

# RESUME

## DE LA REUNION SFCE DOULEUR

### DU 30/05/2008

Rédigé par Perrine MAREC BERARD et Claudine SCHMITT

#### **I - SEROTONINE ET PROCESSUS DOULOUREUX (Gérald MICK)**

La sérotonine est un neuromodulateur découvert il y a plus de 50 ans (travaux dans le domaine cardiovasculaire). Au travers de ces multiples récepteurs, elle intervient à de nombreux niveaux et de multiples façons dans les processus douloureux. Le poids total de cette monoamine n'excède pas 10 mg chez l'Homme.

La sérotonine (5 hydroxytryptamine, 5 HT), est retrouvée à forte concentration : dans les plaquettes sanguines, la paroi du tractus digestif (95 % cellules entérochromaffines) et dans le système nerveux central.

Les plaquettes fixent la sérotonine libérée dans le plasma par les cellules entérochromaffines. L'action de la sérotonine est toujours locale dans les différents tissus qui la produisent ou la contiennent sauf au niveau du système nerveux central [elle est issue de quelques groupes neuronaux (noyaux du raphé), elle est distribuée dans l'ensemble de l'encéphale et dans la moelle surtout lombaire].

La demi-vie est d'environ 5 jours dans les plaquettes et le tube digestif mais de quelques minutes dans le système nerveux central.

La sérotonine, une fois libérée au niveau des terminaisons des axones, agit sur les neurones post synaptiques puis est recaptée par les terminaisons présynaptiques via un transporteur spécifique.

Lorsqu'elle est libérée au niveau du corps du neurone du raphé, elle agit en retour sur le neurone producteur qui la recapte lorsque sa concentration extracellulaire atteint un certain niveau. Elle régule ainsi, au niveau du raphé, ses propres effets sur l'ensemble du système nerveux central.

#### **Effets biologiques de la sérotonine :**

Ils dépendent des différents types de récepteurs et de leur répartition dans les tissus. Chaque type de récepteurs (classés en 7 types) est impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques (hétérogénéité de structure et topographique), par exemple : comportement alimentaire, sommeil, thermorégulation, sexualité, régulation cardio-vasculaire, gastro-intestinale, neuroendocrine, réflexes nauséux ; mais aussi dans plusieurs situations pathologiques : agressivité, troubles anxieux, obésité, psychose, schizophrénie...).

Les récepteurs ont soit une localisation présynaptique (libération de sérotonine +/- autres neuromodulateurs) ou post synaptique (induisant différents effets).

Lorsque la sérotonine agit comme un neuromodulateur, sa liaison aux récepteurs postsynaptiques 5 HT 1 entraîne hyperpolarisation du neurone cible et effet inhibiteur. Sa liaison au récepteur postsynaptique 5 HT 2 entraîne un effet excitateur. Elle est enfin un neuromédiateur, via les récepteurs 5 HT 3.

Certains récepteurs ont une implication importante dans la biologie de la nociception en fonction de leur localisation pré ou postsynaptique mais aussi de l'environnement neurochimique et de la concentration locale en sérotonine.

5 HT 1 A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raphé : inhibe l'activité des neurones producteurs de sérotonine.</li> <li>• Couche I - II de la corne dorsale de la moelle épinière : pronocif ou antinociceptif selon le contexte neurochimique</li> </ul>
5 HT 1 B	<p>Largement distribué dans le système nerveux central, module l'activité des récepteurs présynaptiques 5 HT 1 A (raphé) soit renforteur soit inhibiteur des contrôles descendants de la nociception au niveau du bulbe ;</p> <p>Inhibe l'activité des fibres C afférentes et favorise vaso constriction ou indirectement vaso dilatation du lit vasculaire cérébral.</p>
5 HT 3	<p>A une activité différente selon le tissu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* En périphérie, pronocif et pro inflammatoire</li> <li>* Au niveau du bulbe, il est pronocif des fibres C afférentes si présynaptique ou anti nociceptif quand post synaptique (neurones spinothalamiques de la corne dorsale de la moelle)</li> </ul>

