

Les publications sur la douleur de l'enfant : une sélection des plus pertinentes en 2008-2009

**Dr Élisabeth Fournier-Charrière*, Céline Rousseau-Salvador,
Patricia Cimerman, Dr Barbara Tourniaire, Dr Élisabeth Walter
et le groupe PÉDIADOL**

*Unité de prise en charge de la douleur et des soins palliatifs de l'adulte et de l'enfant,
Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Assistance publique – Hôpitaux de Paris

elisabeth.fournier-charriere@bct.aphp.fr

Voici les publications que nous retenons comme les plus pertinentes de septembre 2008 à août 2009, au sein d'une littérature mondiale assez abondante.

Les recommandations de l'Afssaps

En premier lieu nous vous recommandons vivement la lecture (et l'application !) des recommandations « **Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant** »¹. Les experts mandatés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et différentes sociétés savantes ont analysé les données actuelles. Les domaines couverts sont la douleur postopératoire, avec le détail de l'anesthésie locorégionale, et de tous les antalgiques, le MEOPA, les autres techniques d'analgésie pour les soins (crème anesthésiante, solutions sucrées, sédation analgésie par kétamine), la douleur neuropathique, les migraines, ainsi que bien d'autres situations cliniques. L'argumentaire développe les données scientifiques, les « preuves » à l'appui de ces recommandations (analyse bibliographique détaillée des publications depuis 2000², 827 références) et détaille différentes situations en particulier nombre d'interventions chirurgicales et actes de soins.

Au même moment, un groupe d'experts anglais mandatés par l'*Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland* a publié des recommandations centrées sur la douleur des soins et la douleur postopératoire, publiées dans la revue *Pediatric Anesthesia* (2008 ; 18, suppl. 1 : 1-78). La synthèse (p. 4-13) est très claire et donne en un coup d'œil, en 2 ou 3 lignes, ce qui aujourd'hui est démontré efficace, avec le degré de preuve, dans chaque situation. Puis sont abordés en détail l'évaluation de la douleur, la douleur des soins chez le nouveau-né et chez l'enfant, la douleur postopératoire détaillée par interventions, et tous les antalgiques. Il faut noter que ces deux référentiels, l'anglais et le français, ont de grandes analogies.

Éviter les erreurs et les effets indésirables

Une publication cette année développe comment éviter des effets indésirables de la morphine. D'abord la lettre du groupe pédiatrique de l'IASP expose une réflexion sur le « côté sombre » de

¹ <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique>

² Avant 2000, les références bibliographiques étaient détaillées dans les recommandations de l'Anaes « Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans ».

l'amélioration des pratiques dans le domaine de la douleur. Effectivement, actuellement plus d'antalgiques puissants sont prescrits et de ce fait, apparaissent plus de risques d'effets indésirables ou de surdosages.

En 2001, une étude américaine (Kaushal *et al.*) avait retrouvé 7 % d'effets indésirables graves chez les enfants hospitalisés, tous médicaments confondus (mortels ou potentiellement mortels). En 2008, une étude a montré sur 960 enfants hospitalisés dans 12 hôpitaux pédiatriques américains un taux moyen de 11,1 % d'effets indésirables (Sharek *et al.*). Plus de 20 % auraient pu être évités et seulement un faible pourcentage était grave.

Un groupe de 43 experts a travaillé à la rédaction d'un « *pack changement* », avec des consignes visant à améliorer les pratiques et à diminuer les risques : utiliser des protocoles, réaliser les prescriptions sur des feuilles pré-imprimées avec les posologies habituelles, améliorer la prescription de laxatifs avec les morphiniques, monitorer la sédation... Puis des sessions de formation ont été mises en place, des conférences téléphoniques mensuelles, un groupe de discussion internet et un relevé mensuel des données de 20 patients hospitalisés pour chaque équipe participante. Les effets indésirables ont été notés sur 1) l'utilisation d'antiémétiques, 2) l'utilisation de naloxone, 3) la surveillance de la sédation, 4) l'arrêt brutal des morphiniques, 5) l'administration de laxatifs ou de lavements, 6) l'administration de diphénhydramine³, 7) les intubations et arrêts respiratoires, 8) l'utilisation de plus de trois opioïdes. Ce protocole a été proposé à 42 hôpitaux d'enfants en 2005 et les indicateurs ont été relevés en 2004 et 2006.

Le taux initial d'effets indésirables était de 41 pour 1 000 doses de morphiniques reçues ou de 165 pour 1 000 jours ; les taux de constipation étaient de 14/1 000 doses et de 36/1 000 jours. Après la période de mise en place du « pack d'amélioration », ces taux globaux ont diminué de 67 % (et de 69 % pour la constipation). Le succès de ce processus est attribué au travail réalisé par le groupe de réflexion en amont, à toute l'aide continue ensuite, à la transparence des résultats et à l'engagement de chaque équipe concernée pour colliger les données dans les temps.

McClead Jr RE. Reducing opioid medication errors : Taming the dark side of the Force. *Pediatric Pain Letter* 2009 ; 11 (1) : 1-4 (site childpain.org).

Sharek PJ, McClead RE Jr, Taketomo C *et al.* An intervention to decrease narcotic-related adverse drug events in children's hospitals. *Pediatrics* 2008 ; 122 (4) : e861-6.

Commentaire Pédiadol : L'efficacité des mesures préconisées pour diminuer les effets indésirables des morphiniques est impressionnante.

« Peut mieux faire ? » en matière d'évaluation

Implanter une méthode validée d'évaluation de la douleur dans un service hospitalier, nous le savons tous d'expérience, est une tâche ardue. L'équipe de cet hôpital universitaire hollandais (6 000 interventions pédiatriques par an, dont 60 % en ambulatoire), a décidé d'utiliser en chirurgie et en salle de réveil soit l'EVA, soit l'échelle COMFORT Behavior⁴, et de l'implanter ainsi que des protocoles antalgiques dans le cadre d'une démarche assurance qualité. La douleur devait être évaluée deux fois en salle de réveil, et toutes les 4 heures en service de chirurgie. Un planning de formation a été réalisé, touchant infirmières et anesthésistes, des échelles de poche ont été fournies, des posters rappelant l'importance de l'évaluation placardés, les feuilles de soin ont été modifiées pour inclure les résultats, et des enquêtes ont été réalisées régulièrement (15 cas

³ Un antihistaminique.

⁴ Échelle validée en réanimation puis en chirurgie, sans les items PA et FC, téléchargeable sur le site Pédiadol.

relevés chaque semaine), avec retour aux équipes et résultats affichés. Au cours des 30 semaines étudiées, 402 enfants ont été inclus dans les audits, seulement 37 % des évaluations attendues étaient retrouvées (de 0 à 68 %), avec plus de succès en salle de réveil (80 %) et une tendance générale à la hausse au cours du temps. Malgré des prescriptions et un traitement de recours prévu d'emblée, en moyenne seulement 67 % des enfants avaient une douleur absente ou faible (score EVA 1-3 ou COMFORT-B < 17), et 1 % ont eu une douleur sévère (EVA > 7 ou COMFORT-B > 28). Par ailleurs, cette équipe a développé, pour les enfants susceptibles de gestes répétés, un « carnet douleur » où enfants et parents notent les procédures subies et la qualité de l'analgésie, ainsi que les souhaits et méthodes efficaces, carnet que les soignants doivent consulter avant toute procédure.

Megens JH, Van Der Werff DB, Knape JT. Quality improvement : implementation of a pain management policy in a university pediatric hospital. *Paediatr Anaesth* 2008 ; 18 (7) : 620-7. Epub 2008 May 8.

Commentaire Pédiadol : Les résultats laissent cette équipe insatisfaite, mais de notre point de vue ce service a déjà franchi bien des étapes : équipe moteur, décision, choix des outils d'évaluation, modification des feuilles de soin, adhésion de toute l'équipe, communication régulière... Bravo !

