J2. Chez un enfant l'épargne morphinique a eu lieu dans le cadre d'une rotation d'opioïdes faite de manière concomitante. Les posologies de morphine et kétamine de ces patients sont décrites dans le tableau 5.

	Kétamine J1 (mg/kg/h)	Dose d'Opioïdes (Equivalent Morphine PO)		Rotation	Épargne Morphinique
		J1	J3		
Cas n° 1	0,02	1,5	0,7	+	53,4 %
Cas n° 2	0,02	1,44	0,6	-	58,4 %
Cas n° 3	0,03	2,4	2,1	-	12,5 %
Cas n° 4	0,18	6,75	5,4	-	20 %

*Tableau 5 : Effet d'épargne morphinique*

*Equivalent de morphine Per Os (PO) décrit en mg/kg/j*

### *Tolérance*

Neuf enfants (23%) ont expérimenté une mauvaise tolérance. Il n'y a eu aucun arrêt prématuré du traitement pour effet indésirable jugé grave. Les effets indésirables observés sont décrits dans le tableau 6. Dix-huit enfants ont reçu de manière concomitante à la kétamine un traitement par benzodiazépine (6 du midazolam, 9 du clonazépam, 2 de l'alprazolam, 1 du diazépam). En analyse univariée, la prescription d'une benzodiazépine n'apparaît pas comme un facteur protecteur d'une mauvaise tolérance. Il semble même que les effets

indésirables de type cauchemars, hallucinations et somnolence soient plus fréquents quand une benzodiazépine est associée même si les effectifs sont trop faibles pour atteindre une significativité. La totalité des enfants ayant rapporté une mauvaise tolérance recevaient des doses de kétamine inférieures à 0,05 mg/kg/h.

	Nombre de Patients	Age		Dose Moyenne Kétamine J1 (mg/kg/h)		Benzodiazépine	
		< 10 Ans	> 10 Ans	< 0,05	> 0,05	+	-
<b>Nausées</b>	3	0	3	3	0	1	2
<b>Hallucinations</b>	6	0	6	5	1	4	2
<b>Cauchemars</b>	5	3	2	5	0	4	1
<b>Troubles de l'humeur</b>	8	3	5	8	0	2	6
<b>Somnolence</b>	8	3	8	7	1	6	2
<b>Autre</b>	0						
<b>Mauvaise Tolérance</b>	9	3	6	9	0	5	4

*Tableau 6 : effets indésirables, mauvaise tolérance (\* p < 0.05)*

### ***Satisfaction globale***

Vingt prescripteurs soit 54 % ont jugé l'introduction de la kétamine comme une prescription très aidante et seuls 8% l'ont jugé sans effet.

Nous avons interrogé les enfants ou leurs parents quand ceux-ci n'étaient pas en âge de répondre. Parmi les 16 patients (47%) ayant évalué la prescription de kétamine « très aidante » 11 avaient expérimenté un soulagement de leur douleur. Le qualificatif « très aidant » n'était pas significativement corrélé à une efficacité clinique de la kétamine ( $p=0,42$ ).

Aucun prescripteur ni aucun patient (ou parent) n'ont jugé qu'elle était délétère. Le vécu des patients et des prescripteurs est décrit dans le tableau 7.

<b>Vécu</b>	<b>Nombre patients (%)</b>	<b>Dont efficacité kétamine</b>	<b>Nombre prescripteurs (%)</b>
<b>Très aidant</b>	16 (47,1)	10	20 (54,1)
<b>Peu Aidant</b>	14 (41.2)	5	14 (37,8)
<b>Sans effet</b>	4 (11.7)	2	3 (8,1)
<b>Délétère</b>	0	0	0
<b>Nr</b>	4	2	1

*Tableau 7 : Satisfaction du patient et des prescripteurs*

## Discussion

Cette étude décrit l'utilisation de faibles doses de kétamine comme co-antalgiques des morphiniques chez 38 enfants, adolescents et jeunes adultes (âge médian 15 ans) souffrant d'une douleur cancéreuse mal soulagée par les traitements opioïdes classiques. Elle confirme que ce médicament permet une diminution significative des moyennes d'EVA dans notre population ( $p < 0.001$ ). Chez 56% des patients ces scores d'EVA ont été réduits de plus de 2 points 48h après l'initiation du traitement. La kétamine a été responsable d'effets secondaires jugés acceptables dans 24% des cas.

La douleur d'origine cancéreuse est une douleur complexe impliquant des phénomènes de sensibilisation et d'hyperalgésie par l'intermédiaire entre autre de l'activation des récepteurs NMDA (1,2). Des phénomènes surajoutés de tolérance et d'hyperalgésie induites par les opioïdes et impliquant ce même récepteur NMDA sont aussi décrits dans la littérature (4-6). Quand ces processus sont au premier plan, notamment dans le cadre des douleurs cancéreuses, les antalgiques classiques agissant en périphérie (blocage de la « soupe inflammatoire » et de l'activation des nocicepteurs) ainsi que les opioïdes peuvent s'avérer insuffisants. L'effet anti-NMDA de la kétamine est largement décrit et constitue le rationnel à son utilisation en tant qu'antalgique chez le patient adulte. (7-10). Elle permettrait de diminuer ces phénomènes délétères ainsi que d'obtenir une épargne morphinique.

Cette série est à notre connaissance la première étude prospective pédiatrique, évaluant l'efficacité de la kétamine en association aux opioïdes dans la douleur cancéreuse réfractaire. Notre hypothèse était que ces patients souffrant d'une douleur cancéreuse réfractaire, étaient mal soulagés du fait de phénomènes de sensibilisation centrale et périphérique, et/ou de manifestations de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes. Une des alternatives pour limiter ces phénomènes est la rotation d'opioïdes. Souvent efficace, elle est pourtant limitée par

l'absence d'AMM pédiatrique pour certains morphiniques et l'absence de formes galéniques adaptées à l'enfant (30). L'adjonction de kétamine, par effet anti NMDA, permettrait de diminuer ces phénomènes délétères et pourrait par ailleurs permettre une épargne morphinique et donc une diminution de leurs effets secondaires comme l'a décrit l'équipe de J Finkel en 2007 (31).

Les effets bénéfiques que nous rapportons dans notre série sont en accord avec les données publiées dans le cadre de la douleur cancéreuse chez l'adulte. Plusieurs études prospectives (11–15) ont montré que l'adjonction de kétamine à un traitement opioïde, permettait un meilleur soulagement ainsi qu'une épargne morphinique. Les équipes de *Bell et al* (16) et *Bredlau et al* (17) en font la synthèse en publiant des revues de la littérature.

Nos résultats montrent une diminution significative des scores de douleur 48 heures après l'initiation du traitement par kétamine ( $p < 0,001$ ). Nous avons observé une diminution d'au moins deux points des scores de douleurs chez 19 patients soit 56 % des enfants analysés. Les données en pédiatrie sont pauvres mais nos observations sont en accord avec les différents cas cliniques publiés. Entre 2001 et 2012, sept cas cliniques d'enfants et adolescent âgés de 2 à 19 ans, en phase terminale d'une pathologie maligne ont été rapportés (32–37). Tous relataient un meilleur soulagement des douleurs après introduction de la kétamine associée à une amélioration de leur qualité de vie. De même l'équipe de J Finkel publie en 2007 (31) une étude rétrospective de 11 cas d'enfants en phase palliative chez qui la kétamine avait permis un contrôle douloureux plus adéquat pour 8 d'entre eux. Notre analyse univariée n'a pas permis de définir de type de patient chez qui ce traitement est associé à une probabilité de succès. Plus de 70 % des patients souffrants de douleurs diffuses (par opposition à des douleurs localisées) ont rapporté une efficacité à J3. Le rôle des médicaments souvent prescrits dans les douleurs « diffuses » peut être évoqué. Tous les enfants ayant bénéficié d'une rotation de morphinique ont expérimenté un meilleur

soulagement ce qui confirme la place de cette alternative pour lutter contre la tolérance et les toxicités limitantes (30).

Dans notre série, nous avons mis en lumière un effet sur la consommation d'opioïde chez seulement 4 enfants rapportant une diminution des posologies à 48 heures, dont un dans un contexte de rotation d'opiacés. L'équipe de Finkel (31) (rapportant une épargne morphinique chez 8 patients sur les 11 de leur série), avait rapporté l'évolution de ces posologies sur des durées de prescription de kétamine beaucoup plus longues, allant de 1 à 75 jours. Il semble raisonnable de penser que malgré une amélioration des scores de douleurs, beaucoup de soignants préfèrent attendre une consolidation de cette amélioration pour diminuer les antalgiques associés notamment opioïdes. Par contre, l'augmentation moyenne des doses d'opioïdes sur la population totale était faible (1,1 mg/kg d'équivalent de morphine orale).

Quel que soit le mécanisme prépondérant, par diminution des phénomènes d'hyperalgésie aux opioïdes, des mécanismes de sensibilisation ou par effet antalgique propre, nos résultats appuient raisonnablement la théorie de l'effet bénéfique des antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine sur les douleurs cancéreuses réfractaires.

L'un des objectifs secondaires de ce travail était d'évaluer les modalités de prescription de ce médicament dans les centres d'oncologie pédiatriques français. La kétamine a été administrée par voie intraveineuse chez 37 patients à la dose moyenne de 0,03 mg/kg/h ce qui est inférieur aux doses recommandées par l'équipe de Amy Lee Bredlau dans la revue de la littérature publiée en 2013, allant de 0,05 mg/kg/h à 0,5 mg/kg/h (17). Le patient traité oralement a de même reçu des doses inférieures à celles décrites en 2013 pour les douleurs chroniques, permettant une sécurité de prescription (38). Il est possible que les réticences

des pédiatres à prescrire des doses plus élevées de kétamine soit un facteur expliquant les modestes résultats obtenus dans notre série en terme d'efficacité antalgique.