**Quelles sont les fonctions de la sérotonine dans les processus douloureux ?**

1°) Au niveau périphérique

Quand il y a une lésion nerveuse ou une inflammation tissulaire, la sérotonine est libérée lors de l'agrégation plaquettaire. Elle active les fibres C qui expriment 5 HT 3 ⇒ il y a présence d'un message douloureux par production d'une activité électrique. Les mêmes nocicepteurs sont sensibilisés aux autres molécules algogènes via les récepteurs 5 HT 2 A et aussi à moindre degré les récepteurs 5 HT 1 A. Quand les fibres C sont elles mêmes lésées, leur contenu en sérotonine augmente et les mêmes phénomènes d'activation et de sensibilisation se produisent ⇒ la sérotonine a un rôle clé dans l'hypersensibilisation périphérique (douleur neuropathique).

## 2°) Au niveau central ; les contrôles modulateurs de la douleur

Le support anatomophysiologique des contrôles modulateurs descendants est la coopération entre substance grise péri aqueducale (SGPA), raphé magnus et bulbe ventro médial. Les neurones du raphé magnus qui sont à l'origine de la majorité des projections sérotoninergiques ont aussi un rôle pronociceptif ou alternativement anti nociceptif selon le contexte pharmacologique ou physiologique. Ils sont partie intégrante de la rétro action inhibitrice dans le cadre du contrôle inhibiteur diffus, quand des stimulations nociceptives intenses entraînent la suppression des messages nociceptifs au niveau de la moelle.

Chez le rat, la stimulation électrique du raphé provoque la libération de sérotonine au niveau médullaire avec inhibition présynaptique des fibres C ; elle stimule les interneurons enképhalinergiques ou gabaergiques donc il se produit un contrôle inhibiteur de la transmission du message douloureux afférent.

Dans d'autres contextes, le système sérotoninergique agit différemment. A l'état basal, la stimulation du raphé entraîne activation des récepteurs 5 HT 2 locaux qui favorisent l'activité inhibitrice des projections descendantes.

En douleur aiguë, les neurones du raphé sont pronocifs en présence de faibles quantités d'agonistes 5 HT 1 A, antinociceptifs avec des fortes doses.

En douleur chronique, la concentration en sérotonine est élevée dans le raphé quand un inhibiteur de la recapture est administré de façon continue (désensibilisation des récepteurs 5 HT 1 A présynaptiques).

En douleur aiguë, le récepteur 5 HT 1 B a un rôle inhibiteur direct sur les neurones du RVM mais aussi sur les fibres C afférentes dans la corne dorsale de la moelle. Les récepteurs 5 HT 3 ont eux un rôle pronocif au niveau de la corne dorsale (actions pré et post synaptiques).

Les données pharmacologiques les plus récentes suggèrent que l'action prédominante de la sérotonine est en fait facilitatrice en condition basale, au contraire, lorsque la nociception est mise en jeu, son rôle global est inhibiteur...

**Les projections sérotoninergiques du raphé sur la moelle se comportent comme des systèmes à bascule contextuels dans le contrôle des processus douloureux.**

**L'implication d'autres neuromédiateurs dans ces variations d'effet reste mal connue en dehors de la noradrénaline.**

Selon le contexte émotionnel ou affectif (dépendant lui-même des mêmes systèmes sérotoninergiques au niveau du raphé), ces systèmes peuvent être alternativement facilitateur du message nociceptif ou inhibiteur.

Finalement, la récente mise au point d'un agoniste sélectif des récepteurs 5 HT 1 A a permis de montrer les capacités adaptatives du contrôle de la nociception : une stimulation algogène avec activation de 5 HT 1 A provoque une analgésie paradoxale puis un phénomène de tolérance inversée avec augmentation ultérieure de l'effet analgésique.

### 3°) Au niveau vasculaire et central ; la maladie migraineuse

Les effets vasculaires de la sérotonine sont variables selon sa concentration et le lit vasculaire.

Au niveau périphérique : effet contractile veineux et au niveau capillaire : agrégation plaquettaire et augmentation de la perméabilité.