« Peut mieux faire ? » aux urgences

Une publication cette année analyse l'évolution de l'administration du traitement antalgique chez des enfants arrivant aux urgences à l'hôpital de Cork (Irlande) pour fracture « majeure ». Deux audits successifs sont réalisés avant et après implantation d'un protocole antalgique. Avant : chez 95 enfants, aucun n'est évalué, 55 % reçoivent une analgésie dans un délai médian de 54 minutes. Après, chez 145 enfants, 19 % sont évalués, 61 % reçoivent un antalgique avec un délai médian de 7 minutes.

Une autre étude concerne la prise en charge préhospitalière relevée rétrospectivement sur 696 dossiers d'enfants blessés transportés de 2002 à 2004 dans l'Ohio. La douleur était notée dans 64 % des cas. L'emploi d'un outil d'évaluation validé a été retrouvé une seule fois ! 85 % des enfants notés comme douloureux n'ont pas reçu de traitement antalgique durant le transport.

Hawkes C, Kelleher G, Hourihane J. Paediatric analgesia in an Emergency Department. *Ir Med J* 2008 ; 101 (4) : 106-9.

Izsak E, Moore JL, Stringfellow K *et al.* Prehospital pain assessment in pediatric trauma. *Prehosp Emerg Care* 2008 ; 12 (2) : 182-6.

Commentaire Pédiadol : La marge de progression reste importante !

Situations cliniques

L'amygdalectomie génère des niveaux de douleur élevés

Cette étude californienne prospective observationnelle a été conduite à domicile auprès de 261 enfants de 2 à 12 ans de J2 à J14. Après une journée à l'hôpital où les enfants étaient traités par paracétamol et codéine si le score d'échelle FPS était > 3, les parents avaient pour consigne d'administrer le même traitement, ils remplissaient aussi l'échelle pour les parents (PPPM) et donnaient un score d'EVA attribuée. Les scores ont été élevés dans 86 % des cas le 1^{er} jour à la maison (score moyen sur PPPM 8,5/15), mais pour 24 % des enfants aucune ou une dose d'antalgique a été donnée. La douleur était encore élevée à J3 puis diminuait progressivement. Sur les 2 semaines, le nombre médian total de doses d'antalgiques reçues était de 6, et 23 % des enfants ont reçu seulement 3 doses d'antalgiques ou moins.

Fortier MA, MacLaren JE, Martin SR. Pediatric pain after ambulatory surgery: where's the medication? *Perret-Pediatrics* 2009 ; 124 (4) : e588-95. Epub 2009 Sep 7.

Commentaire Pédiadol : Toujours cette insuffisance d'analgésie retrouvée après amygdalectomie, les progrès sont attendus !

Le méchage des abcès serait inutile

Dans cette étude randomisée prospective conduite aux urgences de Philadelphie chez 48 adultes, le méchage (après incision et lavage) était comparé au pansement sans méchage. Tous les patients recevaient un antibiotique et des antalgiques (ibuprofène et association paracétamol + oxycodone), et évaluaient leur douleur (EVA) deux fois par jour. Un observateur indépendant suivait l'évolution de la plaie après ablation du pansement effectuée en dehors de sa présence ; il n'y a pas eu de différence dans la nécessité de réintervenir (4 sur 23 chez les méchés, 5 sur 25 chez les non-méchés). La douleur était plus intense chez les patients méchés, en postopératoire immédiat et à 48 heures, avec plus de consommation d'antalgiques. Le méchage paraît donc inutile voire délétère.

O'Malley GF, Dominici P, Giraldo P *et al.* Routine packing of simple cutaneous abscesses is painful and probably unnecessary. *Acad Emerg Med* 2009 ; 16 (5) : 470-3. Epub 2009 Apr 10.

Commentaire Pédiadol : Voilà une étude intéressante pour changer les pratiques. Pédiadol a déjà communiqué à ce sujet dès 2005, un film est visible sur le site (rubrique Stratégies infirmières), c'est l'expérience du service de chirurgie de Trousseau.

Douleur postopératoire, morphiniques et kétamine

Dans une étude randomisée contre placebo, l'association de kétamine en peropératoire (bolus 0,5 mg/kg puis 4 µg/kg/min, conjointement à une analgésie par rémifentanyl-propofol) chez 30 adolescents opérés de scoliose n'a pas entraîné de diminution des consommations de morphine en PCA ni des scores de douleur ou de sédation postopératoire pendant les premières 72 heures postopératoires.

Dans cette 2^e étude randomisée kétamine contre placebo, les auteurs, français, ont comparé la douleur postopératoire (scores CHEOPS et nécessité de bolus additionnels) chez 37 enfants après chirurgie du bas du corps (anesthésie caudale peropératoire). L'analgésie systématique comportait nalbuphine 1,2 mg/kg/j, paracétamol IV et morniflumate intrarectal. Dans le groupe kétamine, les enfants ont eu un bolus de 0,15 mg/kg avant l'intervention et recevaient de la kétamine en IVC (1,4 µg/kg/h soit environ 2 mg/kg/j). Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes au plan des scores de douleur et des doses d'antalgiques supplémentaires reçues.

Engelhardt T, Zaarour C, Naser B. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2008 ; 107 (4) : 1170-5.

Bazin V, Bollot J, Asehnoune K *et al.* Effects of perioperative intravenous low dose of ketamine on postoperative analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Jun 16. Epub ahead of print.

Commentaire Pédiadol : La combinaison morphine-kétamine est-elle plus efficace que la morphine seule en PCA pour la douleur postopératoire ? Cette question n'est pas encore résolue.

Douleur postopératoire et anesthésie locale cicatricielle

Cette équipe a comparé application de crème EMLA[®] préopératoire et infiltration de lidocaïne à 1 %, avant l'intervention, sur le lieu de l'incision, pour l'analgésie postopératoire après cure de hernie inguinale. Méthodes : étude randomisée, en double aveugle, 90 enfants, âgés de 4 à 12 ans, ont été inclus dans l'étude, répartis en 3 groupes G1 : crème EMLA[®], G2 : placebo d'EMLA[®], G3 : placebo EMLA[®] + infiltration de 0,5 mL/kg de lidocaïne à 1 % au moment de l'induction

anesthésique. La douleur postopératoire a été évaluée avec l'OPS (*Objective Pain Scale*) sur 10. Le fentanyl était utilisé si nécessaire en postopératoire immédiat, et le paracétamol en postopératoire dans le service de chirurgie. Résultats : Le nombre de patients ayant eu besoin de fentanyl en postopératoire immédiat était de manière significative inférieur dans les groupes G1 et G3. 67 % des patients du groupe placebo ont reçu du paracétamol dans les 6 premières heures postopératoires, 23 % dans le groupe EMLA[®] et 20 % dans le groupe infiltration de lidocaïne. Quatre patients (2 dans le groupe lidocaïne, 1 dans le groupe EMLA[®], et 1 dans le groupe contrôle) ont eu une complication infectieuse sous-cutanée à l'emplacement de l'incision dans les 10 à 15 jours suivant l'intervention. Conclusion : L'efficacité de la crème EMLA[®] est comparable à celle d'une infiltration de lidocaïne à 1 % dans le traitement de la douleur après cure de hernie inguinale chez les enfants.

Usmani H, Pal Singh S, Quadir A, Chana RS. A comparison between EMLA cream application versus lidocaine infiltration for postoperative analgesia after inguinal herniotomy in children. *Anesth Pain Med* 2009 ; 34 : 106-9.

Otite et anesthésie locale

Une étude réalisée en Australie a montré l'efficacité de gouttes auriculaires contenant un anesthésique local (lidocaïne à 2 %) contre placebo chez 63 enfants de 3 à 12 ans. Évaluation par l'échelle de visages FPS-R par l'enfant et le médecin à M0, M10 et M30. Différence significative avec réduction de 50 % de la douleur à M10 chez 52 % *versus* 25 % ($p = 0,03$), à M30 de 90 % *versus* 63 % ($p = 0,009$). Pas d'effets indésirables notables.

Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Arch Dis Child* 2008 ; 93 (1) : 40-4.