Tout médecin prescripteur de kétamine doit être formé à son utilisation et connaître ses effets indésirables dont les principaux décrits sont les troubles psychodysléptiques (hallucinations, cauchemars ...) et les dépressions respiratoires par potentialisation des effets des opioïdes prescrits de façon concomitante. Les effets secondaires rapportés dans la littérature sont le plus souvent peu sévères (16). En 2012 l'équipe de *Hardy et al* (15) publie une étude randomisée en double aveugle, VS placebo menée sur 185 patients adultes ne montrant pas d'amélioration significative du soulagement des douleurs dans le bras kétamine par rapport au bras placebo. L'apparition d'effets indésirables a été significativement supérieure dans le bras kétamine.

Dans notre étude, aucun effet indésirable grave entraînant une nécessité d'arrêt du traitement n'a été observé. Une mauvaise tolérance de la kétamine, définie par la présence d'au moins 2 effets indésirables, a été observée chez 9 patients dont 5 recevaient en parallèle une benzodiazépine (Bzp). En accord avec la littérature (39,40), l'administration d'une benzodiazépine n'apparaît pas être un facteur protecteur de l'apparition d'effet indésirable. Il est d'ailleurs intéressant de noter que dans notre série les patients sous benzodiazépines présentent plus de cauchemars (x4), plus d'hallucinations (x2) et plus de somnolence (x3). Néanmoins les trop faibles effectifs ne permettent pas de tirer des conclusions quant à un éventuel rôle aggravant des effets secondaires de la kétamine par les Bzp. Par ailleurs les patients chez qui on a observé une efficacité de la Kétamine sont pour 63% d'entre eux sous Bzp associées ce qui pose la question du rôle de ces Bzp dans l'efficacité de la kétamine. Enfin, il est intéressant de noter que tous les enfants ayant expérimenté une mauvaise

tolérance recevaient des doses de kétamine inférieures à 0,05 mg/kg/h soit inférieures aux doses recommandées dans la littérature. A ces doses la, le rôle des médicaments associés et en particulier des Bzp peut être discuté.

Des études menées chez des patients adultes, montrent qu'à des doses équivalentes à celles prescrites dans le cadre de la douleur, la kétamine a un effet sur la thymie et des vertus anti dépressives (41–43). Chez 30 patients, la prescription de kétamine a été jugée bénéfique par l'enfant lui-même ou ses parents. Quatorze d'entre eux ne décrivaient pourtant pas d'amélioration de leur scores de douleur ( $p = 0,42$ ). Du fait du caractère observationnel de notre étude, nous n'avons pas utilisé d'outils d'évaluation de la dépression. Malgré tout, ces résultats suggèrent que la kétamine pourrait avoir un effet positif sur le psychisme de ces patients et avoir une efficacité dans un contexte de douleur globale (« total pain »), d'anxiété ou de douleur morale importante (44). Cette approche mériterait d'être explorée. Son utilisation au long court ainsi que chez le tout petit est controversée, du fait de son impact possible sur la maturation cérébrale et le développement cognitif (45,46). Des études portant sur le devenir à long terme des enfants traités par kétamine de manière prolongée seraient de même une source d'informations intéressantes.

Bien que cette étude observationnelle suggère que la kétamine peut apporter un bénéfice en tant que co antalgique dans les douleurs cancéreuses réfractaires aux morphiniques chez l'enfant, nos résultats doivent être interprétés avec prudence du fait des limites méthodologiques de notre étude.

Le faible effectif constitue la limite principale, imposant des critères statistiques exigeants dans l'analyse univariée, ce qui ne nous a pas permis d'identifier de critères corrélés à

l'efficacité de la kétamine. Il serait intéressant de pouvoir étudier ces critères sur un effectif plus important, mais la rareté des cancers de l'enfant rend difficile ce type d'étude.

L'inhomogénéité de notre population et le caractère observationnel de cette étude constitue aussi une des limites à nos conclusions. En effet les étiologies et les types de douleur, ainsi que les traitements médicamenteux reçus étaient variables, ne permettant pas la constitution d'un groupe homogène de patients.

Par ailleurs, les mêmes critères d'évaluation ont été utilisés pour les enfants en bon état général et pour ceux en phase terminale de leur maladie. De plus, l'absence de protocole standardisé de prescription, le petit nombre de patient et les difficultés d'évaluation des critères subjectifs de tolérance chez le petit enfant rendent nos conclusions discutables.

Néanmoins l'adjonction de kétamine a été bénéfique chez plus de la moitié des enfants (56 %) avec une tolérance clinique globalement satisfaisante. Que ce soit via son effet anti NMDA entraînant une amélioration des phénomènes de sensibilisation centrale ou une diminution de la tolérance et l'hyperalgésie à la morphine ou par un effet plus général sur le psychisme de l'enfant, la moitié d'entre eux ont vu un bénéfice à la prescription de kétamine. Ceci place ce médicament, tout droit sorti des blocs opératoire, au cœur de l'arsenal thérapeutique de lutte contre la douleur de l'enfant atteint de cancer.

## **Conclusion**

La prescription de kétamine à faibles doses en co-analgésie des opioïdes permet de diminuer les scores de douleur de plus de 50 % de notre population pédiatrique avec une tolérance acceptable. Ces résultats sont en accord avec les données publiées dans le cadre de la douleur cancéreuse chez l'adulte. Le design statistique prédéfini pour cette étude ne nous a pas permis de conclure à une efficacité significative sur le plan statistique, mais ces résultats suggèrent que la kétamine est une alternative intéressante pour améliorer la prise en charge des douleurs cancéreuse réfractaire chez l'enfant.

Des études contrôlées sur de plus gros effectifs sont nécessaires pour mieux définir ses indications de prescription, et identifier des critères prédictifs d'efficacité.

## Références

1. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991 Mar;44(3):293–9.
2. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2–15.
3. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*. 1995 Sep;62(3):259–74.
4. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Feb;10(1):67–70.
5. Price DD, Mayer DJ, Mao J, Caruso FS. NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Jan;19(1 Suppl):S7–11.
6. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):570–87.
7. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1730–9.
8. Prommer EE. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med*. 2012 Apr;15(4):474–83.
9. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2009 Feb;141(3):210–4.
10. Kissin I, Bright CA, Bradley EL. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg*. 2000 Dec;91(6):1483–8.
11. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology*. 1999 Jun;90(6):1528–33.
12. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Oct;20(4):246–52.
13. Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body J-J. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2005 Mar;13(3):188–93.

14. Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, Burucoa B, Pascal M, Lapiana J-M, et al. Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. *J Palliat Med.* 2012 Mar;15(3):287–93.
15. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Oct 10;30(29):3611–7.
16. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD003351.
17. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med Malden Mass.* 2013 Oct;14(10):1505–17.
18. Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. *J Opioid Manag.* 2013 Oct;9(5):379–88.
19. Agence Nationale Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) : Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte - Juin 2010.
20. Agence Nationale Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé (AFSSAPS) : Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant - Juin 2009.
21. Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Ann Emerg Med.* 1998 Jun;31(6):688–97.
22. Green SM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med.* 2004 Nov;44(5):460–71.
23. Aspinall RL, Mayor A. A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2001 May;11(3):333–6.
24. Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: an update. *Paediatr Anaesth.* 2005 Feb;15(2):91–7.
25. Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en Sante. [Evaluation and management strategies for acute pain in ambulatory care of children aged 1 month to 15 years. Text of the recommendations of the National Agency for Health Accreditation and Evaluation]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2001 Apr;8(4):420–32.
26. McGrath PA. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. *Pain.* 1987 Nov;31(2):147–76.
27. Abu-Saad H, Holzemer WL. Measuring children's self-assessment of pain. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 1981 Dec;5(5-6):337–49.

28. PerrineMarec-Berard,MD, Frederic Gomez, MD Sylvie, Combet,MD, PascaleThibault, Philippe LeMoine,MD, and, Christophe Bergeron,MD. HEDEN Pain Scale: A Shortened Behavioral Scale for Assessment of Prolonged Cancer or Postsurgical Pain in Children Aged 2 to 6 Years. *Ped Hematol Oncol* 2015 Press.
29. A'Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Stat Med*. 2001 Mar 30;20(6):859–66.
30. Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med*. 2004 Jun;7(3):419–22.
31. Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZMN. Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2007 Jun;8(6):515–21.
32. Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, Flaatt S, Kaasa S. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Dec;23(9):616–9.
33. Tsui BCH, Davies D, Desai S, Malherbe S. Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Oct;26(10):678–80.
34. Anghelescu DL, Oakes LL. Ketamine use for reduction of opioid tolerance in a 5-year-old girl with end-stage abdominal neuroblastoma. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Jul;30(1):1–3.
35. Ugur F, Gulcu N, Boyaci A. Oral ketamine for pain relief in a child with abdominal malignancy. *Pain Med Malden Mass*. 2009 Jan;10(1):120–1.
36. Conway M, White N, Jean CS, Zempsky WT, Steven K. Use of continuous intravenous ketamine for end-stage cancer pain in children. *J Pediatr Oncol Nurs Off J Assoc Pediatr Oncol Nurses*. 2009 Apr;26(2):100–6.
37. Kajiume T, Sera Y, Nakanuno R, Ogura T, Karakawa S, Kobayakawa M, et al. Continuous intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvant analgesics in a 5-year-old patient with neuropathic cancer pain. *J Palliat Med*. 2012 Jun;15(6):719–22.
38. Bredlau A-L, McDermott MP, Adams HR, Dworkin RH, Venuto C, Fisher SG, et al. Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):194–200.e1.
39. Kennedy RM, McAllister JD. Midazolam with ketamine: who benefits? *Ann Emerg Med*. 2000 Mar;35(3):297–9.
40. Wathen JE, Roback MG, Mackenzie T, Bothner JP. Does midazolam alter the clinical effects of intravenous ketamine sedation in children? A double-blind, randomized, controlled, emergency department trial. *Ann Emerg Med*. 2000 Dec;36(6):579–88.