La sérotonine provoque directement la vasoconstriction des artères de gros calibres. Elle provoque la vasodilatation indirecte des artérioles méningées et intra cérébrales (effets des récepteurs 5 HT 1 B, 5 HT 2 B, 5 HT 2 C, 5 HT 7, sous l'influence du tonus vasculaire initial et de l'état normal ou pathologique des vaisseaux sanguins).

La migraine est l'exemple de la mise en jeu simultanée de ces multiples récepteurs en différents points du système nerveux central et du lit vasculaire cérébral.

Ainsi, un agoniste 5 HT 1 B (exemple Triptan), en dehors de la migraine, a peu d'effet vasomoteur. Lors de la crise, il est probablement vasoconstricteur parce que le lit vasculaire est sensibilisé (activation trigéminovasculaire, prostaglandine et libération de sérotonine)...

C'est la multiplicité des effets des triptans sur les différents récepteurs 5 HT 1 qui explique leur efficacité antimigraineuse.

Les récepteurs 5 HT 2 B et 5 HT 2 C (média des vaisseaux cérébraux) ont un rôle vasodilatateur ce qui explique l'action des molécules « anti sérotoninergiques » telle que pizotifène (Sanmigran) ou oxétorone (Nocertone).

### 4°) Au niveau intestinal

Plusieurs types de récepteurs de la sérotonine sont impliqués dans les fonctions gastro-intestinales fondamentales :

- le réflexe péristaltique : 5 HT 1 B, 5 HT 3, 5 HT 4 et 5 HT 7
- la sécrétion endo luminale : 5 HT 3 et 5 HT 4
- viscéro sensibilité des récepteurs 5 HT 1 B, 5 HT 3 et 5 HT 4 (colon irritable).

Les sétrons, antagonistes 5 HT 3 permettent la prophylaxie du réflexe nauséux.

### 5°) Place de la sérotonine dans les comorbidités de la douleur chronique

- *Troubles affectifs et anxieux* : la prévalence dans les troubles anxieux et thymiques chez les patients douloureux chroniques est significativement supérieure à celle de la population générale. Le rôle de la sérotonine même s'il est fortement suspecté n'est pas démontré entre douleur et dépression et entre anxiété et migraine.

Dans les modèles expérimentaux de dépression et de douleur chronique, les concentrations extra cellulaires en sérotonine et en neuromodulateur sont basses. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ont un effet thymique mais pas d'effet sur les plaintes somatiques.

La Duloxetine a un effet sur les 2 versants si on comprend que les influences entre les troubles thymiques, anxieux et les processus nociceptifs sont réciproques ; la plasticité des mécanismes sous jacents reste indépendante et propre à chaque situation pathologique.

- *Troubles du sommeil*: une douleur aiguë modérée appliquée au cours du sommeil provoque une altération de l'architecture du sommeil. Ces modifications, retrouvées en pathologies douloureuses aiguës, produisent en retour un état hyperalgésique dépendant des mécanismes sérotoninergiques. La lésion des neurones du raphé ou le blocage de la synthèse de sérotonine donne une insomnie prolongée.

6°) Comment agissent les molécules antalgiques dites sérotoninergiques ; comment les antidépresseurs ont-ils une action analgésique ?

Les essais thérapeutiques et l'expérience clinique montrent que la douleur neuropathique est plus sensible à l'action analgésique des antidépresseurs que les autres situations de douleur chronique.

L'efficacité des antidépresseurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) est bien établie, celle des inhibiteurs sélectifs n'est pas démontrée. Les antidépresseurs mixtes (tricyclique mixte, IRSNA) augmentent la concentration extra cellulaire centrale en noradrénaline et sérotonine dans les modèles animaux de dépression (sérotonine dans l'hypothalamus et le cortex préfrontal).

Le mécanisme d'action des antidépresseurs mixtes s'exerce au niveau du tronc cérébral et de la moelle et implique les voies sérotoninergiques descendantes dorsales.

## CONCLUSION

La sérotonine au travers de ces multiples récepteurs intervient à de multiples niveaux dans les processus douloureux. Les effets de cette molécule sont extrêmement diversifiés, le caractère inhibiteur de la nociception des systèmes sérotoninergiques descendants n'est certainement pas le plus important de ces effets.

