

SFCE groupe douleur

Compte rendu de la journée du 7/11/2008

I - D. Orbach : recommandation traitement curatif des douleurs induites par les mucites

Daniel Orbach présente la synthèse de la bibliographie qui a servi groupe « traitement de la douleur induite par les mucites » de l'AFFSAPS (D. Orbach, C. Schmitt) dans le cadre de la rédaction des Recommandations de Bonnes Pratiques (RCP) à propos des « traitement médicamenteux des douleurs de l'enfant » dont la coordination est assurée par Daniel ANNEQUIN. Ce texte de recommandations devrait être mis en ligne par l'AFFSAPS en avril 2009.

Les données en pédiatrie sont modestes dans la revue actuelle de la littérature, c'est pourquoi il a été proposé d'évaluer aussi les données publiées chez l'adulte.

1. Analyse littérature chez l'enfant :

a) Les Traitement généraux (8 études analysées) :

- 5 études pivots non randomisées de faisabilité avec morphine, hydromorphone, fentanyl ou morphine en NCA
- 1 étude randomisée (10 pts) comparative en cross over : morphine vs. hydromorphone en PCA. **Résultats : Même efficacité aux bonnes doses et effets secondaires identiques.**
- 1 étude randomisée comparative (30 pts) soluté glucosé IV vs. nutrition parentérale. **Résultats : utilisation antalgique similaire dans les 2 bras.**
- 1 étude randomisée de rotation d'opioïdes (22 pts). Résultats : 90% d'efficacité de la rotation lorsqu' elle est effectuée pour un problème d'effet secondaire important. Les scores de douleur sont équivalents en pré et post -rotation. Conclusion : utilisable en cas d'effets secondaires intolérables (90% d'efficacité) mais pas de preuve de l'amélioration du contrôle de la douleur ; en tous cas non délétère

A noter par ailleurs

* Pas de donnée disponible sur l'utilisation en curatif de l'**Actiq**[®].

* Pas d'étude sur l'effet des médecines alternatives type acupuncture ou autre en pédiatrie.

- Ruggiero A 2007 : Etude ouverte prospective d'efficacité et de tolérance du **Fentanyl en PCA** (1 µg/kg/h IVC + bolus de 1 µg/kg) chez 18 enfants > 6 ans avec douleurs cancéreuses d'origine non muqueuse. Evaluation : Affective Facial Scale et VAS. Résultats : technique efficace et bien tolérée. Remarques : ***étude non comparative notamment contre morphine en PCA, pas de mucite, mais adaptable éventuellement dans cette indication.***

b) Traitements locaux (2 études analysées)

- 1 étude montrant l'efficacité des soins locaux (simples bains de bouches) dans la réduction de la douleur.
- Il n'existe pas d'étude sur l'utilisation de *Xylocaïne en gel* en pédiatrie. Par contre, quelques cas cliniques d'accidents sévères après surdosage sont rapportés en pédiatrie (Puczynski M 1985, Smith M 1992, Nisse P 2002, Gonzales del Rey J 1994) et chez l'adulte (Yamashita S 2002).

2. Analyse de la littérature concernant l'adulte :

a) Traitement généraux : 7 études analysées

Plusieurs études comparatives randomisées chez l'adulte montrent qu'il n'y a **pas de différence** dans le contrôle de la douleur **entre morphine en IVC et en PCA**. Une étude montre que **morphine en PKPCA** est un antalgique **plus efficace** que morphine en PCA. Trois études montrent que la PCA utilise moins de morphine qu'en IVC mais que la durée d'efficacité est moindre avec la PCA (**Revue Cochrane**, Clarkson J ; **2007**).

Une étude rétrospective de faisabilité et d'efficacité du Fentanyl transdermique chez 74 adultes avec une mucite grade IV après Chimiothérapie-HD montre **son efficacité et sa bonne tolérance**

Une autre étude prospective ouverte de 22 patients [médiane âge =32 ans] avec mucite > grade I post chimio : tolérance et efficacité de Fentanyl transdermique avec mesure de la qualité de vie (QdV) et EVA à J 2-6 et 10. **Résultats : Soulagement acceptable des douleurs (p < 0.001) ; bonne tolérance.**

b) Médecine cognitivo- comportementale

Les études de Syrjala 1992 et 1995, randomisées ouvertes concernant 45 patients adultes avec des mucites post chimiothérapie ayant soit placebo soit technique cognito-comportementale soit hypnose soit contact avec thérapeute, montrent que l'hypnose seule ou la relaxation avec imagerie permettent de réduire la douleur.