41. 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*. 2006 Aug;63(8):856–64.
42. Machado-Vieira R, Salvadore G, Diazgranados N, Zarate CA. Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther*. 2009 Aug;123(2):143–50.
43. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351–4.
44. Ong C-K, Forbes D. Embracing Cicely Saunders’s concept of total pain. *BMJ*. 2005 Sep 10;331(7516):576.
45. Bhutta AT. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Semin Perinatol*. 2007 Oct;31(5):303–8.
46. Bhutta AT, Venkatesan AK, Rovnaghi CR, Anand KJS. Anaesthetic neurotoxicity in rodents: is the ketamine controversy real? *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007 Nov;96(11):1554–6.

## **PARTIE 4 : CONCLUSION**

THESE SOUTENUE PAR : Magali COURADE

### **La Kétamine Dans La Douleur Réfractaire En Oncologie Pédiatrique : Etude Prospective Observationnelle**

#### **CONCLUSION**

La douleur d'origine cancéreuse est complexe et souvent réfractaire aux traitements antalgiques classiques. Le pronostic des enfants traités pour une pathologie maligne s'est considérablement amélioré ces dernières années, au prix de traitements de plus en plus lourds et parfois eux-mêmes pourvoyeurs de douleurs induites. Bien que de nombreux moyens médicamenteux et non médicamenteux soient à la disposition des soignants, le contrôle de ces douleurs demeure souvent insuffisant. Améliorer leur prise en charge est donc une priorité.

Dans la population adulte, les données de la littérature offrent un rationnel pour l'utilisation de la kétamine (par son action anti NMDA) comme antalgique dans les douleurs cancéreuses. Chez l'enfant, les données de la littérature sont inexistantes, néanmoins cette thérapeutique est parfois utilisée par les oncologues pédiatres dans des situations de douleurs rebelles et réfractaires aux morphiniques.

Devant la nécessité d'étayer la littérature, nous avons réalisé une étude prospective multicentrique observationnelle (déclaration CCTRIS et CNIL) dans les centres d'oncologie pédiatrique Français afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement dans cette indication. Sur une période de 11 mois, 39 enfants et adolescents (âge médian 15 ans) souffrant d'une douleur réfractaire aux morphiniques, et traités par kétamine en co antalgie ont été déclarés. Les données concernant les trois premiers jours de traitement ont été recueillies à partir d'un questionnaire standardisé rempli par les médecins prescripteurs. La moyenne des EVA a été significativement diminuée entre J1 (moy=6,7 (2,8)) et J3 (moy =4,3

(3,2) ( $p < 0,001$ ). Sur 34 patients évaluables, 19 (56%) ont présenté une différence des scores de douleur supérieure ou égale à 2 points entre J1 et J3.

Neuf enfants (23%) ont expérimenté une mauvaise tolérance (définie comme la survenue d'au moins 2 effets indésirables) et aucun arrêt prématuré du traitement pour effet indésirable grave n'a été déclaré. Ce traitement a été déclaré « aidant » par une majorité des soignants et des patients. Malheureusement, le design statistique préalablement établi était probablement exigeant et n'a pas permis d'affirmer cette efficacité sur un plan statistique.

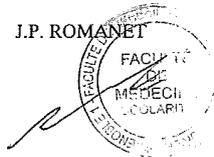
Cette étude est à notre connaissance la 1ère série prospective traitant de l'utilisation de la kétamine dans la douleur réfractaire de l'enfant. Malgré les limites de puissance, elle suggère que la kétamine a sa place dans l'arsenal thérapeutique permettant de lutter contre la douleur en oncologie pédiatrique. Ces résultats sont en accord avec les données publiées chez l'adulte et méritent d'être confirmés dans une étude de plus grand effectif afin de définir ses indications de prescription, et d'identifier des critères prédictifs d'efficacité.

Cette étude fera rapidement l'objet d'une soumission pour publication dans une revue spécialisée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 24/03 2015

LE DOYEN

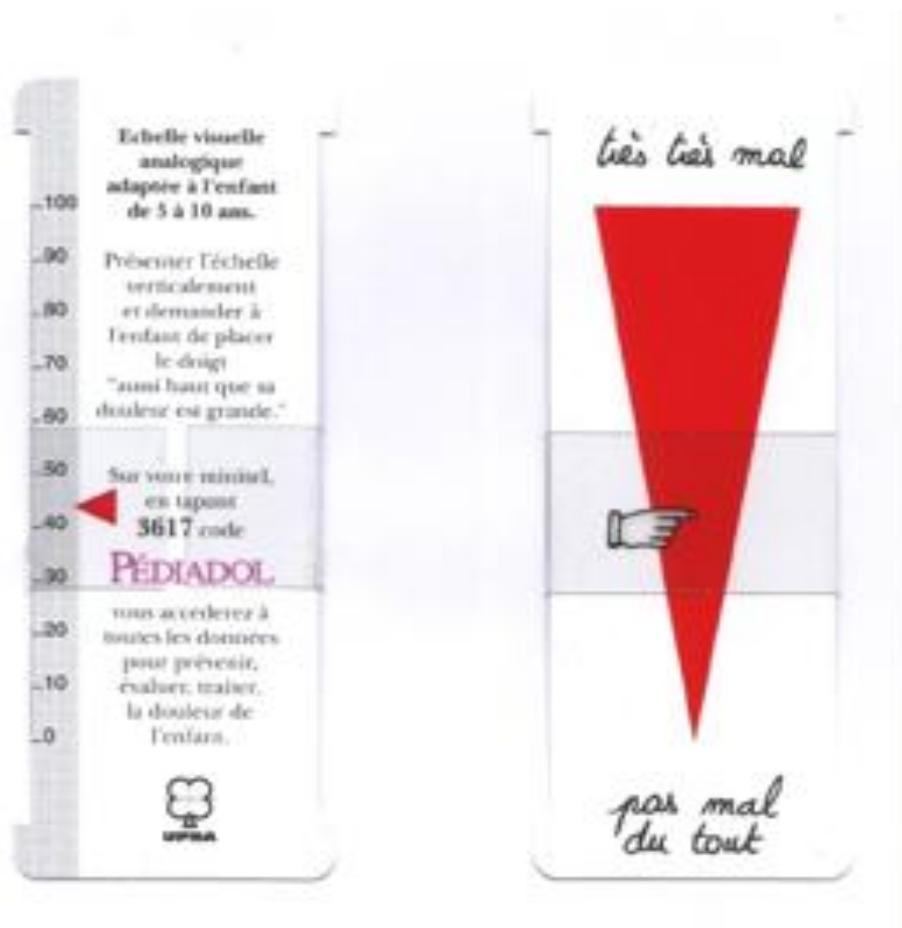
J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR D. PLANTAZ

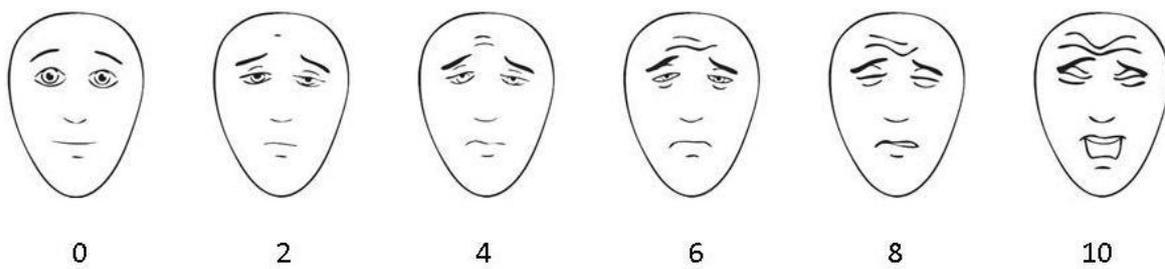
## PARTIE 5 : ANNEXES



Annexe 1 : Echelle Visuelle Analogique.

Recto avec triangle rouge présenté à l'enfant.

La consigne est : « place le doigt aussi haut que ta douleur est grande »



© SH - Association SPARADRAP

Annexe 2 : Echelle de 6 Visages ; *Facial Pain Scale*

Consigne : « voici des bonhommes qui ont mal. Montre-moi le bonhomme qui a mal comme toi »

## Echelle HEDEN

Nom : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Nature et localisation de la douleur : \_\_\_\_\_

Signes de douleur	0	1	2	COTATION			COTATION			COTATION			COTATION		
				Date : / /			Date : / /			Date : / /			Date : / /		
				matin	AM	Nuit									
Plainte somatique (EVD)	Aucune	Se plaint d'avoir mal	Plainte avec geignements, ou cris, ou sanglots, ou supplications												
Position antalgique (SDD)	L'enfant peut se mettre n'importe comment, aucune position ne lui est désagréable	Choisit à l'évidence une position antalgique	Recherche sans succès une position antalgique, n'est jamais bien installé.												
Contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise (SDD)	Examen et mobilisation sans problème	Demande de faire attention, protège la zone douloureuse, retient ou guide la main du soignant	Accès impossible à la zone douloureuse ou opposition à toute initiative du soignant pour la mobilisation												
Expressivité (APM)	Enfant dynamique et visage expressif	Regard morne, voix marmonnée et monotone, temps de latence pour répondre	Visage immobile ; figé, agrandi et parle avec effort												
Intérêt pour le monde extérieur (APM)	L'enfant s'intéresse à son environnement	Perte d'enthousiasme, intérêt pour activité en y étant poussé	Inhibition totale, apathie, indifférent et se désintéresse de tout												
<b>TOTAL</b>															
<b>TRAITEMENT</b>															

EVD : expression volontaire de douleur, SDD : Signes directs de douleur ; APM : atonie psychomotrice.