## II - LES NEWS (Perrine MAREC-BERARD)

Nous faisons donc le point sur les événements et les publications de la fin d'année 2007 et début 2008.

### Les Congrès :

- **14<sup>ème</sup> Congrès National de la SFAP** : Nantes les 19, 20 et 21 juin 2008
- **IASP- 12<sup>th</sup> World Congress on Pain** : Glasgow UK 17/08/2008 au 22/08/2008 (Présentation Poster Groupe Mucite : Etude MK III)
- **7<sup>th</sup> International Forum on Pediatric Pain** : October 2-5, 2008 - Nova Scotia, Canada
- **13<sup>ème</sup> journée du CNRD** : Issy-les-Moulineaux - 10 octobre 2008
- **8<sup>ème</sup> Congrès annuel de la SFETD** : Strasbourg - 19-22 novembre 2008  
NB: Journée du 19 novembre consacrée à la douleur de l'enfant et de l'adolescent
- **5<sup>ème</sup> journée UNESCO « La douleur de l'enfant, quelles réponses ? »**  
Paris le 4 décembre 2008

**Les publications récentes** : plusieurs ouvrages peuvent intéresser les professionnels de la douleur de l'enfant :

- **Les jeunes enfants, les professionnels et la douleur** de Cohen - Edition ERES 25.10.2007
- **Manuel d'hypnose pour les professions de santé** de Didier Michou et Chantal Wood aux éditions Maloine (sortie le 13.09.2007),
- **Comprendre et vaincre la douleur chronique de son enfant** de Lonnie ZELTZER - Editions Retz (sortie le 06.12.2007),
- **La douleur neuropathique et ses frontières** de Didier Bouhassira (Editions Maloine sortie le 01.11.2007).

Par ailleurs, notez que les recommandations pour la prise en charge des soins palliatifs pédiatriques en Europe (IMPACT) viennent d'être traduites en Français.

**Les publications d'articles récents** : plusieurs références peuvent intéresser le groupe :

- **Methadone analgesia for children with advanced cancer.**
- Davies D, Devlaming D, Haines C. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Apr 21
- **Pain, Distress, and Adult-Child Interaction during Venipuncture in Pediatric Oncology: An Examination of Three Types of Venous Access.**  
Spagrud LJ, von Baeyer CL, Ali K, Mpofu C, Fennell LP, Friesen K, Mitchell J. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Apr 7.
- **Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years.**  
Von Baeyer CL, Spagrud LJ. *Pain*. 2006 Sep 21;
- **Pain assessment and management in infants with cancer.**  
Stevens B. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Dec;49(7 Suppl):1097-101.

- **Breakthrough pain in children with cancer.**  
Friedrichsdorf SJ, Finney D, Bergin M, Stevens M, Collins JJ. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Aug;34(2):209-16
- **Oral morphine for cancer pain**  
PJ Wiffen, HJ McQuay *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 4 (Status: Updated)
- **Incidence of postdural puncture headache and backache following diagnostic/therapeutic lumbar puncture using a 22G cutting spinal needle, and after introduction of a 25G pencil point spinal needle.**  
Lowery S, Oliver A. *Paediatr Anaesth.* 2008 Mar;18(3):230-4
- **Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents.**  
Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZM. *J Pain.* 2007 Jun;8(6):515-21

#### Les nouveautés thérapeutiques :

- Mise à disposition de **VERSATIS®**, patch de Lidocaïne 700 mg qui n'a pas d'AMM pédiatrique mais qui peut être utilisé dans certaines indications en particulier les douleurs neuropathiques (application continue au maximum pendant 12 heures).
- **MONOTRAMAL®** forme de Tramadol à libération prolongée avec une prise par 24 h et un premier dosage à 100 mg.

#### Les protocoles en cours :

- Etude MK III terminée, résultats donnés au cours de cette réunion.
- Protocole Xylokaïne et douleurs viscérales en stand by pour l'instant.
- Protocole KOALA (Palifermine dans les mucites) de Daniel ORBACH en attente.