c) Traitements locaux

- Efficacité possible de :

- capsaine (étude pilote chez 11 pts)
- morphine en topique dans le bain de bouche (15 ml avec morphine à 2%)
- placebo versus antiseptique (isegagnan HCL)
- Antidépresseurs en bains de bouche (Doxépin-quitaxon)

- Inefficacité

Les données de la littérature permettent de conclure à l'absence d'efficacité de Gelclair®,

Glutamine, TCDO (activateur des macrophages), Sucralfate, GMCSF,

- Laser

Les données disponibles sur **l'utilisation du laser** sont pauvres (4 études adultes, dont une après transplantation). Certains centres SFCE l'utilisent et il serait intéressant de colliger les expériences acquises, afin de valider cette technique.
→ **On propose la constitution d'un groupe de travail coordonné par le Dr SCHNEIDER de Rouen. La liste du groupe de travail sera communiquée.**

Conclusions de cette revue de la littérature :

- Pas d'évaluation satisfaisante la plupart du temps de la douleur par des échelles validées
- Ne traitent pas spécifiquement le symptôme douleur mais plutôt l'état de la muqueuse buccale : échelle OMS
- Données scientifiques publiées modestes
- Peu d'études comparatives en pédiatrie
- Peu d'étude sur topiques locaux en pédiatrie
- Pas de données sur les mucites herpétiques ou non cancéreuses

Proposition de recommandations :

A - Aucune donnée publiée ne permet de conseiller un type spécifique de bains de bouche (grade C).

Le choix du BDB antiseptique doit tenir compte de l'acceptabilité, du goût, de l'odeur et du risque de pénétration trans-muqueux du produit actif (avis d'expert). En cas de mauvaise tolérance ou de mauvaise acceptabilité des produits antiseptiques, un rinçage buccal peut être préconisé à l'eau stérile (avis d'expert). Les bains de bouche ne doivent pas contenir de solutés alcooliques (avis d'expert). Il n'y a pas lieu d'associer des antifongiques dilués (avis d'expert). Les solutés bicarbonatés ont pour objectif d'améliorer la tolérance locale (avis d'expert).

Les anesthésiques locaux type Xylocaïne solution ou visqueuse n'ont pas fait l'état d'étude spécifique en pédiatrie (grade C). Il y a un risque de surdosage en cas de prises répétées (grade C). Les doses délivrées doivent être calculées de manière à ne pas dépasser les doses maximales recommandées : 2 à 3 mg/kg/dose, éventuellement répétées toutes les 2 heures (avis d'expert)

Commentaire C Wood → il n'y a pas suffisamment de données PK chez l'enfant pour conseiller des doses max. Il faudrait quelques analyses de PK avant de donner de telles recommandations.

L'utilisation des autres traitements locaux préconisés parfois chez l'adulte (capsaïne, antidépresseur tricyclique ou autres) est restreinte en raison de leur manque d'acceptabilité, leur goût, de leur faible durée d'action, le risque majorée d'absorption en pédiatrie et l'absence de données spécifiquement pédiatriques (Grade C).

Il n'y a pas de données pédiatriques concernant l'utilisation du laser dans cette indication.

B- Sur le plan général, en cas de douleurs intenses (EVA >7), un arrêt transitoire de l'alimentation orale avec support nutritionnel intraveineux est un moyen pour diminuer les douleurs liées à la déglutition (avis d'expert).

C- Pour les traitements antalgiques généraux, les études ne permettent pas de préconiser un traitement spécifique chez l'enfant (Grade C).

Il est donc préconisé de prendre en charge les enfants selon les recommandations actuelles des traitements des douleurs d'intensité moyenne à sévère (avis d'expert).

Utiliser facilement les opioïdes du fait de l'intensité des douleurs, soit oralement tant que la voie buccale est possible, soit sous forme intraveineuse (avis d'expert). Préférer le chlorhydrate de morphine en utilisation PCA dès que l'âge (> 5 ans) et l'état de l'enfant le permettent.

Il n'y a pas de donnée significative permettant de choisir un autre morphinique en 1^{ère} intention (Grade C). Une rotation d'opioïde peut se discuter en cas d'effet indésirable non contrôlable (Grade C).