Commentaire Pédiadol : Les gouttes avec anesthésique local sont recommandées dans l'antalgie de l'otite aiguë à tympan fermé, quelques études l'ont déjà montré.

Drépanocytose

Plusieurs études cette année, qui s'attachent à mieux analyser l'impact de la douleur, la satisfaction des patients, et de nouveaux protocoles morphiniques.

- Une équipe américaine a enquêté par téléphone à J3 et J7 sur le nombre de jours de douleur après la sortie du service des urgences ou d'hospitalisation pour crise vaso-occlusive (CVO). Chez 58 enfants âgés de 2 à 18 ans, la douleur à la maison a duré encore en moyenne 2,5 jours, 46,5 % des enfants ont eu 3 jours de douleur ou plus, 44,8 % consommaient des antalgiques à J3 et 19 % à J7, 7 sont revenus en consultation et 4 ont été réhospitalisés ; l'absence à l'école (chez les 35 enfants inscrits à l'école) a été de 2,17 jours en moyenne, plus de la moitié a manqué 3 jours ou plus ; enfin les parents ont manqué en moyenne 1,15 jour de travail, avec un quart manquant 2 jours ou plus. Les facteurs de risque étaient un nombre de CVO ≥ 3 l'année précédente, et le jeune âge, sans différence entre les enfants vus aux urgences uniquement ou sortant d'hospitalisation.
- Une autre équipe a enrôlé 61 enfants drépanocytaires dans un suivi de la qualité de vie après consultation aux urgences pour un événement douloureux : le questionnaire PedsQL était rempli aux urgences puis à J7 par téléphone et le score comparé avec ceux des enfants drépanocytaires suivis en consultation de routine. Bien entendu, la qualité de vie était gravement altérée au moment de la consultation pour CVO (avec EVA moyenne à 8/10), et à J7 les scores augmentaient pour se rapprocher des scores des enfants vus en intercritique en consultation. Pour les auteurs, cela valide cet outil de mesure dans cette population.

Brandow AM, Brousseau DC, Panepinto JA. Postdischarge pain, functional limitations and impact on caregivers of children with sickle cell disease treated for painful events. *Br J Haematol* 2009 ; 144 (5) : 782-8.

Brandow AM, Brousseau DC, Pajewski NM, Panepinto JA. Vaso-occlusive painful events in sickle cell disease: Impact on child well-being. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Aug 3. Epub ahead of print.

Commentaire Pédiadol : Ces études soulignent l'impact sévère de la maladie drépanocytaire dans la vie de tous les jours de l'enfant, ce que nous oublions volontiers pour ne retenir que les événements constatés à l'hôpital !

– Une publication de la même équipe du Wisconsin témoigne de l'insatisfaction des parents d'enfants drépanocytaires (2-18 ans) (n = 34), comparés à ceux d'enfants du même âge asthmatiques (n = 124), ou de pédiatrie générale tout-venant (n = 481), après un séjour à l'hôpital. La question globale sur l'indice de satisfaction est répartie en 5 niveaux (de faible à excellent), puis une série de 35 questions concernent la collaboration parents-soignants, les soins, la douleur physique, l'information aux parents, la confiance, la continuité des soins au retour à domicile et la coordination. 32 % des parents d'enfants drépanocytaires sont mécontents des soins envers leurs enfants, contre 17 % pour l'asthme et 14 % pour les tout-venants. Ce taux d'insatisfaction augmente dans les minorités ethniques dans tous les groupes (globalement 21 % *versus* 12 %). Les parents d'enfants drépanocytaires relatent plus de manque de courtoisie des soignants (29 % *versus* 16 %) et ce taux est identique pour tous les parents afro-américains quel que soit le motif d'hospitalisation. Les parents de drépanocytaires évoquent la discrimination dans 45 % des cas, contre 3 % des parents afro-américains des enfants asthmatiques et 8 % des parents des autres enfants. Les attitudes racistes ne peuvent donc expliquer complètement ces différences.

Brousseau DC, Mukonje T, Brandow AM *et al.* Dissatisfaction with hospital care for children with sickle cell disease not due only to race and chronic disease. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 (2) : 174-8.

Commentaire Pédiadol : Voilà une enquête qui interroge notre éthique.

– Une étude montre l'intérêt possible des massages au cours d'un essai clinique contrôlé randomisé sur 34 enfants drépanocytaires (âge moyen de 10,76 ans) et leurs parents. Les enfants ont été randomisés en 2 groupes : les parents du 1^{er} groupe (n = 18) ont été formés aux massages, à domicile, une fois par semaine pendant 4 semaines, les parents du 2^e groupe (n = 16) ont juste reçu la visite d'un assistant de recherche clinique à domicile une fois par semaine. Les niveaux de dépression, d'anxiété et de douleur ont été évalués à l'aide d'échelles spécifiques (CES-D, STAI, FS-IIIR, CDI, STAIC et *Baker and Wong*). À la surprise des auteurs, les parents dans le groupe « massage » ont rapporté des niveaux plus élevés de dépression et d'inquiétude juste après la réalisation des massages. En revanche, leurs enfants (massés tous les soirs) avaient des scores plus bas de dépression, d'inquiétude, et de douleur et un meilleur statut fonctionnel, comparé aux enfants de l'autre groupe. Ces résultats montrent l'intérêt pour les enfants de massages réalisés par les parents lors des crises douloureuses.

Lemanek KL, Ranalli M, Lukens CJ. Randomized Controlled Trial of Massage Therapy in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Psychol* 2009. Mar 12. Epub ahead of print.

Commentaire Pédiadol : L'interprétation des effets négatifs chez les parents est difficile !

– Une publication concerne la pharmacocinétique de la codéine et de ses métabolites chez les patients drépanocytaires noirs. Dans cette étude prospective ouverte, 54 adultes drépanocytaires ont pris 30 mg de sulfate de codéine oral, et un prélèvement veineux a été réalisé avant et après la prise pour mesurer les métabolites de la codéine (en particulier la morphine) et identifier le génotype du cytochrome P450 (système enzymatique susceptible de variation d'origine génétique, qui entraîne la transformation plus ou moins importante

de la codéine en morphine). Quatre génotypes particuliers, connus pour entraîner une baisse du métabolisme de la codéine, ont été recherchés. Résultats : chez 30 sujets, le taux sérique maximal moyen de morphine était de 2 ng/mL. Chez les 24 autres, la morphine était non détectable. Pourtant chez ces derniers, il n'a pas été retrouvé de variants du cytochrome P450 associés habituellement à de moindres capacités métaboliques. Le nombre de consultations aux urgences n'était pas différent dans les deux groupes mais le nombre d'hospitalisations pour crise vaso-occlusive a été plus important dans le groupe morphine non détectable.

Shord SS, Cavallari LH, Gao W *et al.* The pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Blacks with sickle cell disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 ; 65 (7) : 651-8.

Commentaire Pédiadol : La pharmacogénétique des morphiniques chez le drépanocytaire commence à être étudiée, les résultats ici montrent une transformation faible ou nulle de la codéine en morphine.

– Enfin une équipe a conduit une étude pilote pour apprécier l'intérêt de l'administration de diamorphine⁵ par voie nasale lors des CVO. Ce morphinique puissant qui a une excellente biodisponibilité par voie nasale, un délai d'action très court mais une courte durée d'action (20-30 min), a déjà été testé avec succès pour soulager la douleur des patients avec fracture aux urgences. Ici les auteurs ont conduit deux études successives : phase 1 : des enfants en CVO sévère (n = 9) ont reçu à l'arrivée diamorphine intranasale (0,1 mg/kg) avec relais par morphine IV réalisé pour 6 d'entre eux (0,1 mg/kg et PCA) et retour à domicile pour 2 autres et sinon morphine orale ; compte tenu des difficultés de voie d'abord, l'étude s'est poursuivie, phase 2 : pour 13 enfants, après diamorphine IN, relais par morphine orale (0,4 mg/kg en administration simultanée). La douleur chute rapidement en 15 à 30 min et le relais oral est efficace. Les enfants sont satisfaits de cette prise en charge. Pas d'excès de sédation, 8 cas d'effets indésirables mineurs (irritation nasale, prurit, nausées). Depuis, cette équipe utilise ce protocole avec succès, l'analgésique est donné en moyenne dans les 5 min suivant l'arrivée.