#### Les projets en cours :

- Le groupe de travail douleur et GVH est actuellement en suspens du fait du départ d'Alcira.
- Le groupe de travail DN4 avance (étude psychométrique en cours de réalisation).
- Cécile JEROME réalise en ce moment une enquête au sein de la SFCE sur les pratiques de prise en charge des mucites en Onco-Hématologie ; nous remercions l'ensemble des personnes présentes de répondre à cette enquête qui est faite au nom du groupe SFCE douleur.
- Ludovic MANSUY présente un projet de protocole Biphosphonate dans les douleurs ostéomédullaires par métastase ou envahissement médullaires. On essaye de constituer un groupe de travail qui devrait intéresser Daniel ORBACH, Petronela RACHIERU, Anne DEVILLE, Perrine MAREC-BERARD et Claudine SCHMITT.
- Le groupe de travaillant sur les TENS : on rappelle que le projet était parti de l'équipe infirmière lyonnaise qui avait mis en place une feuille de recueil de données pour collecter des informations sur les indications et l'efficacité de cette technique chez l'enfant. Le projet est pour l'instant très ralenti du fait des remaniements administratifs qui ont eu à Lyon néanmoins l'équipe de l'Institut Curie s'est manifesté pour reprendre les choses en main avec mise au point et amélioration de la feuille de recueil de données.

On propose qu'un groupe de travail se constitue sur le sujet. Sont intéressés Oya SAKIROGLU (Margency), Sarah CHAUMONT, Daniel ORBACH, Carole MERLANT, Philippe LEMOINE, Brigitte CHARON (Necker Enfants Malades) et Clémence RIVET (IHOP - Lyon). L'ensemble du groupe devra se mettre en contact pour avancer sur le sujet.

#### **Les idées pour des travaux futurs :**

Perrine MAREC-BERARD propose de réfléchir sur une étude randomisée pour évaluer l'apport de l'anesthésie locale dans la réalisation des myélogrammes.

### **III - SOINS PALLIATIFS EN PEDIATRIE, COMPTE RENDU DES CONGRES 2006-2007 (Oya SAKIROGLU) :**

Oya fait le compte rendu du Congrès International de Soins Palliatifs Pédiatriques de Sainte Justine qui a eu lieu en 2007. Elle nous rapporte plusieurs communications que vous retrouverez dans le diaporama joint (diaporama 1).

### **IV - ADAPTATION DE L'ECHELLE DN4 EN PEDIATRIE (Petronela RACHIERU) :**

Présentation de l'état d'avancement de l'adaptation du questionnaire DN4 à l'enfant.

On rappelle que le groupe de travail DN4 avance dans la démarche de validation de ce questionnaire d'aide au diagnostic pour les douleurs neuropathiques en pédiatrie. Les dessins ont fait l'objet d'un dépôt de droit d'auteur et sont actuellement disponibles.

#### **L'étude psychométrique en vue de validation :**

Cette étude psychométrique en vue de la validation de ce questionnaire est actuellement en cours de mise en place.

Hypothèse de départ : Un étayage visuel de chaque item verbal du DN4 permet l'amélioration de la compréhension entre l'adulte évaluateur et l'enfant douloureux.

#### **♣ Objectifs:**

- 1 - Tester le matériel, c'est-à-dire la série de dessins afin d'en vérifier la cohérence avec les items verbaux du DN4
- 2 - Améliorer le matériel grâce au recueil de nouveaux dessins réalisés par des enfants

#### **♣ Protocole expérimental**

- Formulaire d'information et de consentement éclairé
- Questionnaire d'information sur le passé douloureux de l'enfant



- Test A : tester les dessins du DN4
  - Chaque dessin sera présenté à l'enfant, sans formulation écrite.
  - Consigne : " *A ton avis, que représente ce dessin ?*"
  - Analyse: afin d'établir une bonne cohérence entre l'item (le ressenti) et le dessin

- Test B : tester les items verbaux du DN4

Consigne :

- 1 - "Pourrais-tu me donner un exemple de situation qui illustrerait une sensation de brûlure ? de froid désagréable ? de décharge électrique ?, de fourmillement ? de picotement ? d'engourdissement ? de démangeaisons?"
- 2 - "Pourrais-tu me faire un dessin de ce que tu viens de décrire ?"