II - P Boutard → Proposition de Protocole avec les laboratoires EVOLIFEE

Patrick nous fait part d'un projet multicentrique dont l'objectif serait dévaluer la diminution de l'incidence des mucites grade 3 , 4 OMS grâce à l'utilisation d'EVOMUCY SPRAY , solution d'eau thermale contenant des oligoéléments et riche en lithium (anti-inflammatoire et bloque la substance P).

L'étude serait préventive, multicentrique randomisée comparative contre placebo. 200 patients seraient inclus pour montrer une diminution de 30% des mucites graves.

Le laboratoire serait promoteur.

Commentaires : On discute des difficultés potentielles de recrutement du fait de la lourdeur de la fiche d'évaluation (la même que dans GUM). Il serait souhaitable d'alléger au max le recueil de données si on veut obtenir ce nombre de pts. Patrick va contacter les statisticiens pour voir quelle est la méthodologie stat la plus appropriée.

⇒ **Recensement des centres intéressés**

III - Les News (cf diaporama sur le site de la SFCE) : P Marec-Berard

Annonce des congrès futurs :

- Congrès de l'Association Européenne de Soins Palliatifs (EAPC)
Vienne du 7 au 10 Mai 2009
- 8th International Symposium on Pediatric Pain.
June 8 -12, 2009. Acapulco, Mexico (Abstracts 3 Décembre 2008, Workshop proposée par la SFCE)
- 15^{ème} congrès de la SFAP: « Soins palliatifs, médecine et société : acquis et défis »
18, 19 et 20 juin 2009. Paris CNIT La Défense

- Pain in Europe. VI congrès EFIC

9 au 12 Septembre 2009. Portugal (Abstract 3 Mars 2009)

- 16^e journée UNESCO « La douleur de l'enfant, quelles réponses ? »
Paris le 3 décembre 2009, avec ateliers de formation la veille (renseignements sur le site [pediadol](#))

Nouveautés formation → 2 DIU Douleurs pédiatriques démarrent sur cette rentrée 2008.

- DIU DOULEUR ET SOINS PALLIATIFS interrégional avec 40 participants sur 2 ans
- DIU DOULEUR- SOINS enfant Trousseau sur un an

Publications récentes :

4 ouvrages sont parus en 2008 intéressants pour les acteurs de la prise en charge de la douleur. Aucun livre spécifiquement pédiatrique.

- Médiations corporelles dans la pratique des soins
 - Auteur : [FERRAGUT Éliane](#)
 - Paru le : 02-2008
 - Editeur : Coll. psychosomatique, santé, douleur
 - Systematic Reviews In Pain Research: Methodology Refined
 - Henry J. Mac Quay
 - Editeur : Intl Assn for the Study of Pain
- Fundamentals of Musculoskeletal Pain
 - Auteur : Thomas Graven-Nielsen
 - Juin 2008
 - Editeur : IASP
 - Adolescence et psychopathologie
 - Auteur : [Daniel Marcelli](#) et [Alain Braconnier](#)
 - Paru le : 01/11/2007
 - Editeur : Masson

Les articles 2008 qui ont attiré notre attention :

- ⇒ ***Franz et al : Pediatric Anesthesia 2008 18: 412-419***
Evaluation par les soignants de la douleur et du stress provoqués par les gestes aux urgences sur une population d'enfants âgés de 12-18 mois.
- ⇒ ***Dallimore et al. Pediatric Emergency Care 2008***

Dose de kétamine pour la sédation avant les soins ; Il existe une corrélation entre clairance et âge ; plus l'âge est jeune, plus elle augmente clearance Plusieurs schémas d'administration sont proposés avec bolus + IV soit 2^{ème} bolus soit IVC

⇒ **Pritchard et al 2008 Pediatrics**

Revue des symptômes des enfants en fin de vie par une interview ouverte de 65 parents. Originalité de ce travail par rapport aux publications antérieures car il ne s'agit pas d'un catalogue de symptômes. Informations intéressantes sur ce que peuvent faire les soignants pour apporter du confort.

⇒ **Walker 2008. British Journal of Anesthesia**

Revue générale sur la douleur de l'enfant et les avancées récentes. Souligne le manque de données sur la douleur chronique et neuropathique. Intérêt pour la culture générale.