Référence : Marec-Bérard P., Canicio C., Bergeron C., Gomez F., Combet S., Foussat C., Thibault P., Le Moine P. L'échelle d'évaluation de la douleur HEDEN comme simplification de l'échelle DEGR. 12e Journée « La douleur de l'enfant. Quelles réponses ? », Paris, 2005.

Annexe 3 : Grille HEDEN



## PROTOCOLE DE RECHERCHE

***La kétamine dans la douleur prolongée d'origine  
cancéreuse en oncologie pédiatrique :  
efficacité, tolérance***

Investigateurs :

Dr Marec-Berard Perrine

Courade Magali

## Sommaire

1.	Etat de la question et objectif de la recherche .....	78
1.1	Objectif principal .....	79
1.2	Objectifs secondaires .....	79
2.	Population concernée .....	79
2.1	Critères d'inclusion.....	79
2.2	Critères d'exclusion.....	79
3.	Méthode d'observation ou d'investigation retenue.....	81
3.1	Schéma de l'étude.....	81
3.2	Centres participants .....	81
3.3	Critère de jugement principal .....	82
3.4	Critères de jugement secondaires .....	83
3.5	Durée de l'étude.....	83
4.	Déroulement de l'étude .....	84
4.1	Inclusion des patients.....	84
4.2	Traitement.....	84
4.3	Critères de sortie d'étude .....	85
5.	Bilan d'évaluation.....	86
5.1	Schéma .....	86
5.2	Inclusion .....	87
5.3	Suivi du patient pendant le traitement.....	87
6.	Origine et circulation des données .....	88
6.1	Origine des données.....	88
6.2	Recueil et traitement des données .....	88
6.3	Traitement informatique des données .....	88
7.	Méthodologie statistique .....	89
7.1	Calcul du nombre de sujets nécessaires .....	89
7.2	Analyse statistique .....	89
7.2.1.	Populations d'analyse .....	89
7.2.2.	Méthode d'analyse.....	89

## 1. Etat de la question et objectif de la recherche

Sur les dernières décennies d'énormes progrès ont été fait dans la prise en charge des cancers de l'enfant et ce souvent grâce à une intensification des thérapeutiques avec des traitement plus lourds et agressifs.

Devant les douleurs provoquées par la pathologie elle-même ajoutées aux toxicités des traitement, la prise en charge antalgique de ces patients a aussi beaucoup progressée.

Le recours aux opioïdes est largement utilisé mais reste parfois insuffisant pour soulager efficacement ces douleurs cancéreuses.

La kétamine est une drogue anesthésique utilisée depuis plus de 30 ans.

Son effet antagoniste sur les récepteurs NMDA place la kétamine au centre de la prise en charge des douleurs prolongées. En effet les récepteurs NMDA (N Methyl D Aspartate) sont impliqués dans la genèse des douleurs prolongées à chronique par le processus de sensibilisation centrale responsable des phénomènes d'allodynie et de tolérance à la morphine.

Le blocage de ces récepteurs par la kétamine permet donc une diminution de la sensibilisation centrale à la douleur et une potentialisation des effets des opioïdes.

La kétamine a fait l'objet de plusieurs publications en pédiatrie en tant que drogue d'anesthésie ainsi que dans le cadre de la prise en charge des gestes douloureux. En ce qui concerne son utilisation dans la douleur prolongée notamment d'origine cancéreuse, les données de la littérature sont plus minces.

En pratique clinique la kétamine est souvent utilisée dans les centres d'oncologie pédiatrique et semble permettre une meilleure prise en charge des douleurs ainsi qu'une diminution de la consommation d'opioïdes.

Il semble donc nécessaire d'évaluer plus précisément l'utilisation de la kétamine en tant que co analgésique dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse pédiatriques.

Le but de cette étude est :

- d'analyser les indications de prescription de la kétamine dans les différents centres français de prise en charge des cancers de l'enfant
- d'évaluer l'efficacité de ce traitement et sa tolérance clinique.

- Montrer qu'il existe un intérêt dans des indications bien choisies

### **1.1 Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude est d'estimer l'efficacité à 48 heures de la kétamine dans la prise en charge des douleurs cancéreuses pédiatriques, chez l'enfant et l'adolescent. Elle est définie par une diminution d'au moins deux points d'EVA.

### **1.2 Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont :

- Estimer l'efficacité de la kétamine 24 heures de traitement
- Evaluer la diminution des antalgiques opioïdes.
- Evaluer la tolérance clinique d'un traitement par kétamine
- Evaluer la satisfaction global des patients et des soignants après mise en route de cette thérapeutique

## **2. Population concernée**

### **2.1 Critères d'inclusion**

Seront inclus dans l'étude les patients répondant aux critères suivant :

- Enfant, adolescents et jeunes adultes entre 1 et 25 ans
- traités dans un centre d'onco-hématologie pédiatrique
- souffrant d'une douleur prolongée devant être en lien avec leur pathologie maligne ou les traitement mis en œuvre pour celle-ci.
- quel que soit le stade de la prise en charge et l'évolution de la maladie (prise en charge curative ou palliative)
- Enfants et parents ayant été informés

### **2.2 Critères d'exclusion**

Les critères de non inclusion dans cette étude sont :

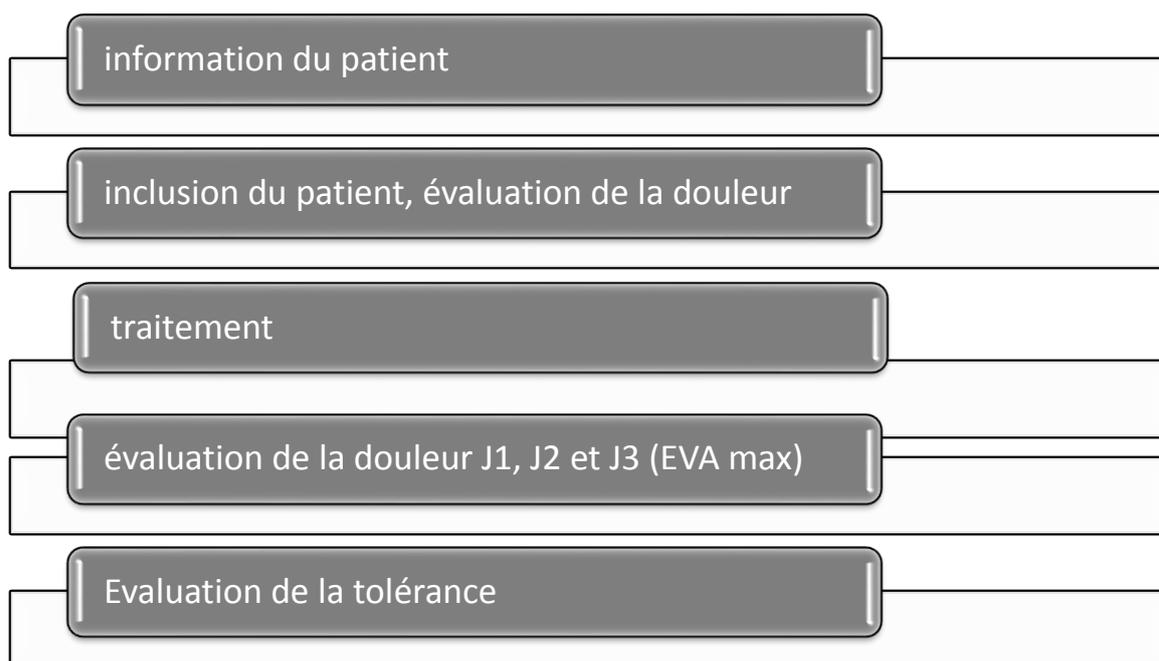
- Etat clinique ne permettant pas un recueil de données satisfaisant.
- Existence d'une contre-indication :
  - Hypersensibilité connue à la substance active ou un excipient.
  - Troubles psychiatriques

- Hypertension Intracrânienne, en phase curative de la maladie

### 3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

#### 3.1 Schéma de l'étude

Etude prospective observationnelle multicentrique.



#### 3.2 Centres participants

Vingt-huit centres participent à cette étude au sein des services de pédiatrie Français. Un numéro de centre leur est attribué.

01 : Centre Léon Bérard Lyon

02 : CHU de Grenoble (HCE)

03 : Institut Gustave Roussy

04 : Institut Curie

05 : Hôpital Necker enfants malades

06 : CHU de Nantes

07 : CHU de Brest

- 08 : Centre Oscar Lambret Lille
- 09 : CHU d' Angers
- 10 : CHU de Nancy
- 11 : CHU de Saint Etienne
- 12 : CHU de Montpellier
- 13 : CHU de Marseille (ap-hm)
- 14 : CHRU de Strasbourg
- 15 : Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval Nice
- 16 : CHU d' Amiens
- 17 : CHU de Clermont-Ferrand
- 18 : CHU de Besançon
- 19 : CHU de Dijon
- 20 : CHU de Bordeaux
- 21 : CHU de Caen
- 22 : CHU de Rouen
- 23 : CHU de Toulouse
- 24 : CHU de Rennes
- 25 : CHU de Tours
- 26 : CHU de Reims
- 27 : Hôpital Robert Debré
- 28 : CHU de Limoges

### **3.3 Critère de jugement principal**

Le critère principal de jugement sera une analyse de l'efficacité objectivée par une diminution d'au moins deux points du score de douleur maximal (Echelle visuelle analogique pour l'auto évaluation ou grille Heden pour l'hétéro évaluation) entre le jour d'introduction de la kétamine (J1) et J3.