#### ♣ Analyse

- 1 - Vérifier la correspondance entre ce que l'enfant décrit dans son exemple et le dessin : vérification de la capacité de l'enfant à se représenter la situation énoncée oralement
- 2 - Analyse de la cohérence entre l'item et la situation donnée par l'enfant, afin d'établir la bonne compréhension des items par les enfants. L'évaluation devra répondre à la question suivante : la situation donnée peut-elle engendrer ce type de ressenti ? si oui, alors on considère que l'enfant a compris l'item ;
- 3 - Analyser les éléments représentés par l'enfant sur son dessin (présence ou non d'un visage?, d'une expression du visage?, du corps?, d'un stimulus entraînant la sensation?, etc...) et leur fréquence.
- 4 - Analyser la fréquence des situations proposées le plus souvent

#### ♣ Population

Enfants non douloureux (école)

**AGE ?** ==> de 7 à 11 ans, en référence au stade de Piaget

**NOMBRE ?** ==> entre 100 et 200

**Plan du financement** : les premiers fonds ont été apportés par une association du service d'Angers. Par ailleurs, une demande a été faite au laboratoire Pzifer (attente de réponse).

On pourrait présenter le projet en appel d'offre « enfant et santé » et éventuellement en appel d'offre à la fondation de France.

## **V- LE CARNET DOULEUR (Oya SAKIROGLU) :**

On rappelle que l'équipe de Margency avait déjà présenté le projet de mise en place d'un carnet douleur dont les objectifs étaient d'améliorer la prise en charge des douleurs liées aux soins et de trouver un outil de transmission des informations accessibles aux différents intervenants dans les établissements de soins.

*Ce carnet a été mis en place à Margency en février 2005, et actuellement l'équipe réalise une évaluation de l'utilisation de ce carnet.*

On rappelle que ce carnet est personnel à l'enfant et qu'il est constitué de différentes informations sur les techniques médicamenteuses, non médicamenteuses qui permettent la réalisation des gestes.

Tous les gestes potentiellement douloureux doivent y être inscrit et ce carnet est censé être nomade, propriété de l'enfant, il l'accompagne dans tous ses séjours hospitaliers. L'équipe de Margency propose de diffuser ce carnet douleur afin d'en permettre l'utilisation par d'autres services.

## **VI - PROJET D'ETUDE SUR LES BIPHOSPHONATES (Ludovic MANSUY) :**

La recherche d'informations et la bibliographie complète sur l'utilisation des biphosphonates en pédiatrie n'a pas permis d'établir des recommandations strictes.

Il paraîtrait souhaitable de réaliser une étude clinique d'utilisation des biphosphonates dans le traitement de la douleur liée aux métastases osseuses ou aux envahissement médullaire chez l'enfant.

Nous discutons des différents critères d'inclusion de cette étude. Il faudrait cibler les enfants qui sont déjà sous opioïdes et pour lesquels le traitement bien conduit est inefficace ou insuffisant.

Il faudrait se concentrer sur la première perfusion et évaluer l'efficacité dans le mois qui suit.

Le critère principal pourrait être la diminution de consommation des morphiniques de 20 % par exemple...

On discute des modalités de rédaction de cet essai. Un groupe de travail pourrait se constituer, sous l'impulsion de Ludovic Mansuy. Sont intéressés : Perrine, Daniel, Claudine, Petronela et Anne.

## **VII - LES RESULTATS DE L'ETUDE MK III :**

**Kétamine + PCA Morphine versus Placebo + PCA Morphine dans les douleurs de Mucite (diaporama).**

### **Introduction :**

La morphine administrée par voie intraveineuse (IV) est le traitement antalgique de référence pour traiter la douleur des mucites après chimiothérapie.