⇒ Et puis **un article anecdotique** sur l'utilisation de Buprenorphine patch pour les douleurs sévères cancéreuses (à propos de 3 cas). Ce médicament n'est pas dispo en France alors qu'il l'est dans certains pays (Butrans® et Transtec®) et cet article est le premier concernant l'enfant. → *Discussion sur les indications éventuelles de cette forme et sur le besoin de sa dispo en France.*

A paraître :

- **Recommandations de l'AFSSAPS** : Traitements médicamenteux des douleurs pédiatriques.
- **Bulletin du cancer fin 2008** : douleur en cancérologie dont une partie dédiée à la pédiatrie

Nouveautés thérapeutiques :

- **Synera**® : mélange lidocaïne tétracaine – intérêt = délai d'action bref

Contrairement à ce qui avait été annoncé, ce patch ne sera pas commercialisé en France

- **Ionsys**® : dispositif transdermique qui utilise la iontophorèse avec Fentanyl.

PCA manuelle (80 doses) 40 microgrammes par dose, 6 fois par heure. Distribution arrêtée transitoirement car petits dysfonctionnements.

AMM en post opératoire chez > 18 ans

On discute sur les indications de ce dispositif en cancérologie comme alternative à la PCA...

- **Caphosol**® : bains de bouche pour les mucites

Protocoles et projets en cours

⇒ **Xylocaine IV et douleurs viscérales** : depuis le départ de M Gabolde, personne n'a repris cette étude. Il semble exister de gros obstacles aux inclusions dans le contexte actuel.

On propose d'organiser une étude rétrospective (travail DIUOP ?) et un recueil prospectif des observations de ceux qui utilisent ce médicament (il semble que 3 ou 4 centres utilisent). Une fiche avait été proposée par M Gabolde à cet effet. On essaiera de la mettre sur le site et on la diffusera aux personnes intéressées.

→ **Pascale SHNEIDER (Rouen) propose de centraliser ce groupe de travail. On envisage de proposer ce sujet à un mémoire de DIU**

⇒ **Palifermine (étude KOALA)** : produit vendu par AMGEN à BIOVITRUM 'société n'ayant pas de point d'attache en France. Etude de phase I terminée dans le COG. Etude de phase 2 en cours. On ne désespère pas de reprendre ce projet en France (D Orbach)

⇒ **Travail Douleur / GVH** : à la suite du départ de A SUAREZ, ce groupe n'a pas pu se constituer. → **Devant l'intérêt provoqué par ce sujet on propose la constitution d'un nouveau groupe de travail sur l'impulsion du Dr DROUINEAU de Nantes**

⇒ **Groupe de travail DN4 enfant** : adaptation d'un questionnaire d'identification des douleurs neuropathiques. Recherche de financement en cours. A suivre.

⇒ **Enquête prise en charge des mucites au sein de la SFCE** : Cécile Jerome (St Etienne) nous présentera les résultats de ce travail lors de la prochaine réunion SFCE
douleur en mai

⇒ **Neurostimulation transcutanée (TENS)**

L'équipe de Curie a travaillé sur la reformulation de la feuille de recueil de données. Et propose une étude d'efficacité de la technique en co-analgésie

Fiche à remplir : à l'inclusion puis à l'évaluation J0, J1, J7, J15, J30, J60 – il sera probablement nécessaire d'alléger la fiche

→ **OK pour reconstituer le groupe de travail afin de faire diffuser ces fiches et de les remplir**

pour arriver à une vingtaine de dossiers avant de tirer quelques conclusions sur efficacité...

⇒ **Etude de l'intérêt du Zometa®** dans la prise en charge des douleurs liées à l'invasion métastatique osseuse → L Mansuy (Nancy) a modifié le synopsis de l'étude selon nos commentaires de la dernière réunion. Les choses avancent. Faute de temps il cède sa place et présentera l'étude lors de la prochaine réunion

IV - AFSSAPS : Etat des lieux douleur (règlement européen PIPs)

Me BENCHETRIT (Département évaluation thérapeutique est responsable du développement des médicaments pédiatriques à l'AFSSAPS) a répondu à notre

invitation pour faire le point sur les réformes récentes concernant les rapports de l'industrie pharmaceutique avec la pédiatrie.