Telfer PT, Lahoz C, Ali K *et al.* Intranasal diamorphine for acute sickle cell pain. *Arch Dis Child* 2009 Mar 25. Epub ahead of print.

Commentaire Pédiadol : Ce protocole est séduisant mais ce médicament à haut risque de détournement de l'usage n'est pas autorisé ni commercialisé en France.

Migraine et anxiété

Une revue de la littérature en français a été menée sur l'anxiété et la dépression chez l'enfant et l'adolescent migraineux. Elle reprend toutes les études publiées depuis 1980 qui remplissent les critères suivants : précision des critères diagnostiques de la migraine et utilisation des questionnaires validés pour l'évaluation de l'anxiété ou de la dépression. Onze articles ont été retenus. Résultats : les études en population générale montrent que les enfants migraineux ne sont pas plus anxieux ou déprimés que l'enfant tout-venant. Par contre, la majorité des études en population clinique retrouve des scores d'anxiété mais aussi de dépression plus élevés chez les sujets migraineux par rapport aux enfants du groupe contrôle. Toutefois ces scores, bien que plus élevés, ne sont pas des indicateurs de pathologies anxieuse ou dépressive. Ces études ne permettent donc pas de conclure à l'existence d'une comorbidité entre migraine, anxiété et dépression chez l'enfant. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus dans les revues de la

⁵ La diamorphine, dérivée de la morphine et deux fois plus puissante, est le nom de la molécule d'héroïne, elle est autorisée comme antalgique dans plusieurs pays mais non en France.

littérature chez l'adulte où l'association entre migraine, anxiété et dépression a été clairement établie.

Amouroux R, Rousseau-Salvador C. Anxiété et dépression chez l'enfant et l'adolescent migraineux : revue de la littérature. *L'Encéphale* 2008 ; 34 : 504-10.

Douleur du nouveau-né et sédation

Influence de la morphine sur la morbidité gastro-intestinale chez les enfants prématurés

L'immaturation intestinale est un risque d'entéropathie du prématuré (difficultés alimentaires transitoires) retardant la mise en route d'une alimentation efficace, et d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). La morphine est très utilisée en unité de soins intensifs néonataux pour ses effets sédatifs et analgésiques. Ses effets indésirables digestifs (ralentissement du transit et constipation constants) sont bien connus chez l'enfant plus grand et l'adulte. L'objectif de cette étude était d'évaluer si un traitement par morphine allonge le délai d'alimentation entérale totale et augmente le risque de survenue d'ECUN. Les auteurs ont exploité les données de l'étude NEOPAIN. Dans cette étude, 898 prématurés entre 23 et 32 SA recevaient une sédation préventive par morphine ou un placebo. Des bolus de morphine pouvaient être réalisés dans les 2 groupes. Résultats : l'âge à l'initiation de l'alimentation entérale était très variable dans les deux groupes (médiane 5 jours ; extrêmes 0-52 jours), de même que l'âge à l'alimentation entérale totale (médiane 18 jours ; extrêmes 2-99 jours). Le délai d'initiation de l'alimentation entérale était plus élevé pour les enfants du groupe morphine que pour les enfants du groupe placebo ($p = 0,02$), de même que l'âge à l'alimentation entérale totale (3 jours de plus, $p = 0,003$). Les enfants des deux groupes recevant des bolus supplémentaires de morphine acquéraient l'autonomie alimentaire plus tard que ceux ne recevant pas de bolus ($p < 0,001$). Par ailleurs, la dose cumulative de morphine influait directement sur l'âge à l'initiation de l'alimentation et l'âge à l'alimentation entérale totale. D'autres facteurs comme l'âge gestationnel et le poids de naissance influent aussi sur ces paramètres. De même, les politiques de démarrage de l'alimentation étaient très variables d'un centre à l'autre. En revanche, la morphine n'augmentait pas le risque de survenue d'ECUN.

Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL *et al.* Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants : secondary results from the NEOPAIN trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2008 ; 93 (5) : F362-7. Epub 2007 Dec 18.

Commentaire Pédiadol : Cette étude montre que, chez les grands prématurés, la morphine retarde le démarrage de l'alimentation entérale et augmente l'âge à l'alimentation entérale totale, sans majorer le risque de survenue d'ECUN. Néanmoins il s'agit d'une analyse en seconde intention d'une étude dont l'objectif primaire était autre et dont la puissance était peut-être insuffisante pour démontrer un tel effet. Par ailleurs, le lien de cause à effet entre les bolus de morphine et ses répercussions sur l'alimentation sont difficiles à établir avec précision ; en effet les enfants recevant des bolus de morphine étaient probablement plus malades et plus fragiles, et donc l'alimentation était chez eux arrêtée ou diminuée. Cependant, l'effet-dose suggère un rôle direct de la morphine sur l'alimentation. La morphine a un impact direct sur la tolérance alimentaire du grand prématuré. Comme chez l'adulte ou l'enfant plus grand, elle ralentit le transit et modifie donc la tolérance digestive chez ces enfants qui ont aussi une immaturité digestive. Son utilisation doit donc être pesée et modérée en néonatalogie, en particulier chez le grand prématuré et chez les enfants présentant des troubles digestifs préalables.

Évolution de la pharmacocinétique et pharmacodynamique de la morphine chez le nouveau-né prématuré et comparaison au nouveau-né à terme

Dans cette autre étude dérivée de l'étude NEOPAIN, les auteurs ont mesuré les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamique chez les prématurés inclus dans l'étude (23-32 SA), l'évolution de ces paramètres au cours du temps, et les ont comparées aux données de nouveau-nés à terme. La relation entre la concentration de morphine et la réponse à une aspiration endotrachéale était également étudiée. Les dosages de morphine et la réponse à l'aspiration endotrachéale étaient réalisés à 20-28 h et 70-76 h après le début de la perfusion de morphine et 10-14 h après l'arrêt de la morphine. Les mesures ont été effectuées chez plus de 97 % des enfants inclus dans l'étude (875/898). Ces nouveau-nés avaient un âge postnatal moyen de 0,27 semaine, un âge postmenstruel moyen de 27,35 semaines et un poids moyen de 1,04 kg. La clairance de la morphine augmentait au cours du temps et était plus basse que chez le nouveau-né à terme. Dans cette étude, le volume de distribution de la morphine était plus élevé que chez le nouveau-né à terme ou l'enfant plus âgé, en particulier chez les plus immatures, et ne changeait ni avec l'âge postmenstruel, ni avec l'âge postnatal. Les auteurs s'attendaient à un volume de distribution plus faible chez les prématurés. Ce résultat pourrait s'expliquer par les modifications du bilan entrées-sorties à cette période de la vie (augmentation du volume extracellulaire), une immaturité rénale, des remplissages au moment de la naissance en cas de réanimation, une fuite capillaire secondaire à un sepsis, etc. Il n'y avait aucune relation entre la concentration en morphine, la fréquence cardiaque et le score PIPP (*Premature Infant Pain Profile*) lors de l'aspiration trachéale. La morphine ne modifiait pas dans cette étude la réponse à la douleur de l'aspiration trachéale.

Anand KJ, Anderson BJ, Holford NH *et al.*; NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *Br J Anaesth* 2008 ; 101 (5) : 680-9. Epub 2008 Aug 23.

Commentaire Pédiadol : Cette étude peut amener à poser plusieurs questions : l'utilisation d'une échelle de douleur non adaptée à une situation donnée (PIPP validée pour une douleur aiguë comme une ponction au talon), mais aussi l'efficacité réelle de la morphine chez le nouveau-né prématuré, une clairance basse mais un volume de distribution élevé pouvant modifier l'efficacité attendue pour une dose déterminée et entraîner des effets indésirables inattendus chez certains nouveau-nés.