### **3.4 Critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires seront les suivants :

- Décrire le nombre de patients présentant une diminution d'au moins 2 points du score de douleur entre le J1 et le J2, et/ou entre le J2 et le J3.
- Décrire la tolérance objectivée par le taux de patients présentant des effets indésirables attendus lors de l'administration de kétamine.
- Evaluer la prescription concomitante des autres antalgiques.
- Evaluer la satisfaction des patients (ou parents) et des prescripteurs sur l'efficacité de cette thérapeutique.
- Evaluer les différentes habitudes de prescription de la kétamine dans les centres français d'oncologie pédiatrique

### **3.5 Durée de l'étude**

- Début théorique des inclusions : année 2014
- Suivi des patients : uniquement pendant les 3 premiers jours de traitement
- Durée totale de l'étude (incluant la période d'analyse des données) : 9 à 12 mois

## 4. Déroulement de l'étude

### 4.1 Inclusion des patients

Les critères d'éligibilité seront vérifiés avant l'inclusion.

Si le patient est éligible :

- Il sera informé (le patient et ses représentants légaux pour les patients mineurs) de l'étude par l'investigateur
- Une note d'information lui sera remise

### 4.2 Traitement

Principe actif : Kétamine

Forme : Solution pour injection intraveineuse

Voie d'administration : Voie Intraveineuse ou voie orale

Conditions de conservation : 3 ans

Après 1<sup>ère</sup> ouverture, la stabilité physico chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 48 heures à 25 °c. Mais d'un point de vue microbiologique le produit doit être utilisé immédiatement ou dans les 24 heures après conservation à une température comprise entre 2 et 8 °c.

Conditionnement : solution injectable

Disponible en plusieurs concentrations : 10 mg/ml ; 50mg/ml ; 50mg/5ml ; 250 mg/5ml

Posologie initiale : Selon les pratiques de chaque centre en fonction des recommandations de la SFCE douleur.

Voie intraveineuse : 0,5 à 1 mg/kg/ jour

Voie orale : 0, 25 à 1,5 mg/kg/dose ; 3 fois par jour

Administration du traitement : Suite à l'inclusion le traitement sera débuté dans les plus brefs délais.

La voie d'administration orale ou intraveineuse est laissée au choix du médecin clinicien.

Il pourra être interrompu en cas d'effet indésirable grave et/ou de mauvaise tolérance (cf effets indésirables)

Le recours à d'autres antalgiques de niveau 2 ou 3 est possible dans le cas où il y aurait une augmentation du score de douleur de 2 points.

Pharmacocinétique : Le métabolisme de la kétamine est essentiellement hépatique via le cytochrome P450.

La norkétamine est un des métabolites issus de la dégradation de la kétamine.

Après l'injection de la kétamine, les concentrations plasmatiques de kétamine diminuent rapidement. La demi-vie plasmatique terminale est d'environ 3 heures chez l'homme.

La norkétamine produite quelques minutes après l'injection de kétamine a une action kétamine-like limitée (environ 20 % de l'effet) mais elle tend à s'accumuler et pourrait être responsable d'une partie de l'effet antalgique de la kétamine.

L'excrétion est essentiellement urinaire sous forme de métabolites.

#### Effets indésirables attendus:

- effets neuropsychiques : hallucinations, cauchemars...
- hypertension artérielle et tachycardie
- nausées, vomissements

L'apparition d'effets indésirables dès le jour de l'introduction de la kétamine sera relevée sur la feuille de recueil de données.

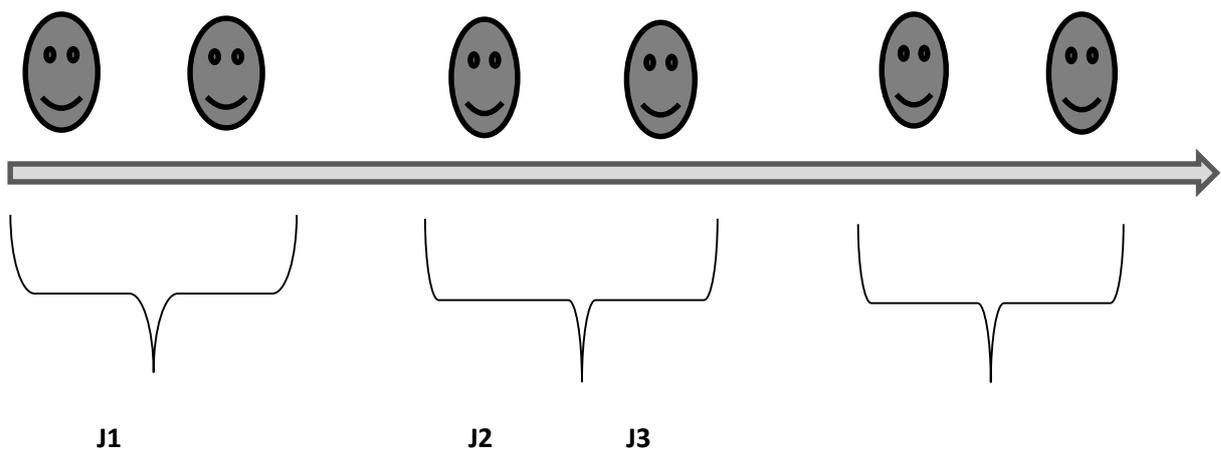
### **4.3 Critères de sortie d'étude**

Le traitement peut être amené à être interrompu de façon prématurée pour diverses raisons :

- Décision de l'investigateur
- Incapacité du patient à poursuivre l'étude (contre-indication, épisode aigu intercurrent, détérioration clinique, décès...)
- Survenue d'un évènement indésirable, qui à l'appréciation du prescripteur justifie un arrêt du traitement.
- Retrait du consentement du patient (ou de ses parents pour les enfants mineurs).

## 5. Bilan d'évaluation

### 5.1 Schéma



Evaluation médicale:

Efficacité EVA

Tolérance

Recueil du traitement antalgique en cours



Début du traitement par kétamine

## 5.2 Inclusion

Le bilan d'inclusion permet d'apprécier l'éligibilité du patient et d'avoir une évaluation initiale de la douleur.

Il comprend les évaluations suivantes :

- Caractéristiques générales du patient : données démographiques, histoire de la maladie, stade et évolution de la maladie, traitement oncologique en cours.
- Recueil des traitements antalgiques en cours au moment de l'introduction de la kétamine.
- Caractéristiques de la douleur :
  - Type de douleur : nociceptive, neuropathique, mixte
  - Evaluation de la composante neuropathique (DN4)
  - Localisation de la douleur
  - Evaluation de l'intensité de la douleur (EVA maximale à J0 avant introduction de la kétamine)
  - Traitement antérieur en relation avec la douleur (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie)

## 5.3 Suivi du patient pendant le traitement

Les patients seront hospitalisés pendant toute la durée du traitement.

Les évaluations seront réalisées selon les protocoles de surveillance de la douleur de chaque service. Il n'y aura pas d'évaluation ni d'examen supplémentaire.

Les EVA maximales à J1, J2 et J3 seront recueillies.

L'EVA maximale de J1 correspond à l'EVA maximale le jour de l'introduction de la kétamine, avant sa mise en place

Aucun suivi n'est prévu après les 3 jours de traitement prévus par le protocole.

L'évaluation de la douleur sera faite par auto évaluation après 6 ans (EVA) ou par Hétéro évaluation chez les moins de 6 ans (grille HEDEN).

## **6. Origine et circulation des données**

### **6.1 Origine des données**

Les patients seront identifiés dans la base de données par :

- Un numéro de centre,
- Un numéro de patient,
- Un monogramme (première lettre du nom et première lettre du prénom),
- Une date de naissance (mois/année).

Des clés d'identification seront attribuées à l'enregistrement des patients dans la base de données. Ces clés seront utilisées par la personne en charge de la saisie des données et par la personne en charge de l'analyse des données. Elles permettront de contrôler que les données recueillies sont rattachées à la bonne personne.

### **6.2 Recueil et traitement des données**

Le recueil de données sera réalisé pour chaque patient enregistré dans cette étude observationnelle via un bordereau de recueil de données. Les données reportées sur ce formulaire seront transmises, par courrier, au pédiatre oncologue en charge du projet.

### **6.3 Traitement informatique des données**

Les données recueillies seront saisies et hébergées par l'Unité de Traitement de la Douleur de l'Enfant de l'IHOP (Lyon).

Le répertoire informatique contenant la base de données sera en accès restreint (lié à un code connexion au réseau informatique de l'IHOP).

Les données seront utilisées de manière anonyme dans les rapports, présentations ou publications.

## 7. Méthodologie statistique

### 7.1 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le schéma de l'étude est basé sur la comparaison d'un taux de succès observé (taux de patients présentant une diminution d'au moins 2 points du score de douleur entre le jour de l'introduction du traitement par kétamine (J1) et l'évaluation à 48 heures (J3) à un taux de référence fixé à priori.

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé selon les tables décrites par A'Hern (Stat.Med. 2001 ;20 :859-866). Pour évaluer une amélioration significative du score de douleur selon les critères pré-définis, une efficacité sur plus de 90% des patients serait souhaitable (=P0), mais si cette efficacité survenait chez moins de 70% des patients l'utilisation de kétamine pourrait rester controversée (=PI). Ces valeurs ont été choisies d'après l'expérience clinique des investigateurs du fait de l'absence de données de la littérature de référence.

Sous ces hypothèses, et avec un risque d'erreur de première espèce ( $\alpha$ ) fixé à 5 % et une puissance ( $\beta$ ) de 90 %, il est nécessaire d'inclure 37 patients pour rejeter l'hypothèse nulle  $H_0 : PI < P0$  en situation unilatérale. Un minimum de 31 succès est nécessaire pour conclure à l'efficacité du traitement par kétamine.

### 7.2 Analyse statistique

#### Populations d'analyse

La population évaluable pour le critère de jugement principal comprend tous les patients inclus dans l'étude sans déviation majeure au protocole.

La population évaluable pour la tolérance comprend tous les patients éligibles ayant reçu au moins une injection de kétamine.

Les déviations majeures au protocole sont définies comme suit :

- Non-respect des critères d'inclusion et de non inclusion
- Non-respect des conditions d'administration du traitement à l'étude

#### Méthode d'analyse

#### De manière générale :

Les variables qualitatives seront décrites par leur effectif, le nombre de valeurs manquantes, le pourcentage de patients pour chaque catégorie. Dans le calcul des pourcentages, les patients ayant des valeurs manquantes ne seront jamais considérés sauf spécification contraire.