La PCA est une méthode d'administration optimale chez l'enfant de plus de 5 ans car elle procure le meilleur rapport efficacité -effets secondaires. Cependant, le contrôle de la douleur est souvent insuffisant : dans une étude précédente, M. Duval a montré que la médiane des EVA quotidiennes durant les 4 premiers jours de PCA étaient de 4.1/10 et le délai médian pour obtenir une antalgie acceptable ( $EVA \leq 3$ ) était de 4 jours (Arch. Pediatr.,2000). Ainsi, il paraît utile de rechercher de nouvelles thérapeutiques pour améliorer le contrôle de la douleur induite par la mucite. La Kétamine à faible dose, inhibiteur non sélectif de NMDA qui réduit la sensibilité centrale à la morphine et sa consommation en postopératoire et dans la douleur d'origine cancéreuse est un candidat potentiel pour cette recherche.

### **Matériel et méthodes :**

Nous avons inclus 57 enfants (5 - 18 ans) dans un essai de phase III randomisé multicentrique (9 centres) en double aveugle. Tous les patients ont reçu la morphine selon une méthode de PCA standard ; 27 patients ont reçu du placebo et 30 des faibles doses de Kétamine par voie IV continue (0,12  $\mu$ g/kg/heure).

Les caractéristiques cliniques (âge, poids, sexe) et la douleur (EVA moyenne 4.8/10) étaient similaires dans les 2 bras de traitement lors de l'inclusion dans l'essai.

La moyenne des EVA des 4 premiers jours est l'objectif principal de l'étude et les objectifs secondaires : la mesure des effets indésirables, la consommation de morphine, le délai pour obtenir une  $EVA < 3$ .

### **Résultats :**

La moyenne des EVA des 4 premiers jours est identique dans les 2 bras de traitement : 2.9 (placebo) versus 3.3 (Kétamine),  $p=0.43$ . Elle est obtenue après un délai de 2 jours. Les effets secondaires (Grade 2 à 4) sont semblables dans les deux modalités de traitement : dysphorie 25% (placebo) vs 36 % (Kétamine) ; sédation (37 vs 63% ;  $p=0.046$ ) ; rétention d'urine (15 vs 23% ) ; fréquence moyenne de vomissements (0.28 vs 0.54) ; nombre de jours sans selles (moyenne 3.1 vs 3.7 ). La consommation moyenne de morphine des 10 premiers jours est égale à 165 mg (placebo) vs 204 mg (Kétamine). **Au total, sans que cela soit significatif, il y a plus de toxicité et moins d'efficacité dans le bras Kétamine.**

### **Conclusion :**

L'adjonction de faibles doses de Kétamine IV continue n'améliore pas l'effet antalgique d'une PCA standard de morphine et n'apporte pas de bénéfices cliniques pour traiter la douleur de mucite induites par la chimiothérapie.

## **VIII - PROCHAINE REUNION FIXEE LE 07.11.2008 (même lieu) :**

Les sujets qui pourraient être abordés (suite au petit sondage dans l'assemblée) sont :

- Hypno-analgésie (Chantal WOOD ?)
- Technique complémentaire du traitement des douleurs (psychomotricienne contactée par Evelyne Pichard)
- Religion et douleur
- Abord sous cutané en palliatif (2 invités d'Angleterre)
- Pharmacologie (Gérard PONCE St Vincent de Paul ?)
- Recommandation sur la prise en charge des mucites (Claudine Schmitt et Daniel Orbach) et résultats de l'enquête de pratiques (Cécile Jerome).

On discute par ailleurs sur la nécessité d'ouvrir ou non le groupe douleur au domaine des soins de support et en particulier des soins palliatifs ceci dans un souci de ne pas multiplier les réunions.

Il est proposé par Gérard COUILLAUD en tant que Responsable du groupe soins de support de la SFCE, de coupler à une réunions SFCE douleur une demi-journée soins palliatifs en oncologie pédiatrie (une fois/an).

## **IX - PRESENTATION D'UN CAS CLINIQUE :**

L'équipe d'infirmières de l'Institut Curie présente un cas clinique des soins douloureux dispensés chez une jeune fille traitée par chimiothérapie haute dose pour un sarcome d'Ewing avec une « dépendance » au MEOPA.

## **X - PRESENTATION RAPIDE (P. BOUTARD - C. SCHMITT)**

Projet d'étude avec les laboratoires EVAUX : Intérêt potentiel d'Evomucy® pour les soins de bouches dans les mucites. Une réunion de prise de contact est prévue avec le laboratoire en juin 2008.