Effet d'une sédation/analgésie prolongée et devenir neuro-développemental à 5 ans

L'objectif de cette étude était d'évaluer le développement à 5 ans d'enfants anciens grands prématurés ayant reçu au moins 7 jours d'une sédation et/ou analgésie. La population étudiée est la cohorte de l'étude EPIPAGE (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels), étude prospective en population réalisée dans 9 régions françaises en 1997 et incluant les nouveau-nés prématurés nés entre 23 et 32 SA. Les nouveau-nés survivants étaient suivis jusqu'à l'âge de 5 ans. L'évaluation incluait un score neuromoteur et cognitif ainsi qu'un contrôle de la vue et de l'audition. Afin de réduire les biais secondaires à une étude observationnelle, un score de propensité était utilisé (pseudo-randomisation). Résultats : l'étude incluait 1956 enfants admis en unité de soins intensifs, en ventilation mécanique et/ou subissant une chirurgie. La sédation/analgésie reçue était connue pour 1941 (99 %) d'entre eux. Parmi eux, 1 572 ont survécu. Parmi les 1 572 survivants, 115 ont reçu une sédation/analgésie supérieure à 7 jours. Les enfants exposés étaient ceux qui avaient l'âge gestationnel le plus bas, le poids de naissance le plus bas et le CRIB (score de gravité néonatal) le plus élevé. Parmi eux, il y avait aussi plus de grossesses multiples, de malformations congénitales, et de complications néonatales sévères (détresse

respiratoire sévère, bronchodysplasie pulmonaire, entérocolite ulcéronécrosante, persistance du canal artériel, etc.). Le taux de handicap modéré ou sévère était de 42,3 % dans le groupe exposé et de 26 % dans le groupe non exposé ($p < 0,001$). Le score de propensité était calculé pour 1 497 des 1 572 enfants survivants. Parmi les enfants qui avaient un score de propensité, 113 étaient exposés et 1 384 ne l'étaient pas. Vingt variables étaient incluses dans ce score, et 6 étaient significativement associées à une sédation/analgésie prolongée (chirurgie, durée de ventilation mécanique, corticothérapie postnatale, détresse respiratoire sévère, grossesse multiple et région de naissance). L'analyse après ajustement à l'âge gestationnel et au score de propensité ne retrouvait pas d'association significative entre une sédation/analgésie prolongée et un handicap modéré ou sévère à 5 ans. Les enfants de cette étude qui présentaient un handicap modéré ou sévère à 5 ans étaient ceux qui avaient reçu le plus de sédation, mais qui avaient aussi des facteurs de risque importants et connus de séquelles neuro-développementales associés à leur prématurité. Cependant, la puissance de cette étude est peut-être insuffisante pour détecter de petites différences entre les groupes, l'exposition à une sédation/analgésie prolongée étant finalement peu fréquente.

Rozé JC, Denizot S, Carbajal R *et al.* Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants : results from the EPIPAGE cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008 ; 162 (8) : 728-33.

Commentaires Pédiadol : Si ces résultats sont plutôt rassurants quant aux conséquences à long terme d'une sédation/analgésie prolongée en période néonatale, la prudence doit rester de mise, et l'utilisation d'une sédation ou d'une analgésie ne devrait être instituée qu'en cas de réelle manifestation de douleur ou d'inconfort.

– L'administration d'une sédation/analgésie par morphiniques chez le nouveau-né ventilé a fait l'objet d'une nouvelle publication qui reprend les données de la revue de la Cochrane Collaboration parue en 2008 et analyse les bénéfices et les risques de la morphine, et l'utilisation éventuelle d'autres moyens sédatifs ou antalgiques. Cette méta-analyse a repris 13 études incluant 1505 nouveau-nés comparant l'utilisation d'opioïdes à un placebo, à un autre antalgique ou à un sédatif chez des nouveau-nés ventilés. Il n'y avait aucune différence sur la mortalité, la durée totale de ventilation mécanique et le devenir neuro-développemental à court et long terme entre les groupes. La seule différence identifiée concernait le délai pour atteindre une nutrition entérale totale (plus important chez les plus petits prématurés recevant un opioïde).

On trouvera les recommandations actuelles dans la synthèse publiée par une équipe belge de référence et dans une autre synthèse qui traite plus particulièrement de la sédation pour les gestes.

Bellu R, Dewaal K, Zanini R. Opioids for Neonates Receiving Mechanical Ventilation. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009 Jun 15. Epub ahead of print.

Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. Clinical practice : analgesia in neonates. *Eur J Pediatr* 2009 ; 168 (7) : 765-70. Epub 2009 Feb 17.

Hall RW, Shbarou RM. Drugs of choice for sedation and analgesia in the neonatal ICU. *Clin Perinatol* 2009 ; 36 (1) : 15-26. Dosage error in article text. Corrected and republished in : *Clin Perinatol* 2009 ; 36 (2) : 215-26, vii.

Gestes de soin chez le nouveau-né en réanimation

Il s'agit d'une enquête d'opinion auprès de 431 soignants de 4 services de réanimation néonatale de niveau III en Suisse. L'objectif était d'identifier les facteurs influençant l'évaluation de la douleur et de classer les différents gestes habituellement réalisés en réanimation selon leur intensité douloureuse. Chaque geste a été évalué sur une EVA (0 à 10) en l'absence d'analgésie. Résultats : les infirmières ont fourni des scores de douleur

supérieurs à ceux des médecins (19 gestes/27) ($p < 0,05$). Aucune différence significative n'a été trouvée selon l'âge, le sexe et l'ancienneté dans la profession. Sur les 27 gestes, 70 % ont été évalués comme douloureux et 44 % comme très douloureux. Une liste des différents gestes a été élaborée avec leurs différents niveaux de douleur. La pose d'un drain thoracique a été considérée par tous comme étant le plus douloureux. De façon générale, tous les gestes réalisés en réanimation néonatale génèrent de la douleur, la perception différente entre médecins et infirmiers mérite une réflexion quant à la démarche globale de prise en charge de la douleur dans les unités de réanimation.

Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L *et al.* [Gestes de routine dans les unités de réanimation néonatale : facteurs influençant l'évaluation de douleur et classification des gestes selon les niveaux d'intensité douloureuse] Routine procedures in NICUs : factors influencing pain assessment and ranking by pain intensity. *Swiss Med Wkly* 2008 ; 138 : 484-91. Erratum in : *Swiss Med Wkly* 2009 ; 139 (1-2) : 32.

Commentaire Pédiadol : Cette étude récente retrouve les mêmes tendances (les médecins sous-estiment) que les enquêtes précédentes, en particulier celle faite dans 24 services de réanimation français il y a presque 20 ans (Annequin D et Canoui P, *JPP* 1991).

Gestes de soin chez le nouveau-né et sucre

Ce travail concerne 240 nouveau-nés à terme dont la moitié de mère diabétique qui ont reçu soit 2 mL de sucre à 24 %, soit un placebo (étude randomisée). Les procédures étudiées sont celles subies durant les 2 premiers jours de vie sont l'injection IM de vitamine K, le prélèvement veineux pour dépistage et le prélèvement en microméthode pour Dextro[®]. La mesure de la douleur par le score PIPP montre une différence significative d'avec le placebo. L'analyse détaillée par geste montre que la prise de sucre ne modifie pas les scores de douleur (par rapport au placebo) pour les IM. La prise de sucre est efficace pour la PV. Enfin dans cette étude, la prise de sucre avant les prélèvements au talon est également insuffisante pour les bébés de mère diabétique.

Dans une autre étude, les mêmes auteurs canadiens ont montré que la prise de sucre avant la ponction veineuse permettait aussi une réduction du score de douleur lors du change effectué immédiatement après.

De nombreuses unités de soins néonataux (niveau II et III) ont maintenant largement adopté cette technique, comme le montre une enquête réalisée au Canada (86 réponses sur 92 équipes interrogées, 66 % le recommandent pour PV, prélèvement capillaire et PL).

Taddio A, Shah V, Hancock R *et al.* Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures. *CMAJ* 2008 ; 179 (1) : 37-43.