Les variables quantitatives seront décrites par le nombre de patients, le nombre de valeurs manquantes, la moyenne, l'écart type, la valeur minimum et la valeur maximum.

#### Analyse du critère de jugement principal :

Le taux de succès [taux de patients présentant une diminution d'au moins 2 points du score de douleur entre l'introduction de la kétamine (J1) et une mesure effectuée 48 heures plus tard (J3)] sera analysé dans la population évaluable pour le critère de jugement principal. L'analyse du taux de succès sera présentée sous forme de statistiques descriptives (pourcentages et intervalles de confiance à 95 %). Le nombre de succès observé sera confronté à la valeur minimale de 31 succès, valeur nécessaire pour conclure à l'efficacité du traitement étudié selon le plan expérimental de phase II présenté par A'Hern(Stat.Med. 2001 ;20 :859-866).

#### Analyse des critères de jugement secondaires :

Les pourcentages de patients présentant une diminution d'au moins 2 points du score de douleur entre le J1 et le J2 ( $P2$ ) puis entre le J2 et le J3 ( $P3$ ) seront confrontés à l'hypothèse nulle suivante :  $P2=0$  et  $P3=0$  par un test de proportion univarié.

L'analyse de la tolérance de la kétamine sera réalisée dans la population évaluable pour la tolérance et sera présentée sous forme de statistiques descriptives (pourcentages et intervalles de confiance à 95 %).

La prescription concomitante des autres antalgiques sera évaluée par un test de la différence des moyennes à 0.

La satisfaction des patients et des prescripteurs sera présentée sous la forme de statistiques descriptives (pourcentages et intervalles de confiance à 95%), de même que les habitudes de prescription de la kétamine.

# Etude Kétamine. Recueil de données

N° Centre prescripteur :                      N° patient :                      Date de l'introduction de la  
kétamine :

## Données patient

- 
- 1- Initiales (premiere lettre) : Nom = \_                      Prenom=\_  
 2- Date de naissance (mois/ année):    \_ \_ / \_ \_  
 3- sexe :    M                       F                       poids =  
 4- Type de pathologie :            Tumeur Solide                       Leucémie   
 5- Date du diagnostic initial : \_ \_ / \_ \_ / \_ \_  
 6- Type de prise en charge :                      curative                       palliative

## Douleur motivant la prescription de kétamine

- 
- 1- Localisation de la (ou des) douleur (s): diffuse                       localisée   
 précisez :.....
- 2- La douleur est en lien avec :
- a. Evolution de la maladie tumorale :    Oui     Non   
 b. Un traitement    Oui     Non   
 Chirurgie                      Oui     Non                       ..... Date de l'intervention :  
 Chimiothérapie            Oui     Non                       ..... Date de la dernière cure :  
 Radiothérapie            Oui     Non                       ..... Date de la dernière irradiation :
- c. Autre :
- 3- Type de douleur :
- Neuropathique pure  (DN4 =                      )                      Nociceptive pure                       Mixte
- 4- La douleur justifiant la prescription de kétamine est présente depuis :
- Moins de 48 h                       Entre 48 h et 8 jours                       Plus de 8 j

## Traitements antalgiques en cours à l'introduction de la kétamine

---

	Oui	Non	Dose (mg/kg/j)	Voie IV / PO
1- Paracétamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2- Tramadol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3- Nalbuphine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4- Morphine PCA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5- Antiépileptique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6- Antidépresseur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7- Autre : .....				

## Prescription de Kétamine

- 
- 1- Prescription de Benzodiazépine associée :                      Oui                       Non   
 Si oui, précisez en claire le type, la dose et la voie d'administration

- 2- Voie d'administration :  
 IV  si oui précisez (direct, sur 24h ; sur n h) : Per Os   
 3- Dose en mg/kg/jour : J1 : J2 : J3

Efficacité (EVA 0-10)

Temps	J1	J2	J3
EVA MAXIMUM			

- 1- Prescription d'antalgiques toujours associés à J3 :
- |                 | Oui                      | Non                      | Dose (mg/kg/j) | IV                       | / | PO                       |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|---|--------------------------|
| Paracétamol     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                | <input type="checkbox"/> |   | <input type="checkbox"/> |
| Tramadol        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                | <input type="checkbox"/> |   | <input type="checkbox"/> |
| Nalbuphine      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                | <input type="checkbox"/> |   | <input type="checkbox"/> |
| Morphine        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                | <input type="checkbox"/> |   | <input type="checkbox"/> |
| Antiépileptique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                | <input type="checkbox"/> |   | <input type="checkbox"/> |
| Antidépresseur  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                | <input type="checkbox"/> |   | <input type="checkbox"/> |
| Autre : .....   |                          |                          |                |                          |   |                          |
- 2- Recours à un antalgique supplémentaire depuis l'introduction de Kétamine, si oui précisez :.....

Tolérance

- | 1- Effet indésirables | Oui                      | Non                      |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Hallucinations        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cauchemards           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles de l'humeur  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Somnolence            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nausées/ vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autre :.....          |                          |                          |
- Arrêt du traitement avant J 3 pour intolérance : Oui  Non   
 Arrêt de la kétamine avant J 3 pour inefficacité : Oui  Non

Vécu , Satisfaction du patient à J3

La prescription de kétamine a-t-elle été jugée par votre patient comme (lui poser la question ; si trop jeune demander aux parents) :

- Très aidante  Peu aidante  Sans effet  Délétère

Vécu, Satisfaction du prescripteur

Vous avez jugé votre prescription de kétamine comme :

- Très aidante  Peu aidante  Sans effet  Délétère

Commentaires libres

## Numéros de Centres

- 01 : Centre Léon Bérard Lyon
- 02 : CHU de Grenoble (HCE)
- 03 : Institut Gustave Roussy
- 04 : Institut Curie
- 05 : Hôpital Necker enfants malades
- 06 : CHU de Nantes
- 07 : CHU de Brest
- 08 : Centre Oscar Lambret Lille
- 09 : CHU d' Angers
- 10 : CHU de Nancy
- 11 : CHU de Saint Etienne
- 12 : CHU de Montpellier
- 13 : CHU de Marseille (ap-hm)
- 14 : CHRU de Strasbourg
- 15 : Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval Nice
- 16 : CHU d' Amiens
- 17 : CHU de Clermont-Ferrand
- 18 : CHU de Besançon
- 19 : CHU de Dijon
- 20 : CHU de Bordeaux
- 21 : CHU de Caen
- 22 : CHU de Rouen
- 23 : CHU de Toulouse
- 24 : CHU de Rennes
- 25 : CHU de Tours
- 26 : CHU de Reims
- 27 : Hôpital Robert Debré
- 28 : CHU de Limoges

Feuilles de recueil des données à faire suivre par courrier à :

Dr Perrine MAREC-BERARD, MD  
Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique  
Unité de traitement de la douleur de l'enfant  
1 place Joseph Renaut  
69008 Lyon

## **Lettre d'information destinée aux patients pour participation à une recherche biomédicale**

---

**Titre de la recherche : ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT ANTALGIQUE PAR KETAMINE DANS LA DOULEUR PROLONGÉE D'ORIGINE CANCÉREUSE EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE**

Madame, Monsieur,

Nous proposons à votre enfant de participer à une étude de recherche clinique. Ce document vous détaille en quoi consiste cette étude.

➤ **Quels sont les objectifs de cette étude ?**

La kétamine est un médicament bien connu et de plus en plus utilisé chez les patients adultes pour prendre en charge les douleurs réfractaires aux antalgiques classiques. Chez l'enfant l'expérience clinique semble de même montrer une efficacité. Nous réalisons cette étude purement observationnelle afin d'étayer les connaissances sur l'utilisation de ce médicament en pédiatrie.

Les objectifs sont :           1/ l'évaluation des modalités de prescription de la kétamine  
  2/ l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance clinique de ce traitement

➤ **Comment va se dérouler cette étude ?**

L'inclusion des patients dans l'étude se fera de manière prospective sur 9 à 12 mois. Nous recueillerons les données sur l'efficacité de ce médicament sur la douleur de votre enfant ainsi que sur l'apparition éventuelle d'effets indésirables. Cette étude étant purement observationnelle, aucun examen, surveillance ou prise de sang supplémentaire ne sera réalisé sur votre enfant.

Votre collaboration à cette étude n'entraînera pas de participation financière de votre part.

➤ **Quels sont vos droits ?**

Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire. Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, cela n'entraînera aucune modification dans le suivi et les soins apportés à votre enfant.

Vous pouvez de même vous retirer de l'étude à tout moment, cela n'entraînera aucune modification de prise en charge pour votre enfant.

Toute information vous concernant recueillie pendant cet essai sera traitée de façon confidentielle.

Les données relatives à votre enfant resteront confidentielles. Elles seront recueillies puis rendues confidentielles sans mention des noms et prénoms avant d'être traitées, conformément aux exigences de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) protégeant la confidentialité ; en aucune manière il ne sera possible de connaître l'identité de votre enfant (excepté pour l'équipe médicale qui en a la charge). La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé par le responsable de l'étude. S'agissant de données nominatives, vous bénéficiez à tout moment, du droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès des responsables de l'étude et, en ce qui concerne les informations de nature médicale, ce droit est exercé par l'intermédiaire du Docteur MAREC BERARD (Centre Léon Bérard Lyon) conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades) les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

## **Lettre d'information destinée aux patients mineurs pour participation à une étude observationnelle**

---

Titre de la recherche : **EVALUATION DE L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT ANTALGIQUE PAR KETAMINE DANS LA DOULEUR PROLONGEE D'ORIGINE CANCEREUSE EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE**

Pour soulager au mieux tes douleurs, les médecins ont décidé de commencer un nouveau médicament qui s'appelle la kétamine.