Ce qui vient de changer :

- Modification du règlement péd 2006 → entrée en vigueur en 2007 sur tous les pays membres.
 - Existence d'un comité pédiatrique à l'EMA = **Pedco** (équivalent du CHMP).
 - Mise en place réseau pédiatrique
- ⇒ Mise en place de PIP = Document officiel = plan d'investigation pédiatrique (PIP) qui comporte différentes parties et dont l'objectif est de favoriser la mise en place d'essais ped contre compensation financière (6 mois de vente) pour le labo. => entraînera une augmentation des essais cliniques pédiatriques.

Démarche réglementaire pour tout industriel concernant nouveau médicament.
Arrivent avant les demandes AMM.

Actions de l'EMA :

- Worksharing → inventaires sur l'utilisation des médicaments des enfants. Et objectif d'élargissement d'AMM si indications souhaitables
- Dérogations (Waivers) → si Mie n'existe pas ou est trop rare ou absence bénéfice important du produit
- « Deferrals » = report → développer le med après les adultes

Actions de l'AFSSAPS dans le domaine de la Douleur Pédiatrique :

- Plusieurs PIPS
 - 4 PIPS douleur nociceptive et chronique
 - 2 PIPS dans ttt migraine
 - 1 PIP pour fibromyalgie
 - Les problématiques pédiatriques spécifiques peuvent être des obstacles aux développements en particulier chez le jeune enfant
 - Plan anti douleur DHOS 2006-2010
Recommandations AFSSAPS → Bon usage des antalgiques
- ⇒ Recensements des médicaments utilisés hors AMM afin d'obtenir les AMM
- ⇒ Etat des lieux des besoins
Groupe de travail douleurs neuropathiques en train de se mettre en place. Le reste suivra. Besoin d'organiser les choses en pratique.
- Nécessité d'avoir une concertation pour lister les médicaments qui nous paraissent nécessaires ou utiles en cancérologie. **On propose de diffuser la fiche réalisée par l'AFSSAPS et de lister les besoins**

V - Travaux infirmiers

a) Ponction lombaire : Valérie Antoine (Unité douleur Nancy)

Valérie montre un livret d'information en images pour les PL destinées à l'enfant de 2 à 6 ans. Ce travail a été élaboré dans le cadre des évaluations des pratiques professionnelles ; la version finale sera mise en ligne sur le site de la SFCE DOULEUR ainsi que la fiche rédigée par C. Schmitt : « pratique d'une ponction lombaire non douloureuse ».

b) Ablation drains thoraciques : Thierry Moreau (infirmier Unité Douleur Robert Debré Paris)

Thierry présente les résultats d'une étude sur l'ablation des drains thoraciques chez 40 enfants. Il souligne l'importance de la mise en place d'une PCA et l'efficacité de la crème EMLA mise 3heures avant le retrait de drain.

c) Film l'Hypnose aux urgences

Il s'agit de l'expérience Robert Debré sur la pratique des techniques d'hypno analgésie pour les gestes douloureux.

Discussion autour de la formation « rapide » des techniques d'hypno-analgésie en pédiatrie qui est réalisée par **l'institut Français d'hypnose** et qui peut s'exporter dans d'autres villes (trouver le financement).

Si vous êtes intéressés par cette formation, contactez C WOOD.

Commentaire C WOOD : Attention danger des formations d'hypnothérapie qui n'ont rien a voir avec cette formation d'hypno analgésie pédiatriques

VI - Conclusions de la journée :

1) Constitution de nouveaux groupes de travail

- Xylo IV et douleurs viscérales (C. Schneider de Rouen)
- Douleur et GVH (DROUINEAU Nantes)
- TENS (D. Orbach)

2) Les projets qui vont avancer

- Essai avec les laboratoires EVOLIFE
(les centres qui se sont manifesté seront contacté par P. Boutard)
- Liste médicaments pédiatriques (AFSSAPS)

3) Prochaine réunion prévue le 29 mai 2009, même lieu : FNCLCC PARIS 13°

Les sujets qui ont été proposés sont :

- **Invitée = Mme Catherine Rougeot** de l'**Institut Pasteur** qui a découvert la sialorphine chez le rat et l'opiorphine humaine (C Schmitt)
- **Invitée = E. Fournier-Charrière** : échelle EVENDOL
- Résultats de l'enquête mucite : C. Jérôme
- Protocole Zometa®
- Laser et mucite (Nicolas Sirvant, C. Schneider ? → PMB)
- Formaliser la liste des médicaments AFSSAPS
- Cas clinique s et toutes vos propositions....