Taddio A, Shah V, Katz J. Reduced infant response to a routine care procedure after sucrose analgesia. *Pediatrics* 2009 ; 123 (3) : e425-9.

Taddio A, Yiu A, Smith RW *et al.* Variability in clinical practice guidelines for sweetening agents in newborn infants undergoing painful procedures. *Clin J Pain* 2009 ; 25 (2) : 153-5.

Commentaires Pédiadol : L'utilisation généralisée du saccharose implique aussi l'analyse des limites et des échecs. À noter qu'en France, l'administration systématique de vitamine K à la naissance se fait par voie orale, est tout aussi efficace, et évite ainsi simplement cette douleur infligée. À suivre !

Soins douloureux

Signalons d'abord une série d'articles parus dans un supplément de la revue *Pediatrics* (2008 ; 122, suppl. 3) sur la douleur de la ponction veineuse : moyens pharmacologiques, non pharmacologiques, organisationnels, mise en place pratique, difficultés : tout est analysé et des recommandations sont proposées.

Enquête d'opinion sur les gestes de soin

Cette étude réalisée dans un service des urgences d'un hôpital universitaire australien avait pour objectif d'évaluer la perception des médecins et infirmières vis-à-vis de la douleur et de l'anxiété induites par 15 gestes courants chez des enfants de 12 à 18 mois à l'aide d'une EVA. Les répondants étaient divisés selon leurs niveaux d'expérience (ayant réalisé plus ou moins de 50 procédures).

Résultats : 92 réponses ont été obtenues sur les 150 questionnaires envoyés (61 %), les soignants temps plein ayant presque tous répondu. 21 % des répondants étaient des infirmières seniors et 17 % des médecins seniors. Les procédures considérées par les soignants comme les plus douloureuses étaient les ponctions sus-pubiennes [5,7 (4-7,2)], les injections intramusculaires et les ponctions lombaires (PL). Les procédures considérées comme les plus anxiogènes étaient les poses de sonde nasogastrique (SNG) [7,8 (6,6-8,7)] ainsi que les poses de voies veineuses et les PL. Tous les gestes étaient jugés globalement plus anxiogènes que douloureux. Le niveau d'expérience du répondant n'avait pas d'influence sur sa perception de la douleur ni de l'anxiété. L'utilisation d'anesthésiques locaux a été répertoriée dans 98,8 % des poses de voies veineuses, 88,7 % des PL, 63 % des poses de cathéters sus-pubiens, 21 % des sondages urinaires, 14,3 % des IM et 9,5 % des poses de SNG.

Babl FE, Mandrawa C, O'Sullivan R, Crellin D. [Douleur et anxiété liées aux gestes chez les jeunes enfants. Perception des équipes médicales et infirmières] Procedural pain and distress in young children as perceived by medical and nursing staff. *Paediatr Anaesth* 2008 ; 18 (5) : 412-9. Epub 2008 Mar 18.

Commentaire Pédiadol : Douleur, anxiété et inconfort sont souvent amalgamés par les médecins. Cette enquête a le mérite de déterminer les gestes qui nécessitent une meilleure prévention de la détresse.

Pose de sonde gastrique et anesthésie locale nébulisée

Il s'agit d'une étude comparant la nébulisation de lidocaïne à 2 % à une solution saline de placebo lors de l'introduction d'une sonde nasogastrique, dans un service d'urgences pédiatriques. Des enregistrements vidéo avant, pendant et après le geste ont été réalisés. La douleur a été évaluée à l'aide des échelles FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability*) et EVA par le soignant. Les difficultés liées à la pose de la sonde et les effets indésirables ont également été recueillis.

Résultats : 36 enfants ont été inclus, 18 dans chaque groupe, d'un âge moyen de 1,8 an [IQR⁶ : 1-3,8]. La nébulisation s'est révélée très anxiogène : les scores médians étaient de 6,3 [3-8] pour le groupe lidocaïne et de 6 [1,5-8] pour le groupe placebo. Les scores médians avec la FLACC lors de l'insertion de la sonde étaient très élevés dans les 2 groupes : 9,8/10 [9-10] pour le groupe lidocaïne et 9,5/10 [9-10] pour le groupe placebo. Les scores FLACC avaient tendance à être plus bas dans le groupe lidocaïne juste après la pose de la sonde et les scores EVA étaient significativement plus bas dans le groupe lidocaïne, tant pour la douleur que pour l'anxiété. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en termes de difficulté d'insertion et de nombre d'événements indésirables. L'étude a été abrégée car le chercheur et les soignants ont été alertés par l'anxiété des patients lors de la nébulisation.

Conclusion : Les scores de douleur et d'anxiété restent très élevés lors de la pose d'une sonde nasogastrique malgré l'utilisation de lidocaïne. La lidocaïne en nébulisation n'est donc pas recommandée pour le soulagement de la douleur associée à ce geste.

⁶ *Interquartile Range* : valeur des 1^{er} et 3^e quartiles, c'est-à-dire 1^{er} et 3^e quarts de l'effectif. Ici : un quart des enfants avaient moins d'un an, et trois quarts avaient plus de 3,8 ans.

Babl FE, Goldfinch C, Mandrawa C *et al.* [Les nébulisations de lidocaïne réduisent-elles la douleur et l'anxiété liées à la pose d'une sonde nasogastrique chez les jeunes enfants ? Essai clinique randomisé, en double aveugle, contre placebo] Does nebulized lidocaine reduce the pain and distress of nasogastric tube insertion in young children ? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2009 ; 123 (6) : 1548-55.

Commentaire Pédiadol : Le problème de la douleur, l'anxiété et l'inconfort liés à la pose d'une sonde gastrique est difficile à résoudre et la piste de l'anesthésie locale, outre qu'elle comporte des risques théoriques liés à l'anesthésie du carrefour, est un échec.

Pose d'aiguille de Port-a-cath et midazolam

Cette équipe suédoise d'oncologie a conduit une étude randomisée en triple aveugle comparant la prise orale de midazolam (Hypnovel® 0,3 mg/kg, maximum 10 mg) à un placebo lors de l'insertion de l'aiguille chez 50 enfants de 1 à 18 ans. Mesure par EVA de la douleur, de la peur et de la détresse, par l'enfant ou attribuée par le parent et l'infirmière. La peur diminue d'après les trois évaluateurs. La détresse diminue d'après les parents et les infirmières. L'effet est plus prononcé si l'enfant est plus jeune.

Hedén L, von Essen L, Frykholm P, Ljungman G. Low-dose oral midazolam reduces fear and distress during needle procedures in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 (7) : 1200-4.

Commentaire Pédiadol : En France, nous n'avons pas de midazolam oral ; ces résultats sont intéressants.

MEOPA pour les injections de toxine botulique

Cette étude randomisée, en double aveugle, a comparé l'efficacité du protoxyde d'azote à celle du midazolam pour la sédation chez des enfants handicapés moteurs (hémi, tétra et paraplégies) lors d'injections de toxine botulique. Les niveaux de sédation et de douleur ont été mesurés pendant et après l'injection avec l'UMSS (*University of Michigan level of Sedation Scale*) et la FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability*). 50 enfants (29 garçons, d'âge moyen de 8 ans et 2 mois [1-16]) ont reçu soit du N₂O (70 %/30 %) et un placebo de midazolam, soit de l'oxygène pur et du midazolam (0,35 à 0,50 mg/kg) en IR. Les 2 groupes d'enfants ont eu de la crème anesthésiante 30 min avant sur le site d'injection, et ont tous bénéficié d'une technique de distraction lors de l'administration du N₂O ou O₂. Tous les enfants étaient surveillés à l'aide d'un capteur de saturation en O₂.