Les médecins utilisent très souvent ce médicament pour traiter des adultes qui ont mal, et qui ne sont pas soulagés par les médicaments contre la douleur.

Chez les enfants, ce médicament est aussi souvent utilisé.

Pour étudier tous les effets de ce médicament, les médecins vont noter dans un livre de données les renseignements sur l'évolution de ta douleur après le début de ce traitement et sur l'apparition de nouveau symptôme.

Ces renseignements seront notés pendant 3 jours d'affilé.

Pour toi cela ne changera rien, on s'occupera de toi comme d'habitude et il n'y aura pas de prise de sang en plus.

Les médecins font tout ça pour comprendre et pouvoir soulager le mieux possible les enfants qui comme toi ont mal depuis plusieurs jours.

Si cela t'intéresse, tu pourras demander aux médecins qui te donneront les conclusions de ce travail.

## Accord de participation à une recherche biomédicale

### La kétamine dans la douleur prolongée d'origine cancéreuse en pédiatrie : efficacité et tolérance

Je soussignée M/ Mme : .....

Responsable légal de l'enfant : .....

Accepte de participer à l'étude : « La kétamine dans la douleur prolongée d'origine cancéreuse en pédiatrie : efficacité et tolérance »

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le

Dr .....

J'ai bien compris que :

- Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui seront prodigués à mon enfant ou à moi-même (patient majeur)
- Toutes les données recueillies pendant cet essai seront traitées de manière confidentielle.

Les documents du dossier médical de mon enfant / de mon dossier médical, qui se rapportent à l'étude pourront être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé.

J'accepte

Je n'accepte pas

Les données nominatives me concernant recueillies à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatique automatisé. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification auprès du Dr : *P Marec Bérard (centre Léon Bérard layon)*

J'accepte

Je n'accepte pas

Fait à ..... Le .....

Signature du patient majeur ou du responsable légal :

## Annexe 9 : Déclaration CCTIRS



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

### Direction générale de la recherche et de l'innovation

Service de la performance, du financement et de  
la contractualisation avec les organismes de recherche  
Département de la culture scientifique et des relations avec la société

Comité Consultatif sur le traitement de l'information  
en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)  
1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05  
Affaire suivie par : Claudine Poudroux

Paris, le 3 novembre 2014

DGRI lettre chrono n°MG/CP/2014.817 – Recommandée avec AR  
Votre Réf. : -

Dossier CCTIRS n° 14.655  
(à rappeler dans toute correspondance)  
Responsable administrative CCTIRS : F. Gaufreteau  
Mél. : francine.gaufreteau@recherche.gouv.fr

Madame,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Utilisation de la kétamine dans les douleurs prolongées d'origine cancéreuse en oncologie pédiatrique. ».

Après examen, le Comité consultatif a réservé son avis sur votre projet. Si l'étude est déjà réalisée le CCTIRS ne peut pas émettre d'avis (début prévu en avril 2014 avec 6 mois d'inclusion et un suivi de 3 jours pour chaque patient).

En revanche, si l'étude n'est pas encore réalisée le CCTIRS émet un avis réservé et un nouveau dossier devra être présenté au comité en prenant en compte les remarques suivantes :

- actualiser le calendrier,
- le protocole indique qu'un identifiant unique sera attribué et précise sa composition. Mais sur le questionnaire figure le recueil des 3 premières lettres du nom et du prénom, il semble que le centre prescripteur soit écrit en clair, que la date de naissance complète soit recueillie et qu'aucun numéro de patient ne figure. Afin d'assurer la confidentialité des informations recueillies, le questionnaire doit être mis en conformité avec ce qui est écrit dans le protocole pour le dossier transmis à la CNIL : un numéro de centre et de patient, les seules initiales (ne sont pas indispensables) et la date de naissance ne doit comporter que le mois et l'année,
- il semble s'agir d'une étude multicentrique mais à aucun moment cela est clairement indiqué dans le protocole. La liste des centres participants doit également y figurer,
- les questionnaires papiers ne doivent pas être envoyés par fax au centre coordonnateur,
- la lettre d'information doit être globalement revue : en plus de la lettre d'information aux jeunes adultes, une lettre d'information doit être clairement adressée aux parents des enfants mineurs, elle doit préciser les droits réglementaires (retrait et rectification) et auprès de qui peuvent s'exercer ces droits, mais elle doit aussi indiquer le respect de la confidentialité dans le traitement des données. Un consentement des parents, bien que non obligatoire dans le cadre d'une étude observationnelle, serait souhaitable. Une lettre d'information adaptée devrait être rédigée pour les enfants en âge de comprendre (voir le guide de rédaction sur le site du CCTIRS),
- un calcul du nombre de sujets nécessaires et un plan d'analyse doivent figurer dans le protocole. Il est conseillé de se rapprocher d'un méthodologiste.

.../...

<http://www.recherche.gouv.fr>



2- (suite CCTIRS n° 14.655)

Le Comité vous prie de tenir compte de ces observations pour le retour de votre dossier. Celui-ci comportera une lettre d'accompagnement précisant les modifications apportées ou non au dossier.

Toute modification apportée doit être **présentée dans la lettre d'envoi et surlignée dans le nouveau protocole (un dossier complet doit être constitué à nouveau).**

Nous vous informons qu'un guideline de rédaction de la lettre d'information et du formulaire de consentement est disponible sur le site web du CCTIRS.

Dans l'attente des **trois exemplaires** de votre nouveau dossier revu en ce sens, je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations les meilleures.

Jean-Louis SERRE  
Président du Comité consultatif

Madame Perrine MAREC-BERARD  
Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrie (IHOP)  
Unité de Traitement de la Douleur de l'Enfant  
1 place Joseph Renaut  
69008 LYON

Copie à : Madame Sylvie NEGRIER  
Centre Léon Bérard  
28 rue Laënnec  
69373 LYON Cedex 08



Liberté • Egalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

» DRE

Direction générale de la recherche et de l'innovation

Paris le 15 janvier 2015

Comité Consultatif sur le traitement de l'information  
en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

DGRI CCTIRS n°DH/JD.15..072  
Fax : 01 55 55 88 50  
Mél.secrétariat.cctir@recherche.gouv.fr

1 rue Descartes  
75231 Paris Cedex 05

Recommandé avec AR  
Dossier n°14.655bis  
(à rappeler dans toute correspondance)

Madame,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : «La kétamine dans la douleur prolongée d'origine cancéreuse oncologie pédiatrique : efficacité, tolérance».

Après réexamen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint. Il appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance, par courrier postal incluant un dossier unique où les éléments anciens figurent en «**barrés**» et les éléments nouveaux sont **surlignés**.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations les meilleures.

Didier Hoffschir  
Chef du département de la culture scientifique  
et des relations avec la société

Madame Perrine MAREC-BERARD  
Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOP)  
Unité de Traitement de la Douleur de l'Enfant  
1, place Joseph Renaut  
69008 LYON

Copie : Madame Sylvie NEGRIER  
Centre Léon Bérard  
28 rue Laënnec  
69373 LYON Cedex 08

<http://www.recherche.gouv.fr>



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Délégation générale de la recherche et de l'innovation

**Comité consultatif sur le traitement de l'information  
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 14.655bis

**Intitulé de la demande :** La kétamine dans la douleur prolongée d'origine cancéreuse oncologie pédiatrique :  
efficacité, tolérance.

**Demandeur :** Centre Léon Bérard  
**Madame Sylvie NEGRIER**  
28, rue Laënnec  
69373 LYON Cedex 08

**Responsable :** **Perrine MAREC-BERARD**  
Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOP)  
Unité Traitement de la Douleur de l'Enfant  
1, place Joseph Renaut  
69008 LYON

**Dossier reçu le :** 10 décembre 2014

**Dossier examiné le :** 8 janvier 2015

**Avis du Comité consultatif :**

Avis favorable

Fait à Paris, le 15 janvier 2015

Le Président du Comité consultatif  
Jean-Louis SERRE

1, rue Descartes – 75231 Paris Cedex 05  
<http://www.recherche.gouv.fr>

## Annexe 10 : Déclaration CNIL

**CNIL**   
8 rue Vivienne 75083 Paris cedex 02  
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00  
www.cnil.fr

Cadre réservé à la CNIL

N° d'enregistrement :

915129

### DEMANDE D'AUTORISATION D'UN TRAITEMENT DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ (Chapitre IX de la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004)

#### 1 Le demandeur (responsable du traitement / promoteur de la recherche)

<b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> CENTRE LEON BERARD	<b>Sigle (facultatif) :</b> CLB
<b>Service :</b> IHOP	<b>N° SIRET :</b> 779924133 00019
<b>Adresse :</b> 28 RUE LAENNEC	<b>Code APE :</b> 8610Z Activités hospitalières
<b>Code postal :</b> 69373 - <b>Ville :</b> LYON CEDEX 08	<b>Téléphone :</b> 0478782937
<b>Adresse électronique :</b> PERRINE.MAREC-BERARD@LYON.UNICANCER.FR	<b>Fax :</b> 0478782703

#### 2 Identification de l'investigateur et/ou du responsable de la recherche

<b>Votre nom (ou raison sociale) :</b> MAREC-BERARD Perrine	<b>Sigle (Facultatif) :</b>
<b>Service :</b>	<b>N° SIRET :</b>
<b>Adresse :</b> INSTITUT D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE (IHOP)	<b>Code NAF :</b>
<b>Code postal :</b> 69008 <b>Ville :</b> LYON	<b>Téléphone :</b> 0478782937
<b>Adresse électronique :</b> PERRINE.MAREC-BERARD@LYON.UNICANCER.FR	<b>Fax :</b> 0469166551

#### 2 Service chargé de la mise en œuvre du traitement (lieu d'implantation)

*(Veuillez préciser quel est le service ou l'organisme qui effectue, en pratique, le traitement)*  
Si le traitement est assuré par un tiers (prestataire, sous-traitant) ou un service différent du déclarant, veuillez compléter le tableau ci-dessous :

<b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> CENTRE LEON BERARD	<b>Sigle (Facultatif) :</b> CLB
<b>Service :</b> IHOP	<b>N° SIRET :</b> 779924133 00019
<b>Adresse :</b> 28 RUE LAENNEC	<b>Code NAF :</b> 8610Z Activités hospitalières
<b>Code postal :</b> 69373 - <b>Ville :</b> LYON CEDEX 08	<b>Téléphone :</b> 0478782937
<b>Adresse électronique :</b> PERRINE.MAREC-BERARD@LYON.UNICANCER.FR	<b>Fax :</b> 0478782703

**4 Avis rendu par le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)**

Numéro de l'avis : 14655bis

Date : 08/01/2015

**!** Veuillez transmettre l'avis du CCTIRS et en cas d'avis réservé, les réponses données à ses réserves**5 Finalité de la recherche**

Quelle est la finalité et l'objectif de votre recherche ?

LA KETAMINE DANS LA DOULEUR PROLONGEE D'ORIGINE CANCEREUSE EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE : ETUDE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE. LE BUT DE CETTE ETUDE OBSERVATIONNELLE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE EST : - D'ANALYSER LES INDICATIONS DE PRESCRIPTION DE LA KETAMINE DANS LES DIFFERENTS CENTRES FRANCAIS DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'ENFANT, - D'EVALUER L'EFFICACITE DE CE TRAITEMENT ET SA TOLERANCE CLINIQUE, - DE MONTRER QU'IL EXISTE UN INTERET DANS DES INDICATIONS BIEN CHOISIES.

Dénomination de la recherche (facultatif) ?

LA KETAMINE DANS LA DOULEUR PROLONGEE D'ORIGINE CANCEREUSE ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

**!** Veuillez transmettre le dossier présenté au CTIRS comportant en particulier le protocole de recherche

**6** Données traitées

Catégories de données	Détail (précisez le détails des données traitées)	Origine (comment avez vous collecté ces données ?)	Durée de conservation (combien de temps conserverez-vous les données sur support informatique?)	Destinataires (veuillez indiquer les organismes auxquels vous transmettez les données)
<b>État-civil, Identité, Données d'identification.</b>	<input type="checkbox"/> Nom <input type="checkbox"/> Prénom <input checked="" type="checkbox"/> Numéro d'ordre <input checked="" type="checkbox"/> Initiales <input checked="" type="checkbox"/> Autres. (précisez) : Date de naissance	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input checked="" type="checkbox"/> Autre, précisez : Médecin responsable du patient, dossier patient	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input checked="" type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires : Aucun. Les données sont saisies, hébergées et analysées au Centre Léon Bérard.
<b>Données de santé</b> (habitudes de vie, situation familiale, etc.)	<input checked="" type="checkbox"/> Pathologie, affection <input type="checkbox"/> Antécédents familiaux, <input checked="" type="checkbox"/> Données relatives aux soins <input type="checkbox"/> Situations ou comportements à risques <input checked="" type="checkbox"/> Autres. (précisez): toxicité traitement reçu	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input checked="" type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez : Médecin responsable du patient, dossier patient	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input checked="" type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires : Aucun. Les données sont saisies, hébergées et analysées au Centre Léon Bérard.
<b>Vie personnelle</b> (CV, scolarité, formation professionnelle, distinctions, etc.)	<input type="checkbox"/> habitude de vie <input type="checkbox"/> Situation familiale <input type="checkbox"/> Autres. (précisez):	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :
<b>Vie professionnelle</b> (CV, scolarité, formation professionnelle, distinctions, etc.)	<input type="checkbox"/> CV <input type="checkbox"/> Situation professionnelle <input type="checkbox"/> Scolarité, formation <input type="checkbox"/> Autres. (précisez):	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :
<b>Prélèvements biologiques identifiants</b> (ex : données génétiques)	Précisez :	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :
<b>Opinions philosophiques, politiques, religieuses, syndicales, vie sexuelle, origine ethno- raciale</b>	<input type="checkbox"/> Origines raciales ou ethniques <input type="checkbox"/> Opinions politiques <input type="checkbox"/> Opinions philosophiques <input type="checkbox"/> Opinions religieuses <input type="checkbox"/> Appartenance syndicale	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :

	<input type="checkbox"/> Vie sexuelle			
N° de sécurité sociale (NIR)		<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :
Infractions, condamnations, mesures de sûreté	<input type="checkbox"/> Infractions <input type="checkbox"/> Condamnations <input type="checkbox"/> Mesures de sûreté	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :
Appréciation sur les difficultés sociales des personnes	Précisez :	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :
Décès des personnes	<input type="checkbox"/> Statut vital <input type="checkbox"/> Cause de décès	<input type="checkbox"/> RNIPP <input type="checkbox"/> INSERM (CepiDc) <input type="checkbox"/> Autre, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :
Données de l'assurance maladie		<input type="checkbox"/> SNIIRAM <input type="checkbox"/> RNIAM <input type="checkbox"/> Bases locales, précisez :	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires :
Identité/données d'identification des investigateurs	<input type="checkbox"/> Nom <input type="checkbox"/> Prénom <input checked="" type="checkbox"/> Adresse <input checked="" type="checkbox"/> Autres modes d'identification. Précisez : Code numérique	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input checked="" type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez : Code numérique attribué par le responsable de la recherche	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input checked="" type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires : Aucun. Les données sont saisies, hébergées et analysées au Centre Léon Bérard.
Autres données	Précisez : Sexe	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input checked="" type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez : Médecin responsable du patient, dossier patient	<input type="checkbox"/> Jusqu'à la fin de l'étude <input checked="" type="checkbox"/> Après publication des résultats <input type="checkbox"/> Autre durée, précisez	Destinataires : Aucun. Les données sont saisies, hébergées et analysées au Centre Léon Bérard.

## 7 Transferts de données hors de l'Union européenne

Vous transmettez des données **directement identifiantes** hors de l'union européenne vers un pays n'assurant pas un niveau de protection suffisant (cf liste à jour de ces pays sur la carte interactive du site internet de la CNIL ([www.cnil.fr/vos-responsabilites/le-transfert-de-donnees-a-letranger/](http://www.cnil.fr/vos-responsabilites/le-transfert-de-donnees-a-letranger/)) :

Oui  Non

**!** Si oui, merci de compléter l'annexe « Transfert de données hors de l'Union européenne »

## 8 Information individuelle des personnes concernées et droit d'accès

*L'obligation d'information : article 57 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.*

Comment informez-vous les personnes concernées ?

- Par une note d'information individuelle, à joindre  
 Par un formulaire de recueil du consentement, à joindre notamment en cas de prélèvement biologique identifiant  
 Par un autre moyen (information orale par exemple). Veuillez préciser :

**!** Veuillez joindre la note individuelle et le cas échéant le formulaire de recueil du consentement

Veuillez indiquer les coordonnées du service chargé de répondre aux demandes de droit d'accès :

NOM (prénom) ou raison sociale : CENTRE LEON BERARD	Sigle (facultatif) : CLB
	N° SIRET : 779924133 00019
Service : IHOP	Code NAF : 8610Z Activités hospitalières
Adresse : 28 RUE LAENNEC	
Code postal : 69373 Ville : LYON CEDEX 08	Téléphone : 0478782937
Adresse électronique : PERRINE.MAREC-BERARD@LYON.UNICANCER.FR	Fax : 0478782703

Vous ne pouvez pas informer les personnes concernées et vous souhaitez bénéficier d'une dérogation à l'obligation individuelle d'information des personnes concernées. Pour quelles raisons ?

**9** Signature du responsable

Je m'engage à ce que le traitement décrit par cette déclaration respecte les exigences de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Personne responsable de l'organisme déclarant.

**NOM et prénom** : MAREC-BERARD Perrine

Date le : 25-02-2015

Fonction : Médecin, Praticien

Signature

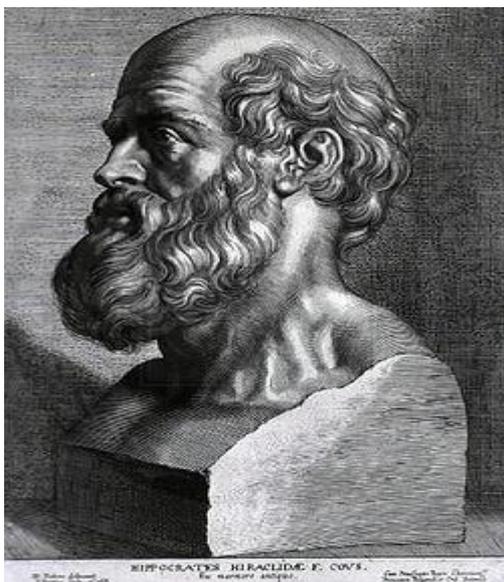
**Adresse électronique** : PERRINE.MAREC-  
BERARD@LYON.UNICANCER.FR

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à permettre à la CNIL l'instruction des déclarations qu'elle reçoit. Elles sont destinées aux membres et services de la CNIL. Certaines données figurant dans ce formulaire sont mises à disposition du public en application de l'article 31 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée. Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent en vous adressant à la CNIL: 8 rue Vivienne – CS 30223 – 75083 Paris cedex 02.

**!** Récapitulatif des documents à joindre au présent formulaire

- le protocole de recherche,
- l'avis du Comité consultatif et en cas d'avis assorti de réserves, les réponses qui ont été apportées aux réserves,
- la note individuelle d'information et le cas échéant, le formulaire de recueil du consentement,
- l'annexe relative aux transferts de données vers un État n'appartenant pas à l'Union Européenne.

## PARTIE 6 : SERMENT D'HIPPOCRATE



# SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*