Résultats : les enfants des 2 groupes étaient comparables concernant la sédation au moment de l'injection ($p = 0,661$), ceux du groupe midazolam avaient des scores de sédation plus élevés au moment de la sortie ($p < 0,001$). Les scores médians de douleur mesurés avec la FLACC par le chercheur, les parents et les infirmières étaient inférieurs dans le groupe N₂O : 6 *versus* 4 ($p = 0,010$), 4 *versus* 2 ($p = 0,009$), 4 *versus* 1 ($p = 0,007$) respectivement. Les médecins et les infirmières n'ont rapporté aucune différence quant à la facilité de réalisation du geste entre les groupes. 8 enfants du groupe N₂O ont eu des effets indésirables (nausées, céphalées, vomissements, désaturation en O₂) qui ont été réversibles rapidement. Ces résultats montrent que le N₂O est un moyen efficace induisant moins de sédation au moment de la sortie, réduisant les scores de douleur et apportant plus de satisfaction aux parents comparé à l'administration du midazolam.

Zier JL, Rivard PF, Krach LE, Wendorf HR. [Efficacité du protoxyde d'azote comparé au midazolam lors d'injections de toxine botulique chez des enfants] Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injections in children. *Dev Med Child Neurol* 2008 ; 50 : 854-8.

Commentaire Pédiadol : Ici le protoxyde d'azote est administré à la concentration de 70 % ; des résultats également excellents du MEOPA (à 50 %) pour ce geste avaient déjà été retrouvés par l'équipe de Besançon (Lassauge F. Utilisation du MEOPA chez l'enfant handicapé. 8^e Journée *La douleur de l'enfant. Quelles réponses ?* 2000, cf. site Pédiadol).

MEOPA, soins dentaires et vomissements

Cette étude randomisée, en double aveugle, a comparé le taux de vomissements au cours d'une inhalation de MEOPA pour soins dentaires (durée < 35 min), selon que l'enfant (n = 113) était ou non à jeun (deux séances successives, une à jeun : soin réalisé 6 h après les derniers ingestas, l'autre non : soin réalisé 1 h après les dernières prises alimentaires). Un seul enfant a vomi.

Kupietzky A, Tal E, Shapira J, Ram D. Fasting state and episodes of vomiting in children receiving nitrous oxide for dental treatment. *Pediatr Dent* 2008 ; 30 (5) : 414-9.

Les limites du MEOPA aux urgences

Dans cette étude prospective observationnelle, menée aux urgences d'un grand hôpital pédiatrique en Australie (60 000 passages aux urgences par an), le recueil d'information a concerné les enfants requérant une sédation/analgésie par le protoxyde d'azote seul (administré à 70 % le plus souvent – 100 cas –, sinon 60 ou 50 % par MEOPA), pour un geste, en excluant ceux nécessitant d'emblée ou secondairement plusieurs sédatifs. Sur les 124 enfants évalués (EVA de l'enfant de plus de 7 ans, ou échelle de visages FPS-R entre 5 et 7 ans, ou EVA attribuée par les parents pour les moins de 5 ans), il s'agissait de suture dans 30 % des cas et de réduction de fracture dans 25 % des cas, de pose de perfusion dans 12 % et de confection de plâtre dans 12 % des cas. Aucun effet indésirable grave, 7 enfants ont vomi, 4 ont eu des nausées, 5 ont eu une impression de vertige, deux ont été agités ; deux ont eu une sédation profonde, ils recevaient du protoxyde d'azote à 70 %. 2/3 des scores de douleur étaient faibles pendant le geste, et globalement 34 % des scores étaient > 5/10 lors du geste (et 21 % > 7/10) ; il s'agissait principalement de la réduction de fracture (45 % avaient une douleur > 5/10) et du drainage d'abcès. La sédation était en général efficace pour les sutures et les poses de voie veineuse. Les patients avec douleur > 5/10 lors du geste avaient un score de base avant le geste déjà haut (médiane 4,8), alors que les patients avec douleur < 5/10 lors du geste étaient une douleur de base préalable plutôt faible (médiane à 2,8). Le geste a été interrompu dans 3 cas du fait de la douleur. À noter que la majorité des soignants était satisfaite de la sédation (quels que soient les scores de douleur) et que les parents étaient également quasi tous satisfaits !

Babl FE, Oakley E, Puspitadewi A, Sharwood LN. Limited analgesic efficacy of nitrous oxide for painful procedures in children. *Emerg Med J* 2008 ; 25 (11) : 717-21.

Commentaire Pédiadol : Même à 70 %, le protoxyde d'azote ne peut contrôler des douleurs sévères ; les indications du MEOPA à 50 % doivent être limitées aux gestes avec douleur modérée. La réduction de fracture et le drainage d'abcès ne peuvent être faits sous MEOPA seul.

La même équipe a conduit une étude prospective observationnelle plus large (n = 762 enfants de 1 à 17 ans), sur les effets indésirables du protoxyde d'azote à 50 % (n = 101) et à 70 % (n = 548) (dans ce cas avec jeûne de 2 heures). Une sédation profonde (3 derniers niveaux d'un score en 6 niveaux) est survenue chez 3 % des patients sous 70 % et aucun des patients sous MEOPA, sans différence entre les enfants de moins ou de plus de 3 ans ; les sédations sous mélange à 70 % étaient légèrement plus profondes ; après inhalation du mélange à 70 %, un cas de désaturation inexplicite, un cas de douleur thoracique inexplicite, résolutifs. Vomissements 5,7 %, chiffre peu différent dans les deux populations, autres effets indésirables très rares (< 1 %) sauf agitation 1,3 %. Les auteurs pensent que l'administration à 70 % est recommandable.

Babl FE, Oakley E, Seaman C *et al.* High-concentration nitrous oxide for procedural sedation in children : adverse events and depth of sedation. *Pediatrics* 2008 ; 121 (3) : e528-32.

Commentaire Pédiadol : En France, l'administration à plus de 50 % est réservée au bloc opératoire, les services d'urgences ne disposent que du mélange à 50 % en bouteille (mobile sur un chariot). De larges études en ont démontré la sécurité.

Vaccinations

L'ordre des vaccinations et leur influence sur la douleur : étude randomisée unicentrique en double aveugle réalisée pour déterminer si l'ordre de deux vaccins influe sur la réponse douloureuse : DTP + coqueluche + *Haemophilus influenzae* (Pentacel®) et vaccin anti-pneumocoque (Prevenar®). L'évaluation de la douleur a été réalisée avec l'échelle MBPS (*Modified Behavioral Pain Scale*) sur enregistrements vidéo, avec une EVA parentale et en notant la présence des pleurs (présence ou absence). Les vaccins étaient donnés au médecin dans des ampoules de 3,5 mL et injectés avec des aiguilles de 25 G et de 22 mm. Entre juillet 2006 et juin 2007, 120 enfants ont participé : 60 ont reçu d'abord le vaccin anti-pneumocoque et 60 l'autre. Les scores de douleurs totaux ont été statistiquement plus faibles lorsque le Pentacel® a été administré en premier. Les scores moyens [écart-type] de douleur ont été respectivement MBPS 7,6 [1,5] *versus* 8,2 [1,5] et EVA 4,2 [2,3] *versus* 5,6 [2,6]. En conclusion, en cas de vaccinations multiples le même jour, il faudrait commencer par les Pentacel® et faire le Prevenar® ensuite.

Ipp M, Parkin PC, Lear N *et al.* Order of vaccine injection and infant pain response. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; 163 (5) : 469-72.

Commentaire Pédiadol : Il n'y avait aucune étude sur la vaccination la plus douloureuse, (Prévenar®), il est donc maintenant conseillé de faire cette injection après celle qui est moins douloureuse.

Comparaison entre différentes méthodes pour diminuer la douleur de la vaccination : étude randomisée au cours de séances comportant divers vaccins en Turquie. Pour les moins de 6 mois (158), la vaccination était pratiquée pendant la tétée au sein, ou sans. Les 6 mois-4 ans (n = 85) recevaient soit 2 mL de saccharose à 12 % 2 min avant, soit EMLA® crème 1 g 1 h avant, soit rien. La douleur était évaluée sur le temps passé en pleurs et le score de l'échelle NIPS jusqu'à 12 mois, puis par la CHEOPS. Résultats : pour les petits de moins de 6 mois, la tétée diminuait nettement les signes de douleur : durée médiane des pleurs 20 s *versus* 150 s, score NIPS médian 3 *versus* 6. Pour les nourrissons de 6 à 12 mois (n = 27), la prise de sucre et la crème EMLA® étaient équivalentes, très supérieures aux scores du groupe contrôle (tendance à l'avantage pour la crème par rapport au sucre). Pour les enfants de 1 à 4 ans (n = 58), mêmes résultats. Parmi les enfants avec score de douleur supérieur au seuil de douleur (> 3 pour NIPS, > 4 pour CHEOPS), le seul facteur prédictif de ce niveau élevé de douleur était l'absence de distraction pendant le geste.

Dilli D, Küçük IZ, Dallar Y. Interventions to Reduce Pain during Vaccination in Infancy. *J Pediatr* 2008 Oct 10. Epub ahead of print.

Commentaire Pédiadol : Cette étude démontre l'efficacité de l'allaitement pour la douleur de la vaccination chez les bébés de moins de 6 mois (au-delà, les effectifs sont trop modestes et le sucre pas assez concentré pour être efficace).

Une nouvelle synthèse des moyens « pharmacologiques » disponibles pour diminuer la douleur de la vaccination est parue. Trente-deux études incluant au total 3 856 nourrissons ou enfants ont été analysées. Dix études concernent l'application d'anesthésie topique (mesure de la douleur soit par auto-évaluation, soit par le score MIBS soit par EVA attribuée par l'observateur) : toutes sont favorables à la crème anesthésiante mais les différences sont faibles avec le placebo. Onze études concernent les solutions sucrées, toutes sont en faveur d'une diminution de la douleur par rapport au placebo, avec des différences modérées mais

plus significatives. Les quatre études concernant l'application de froid (spray) ont des résultats inhomogènes. L'association de deux méthodes est plus efficace. La tétée au sein est nettement efficace dans quatre études.

Shah V, Taddio A, Rieder MJ ; HELPinKIDS Team. Effectiveness and tolerability of pharmacologic and combined interventions for reducing injection pain during routine childhood immunizations : systematic review and meta-analyses. *Clin Ther* 2009 ; 31 Suppl 2 : S104-51.

Urgences et anesthésie locorégionale : peut mieux faire !

Plusieurs techniques d'anesthésie locorégionale sont présentées dans cet article de synthèse qui traite principalement des alternatives à la sédation générale pour l'analgésie des fractures.

Barnett P. Alternatives to sedation for painful procedures. *Pediatr Emerg Care* 2009 ; 25 (6) : 415-9 ; quiz 420-2.

Commentaire Pédiadol : Aux urgences pédiatriques aujourd'hui en France, l'anesthésie locorégionale est peu employée, c'est certainement un moyen d'avenir.

Urgences et évaluation de la douleur : peut mieux faire !

Plusieurs études montrent une insuffisance d'évaluation de la douleur aux urgences.

Une équipe new-yorkaise a étudié l'impact de la mise en place d'une évaluation de la douleur, l'échelle de visages Wong-Baker. L'échelle a été incorporée au dossier de soins et les médecins ont été formés à son emploi. 462 dossiers ont été analysés 30 jours avant la mise en place, et 372 dossiers 30 jours après. Le nombre d'enfants évalués est passé de 7 à 38 %. L'administration d'antalgiques n'a pas varié.

Pourtant une enquête de satisfaction auprès de 247 parents d'enfants consultant aux urgences en Angleterre a bien montré que la qualité et la rapidité du soulagement de la douleur étaient un des quatre facteurs essentiels de satisfaction, avec la qualité des informations fournies, la possibilité pour le parent de rester auprès de son enfant, et les attitudes de l'équipe soignante.

Une équipe australienne a repris les dossiers de 106 adultes et 39 enfants vus aux urgences et diagnostiqués appendicite en 2006. Une évaluation de la douleur a été retrouvée chez 33 % des enfants et 75 % des adultes. 28 % des enfants et 75 % des adultes ont reçu de la morphine IV

Une équipe israélienne a testé l'emploi de l'échelle Alder-Hey⁷ pour mesurer la douleur à l'accueil des enfants aux urgences. 75 enfants de 3 à 15 ans ont été évalués en salle d'attente et en IAO, avec ce score et avec l'échelle de visages Wong-Baker (de 3 à 7 ans) ou l'EVA (de 8 à 15 ans). Ce score comportemental sous-évalue la douleur par rapport à l'auto-évaluation ; de façon surprenante, les scores étaient un peu moins élevés en IAO.

Kaplan CP, Sison C, Platt SL. Does a pain scale improve pain assessment in the pediatric emergency department ? *Pediatr Emerg Care* 2008 ; 24 (9) : 605-8.

Pagnamenta R, Bengner JR. Factors influencing parent satisfaction in a children's emergency department : prospective questionnaire-based study. *Emerg Med J* 2008 ; 25 (7) : 417-9.

Furyk J, Sumner M. Pain score documentation and analgesia : a comparison of children and adults with appendicitis. *Emerg Med Australas* 2008 ; 20 (6) : 482-7.

Shavit I, Kofman M, Leder M *et al.* Observational pain assessment versus self-report in paediatric triage. *Emerg Med J* 2008 ; 25 (9) : 552-5.

⁷ Ce score publié en 2004 a des critères de validité de qualité moyennne. Si les scores montent mal avec la douleur sévère, c'est probablement à cause de l'absence d'items se référant à la prostration et à la présence de l'item pâleur, non spécifique. Cf. site Pédiadol.

Évaluation de la douleur

Les recherches sur l'évaluation de la douleur de l'enfant se poursuivent. De nouveaux travaux de validation d'échelles existantes sont publiés.

Des synthèses en anglais sur l'auto-évaluation et l'évaluation comportementale de la douleur chez l'enfant sont disponibles et ont identifié quelles sont les échelles les mieux validées, les plus recommandées aussi pour la pratique clinique et quels sont les points qui restent difficiles, en particulier la description des bornes et les limites de l'âge et de la compréhension (développement cognitif) pour l'auto-évaluation.

von Baeyer CL. Children's self-report of pain intensity : what we know, where we are headed. *Pain Res Manag* 2009 ; 14 (1) : 39-45.

Cohen LL, Lemanek K, Blount RL *et al.* Evidence-based assessment of pediatric pain. *J Pediatr Psychol* 2008 ; 33 (9) : 939-55 ; discussion 956-7.

Blount RL, Loiselle KA. Behavioural assessment of pediatric pain. *Pain Res Manag* 2009 ; 14 (1) : 47-52.

Des progrès dans l'auto-évaluation

Curieusement, l'échelle numérique simple de 0 à 10 n'avait jamais été validée chez l'enfant. Les auteurs canadiens ont conduit trois études : deux en postopératoire, comparaison avec la FPS-R chez 69 enfants, comparaison avec l'EVA chez 29 enfants, et une pour les vaccinations, comparaison avec l'EVA. Les corrélations sont excellentes. Les auteurs concluent que les trois échelles sont équivalentes chez l'enfant de plus de 8 ans. La limite d'âge inférieure doit être encore précisée. D'autres études d'une équipe espagnole trouvent les mêmes corrélations et l'intérêt de cette échelle est évident (toujours disponible, pas besoin de « réglette »), cependant les enfants les plus jeunes préfèrent l'échelle de visage et la compréhension exige la représentation mentale des quantités.

von Baeyer CL, Spagrud LJ, McCormick JC *et al.* Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity. *Pain* 2009 ; 143 (3) : 223-7.

Miró J, Castarlenas E, Huguet A. Evidence for the use of a numerical rating scale to assess the intensity of pediatric pain. *Eur J Pain* 2009 Aug 31. Epub ahead of print.

von Baeyer CL. Numerical rating scale for self-report of pain intensity in children and adolescents : Recent progress and further questions. *Eur J Pain* 2009 Sep 16. Epub ahead of print.

Les jeunes enfants comprennent-ils les échelles des visages ?

Combien de niveaux de réponses les enfants distinguent-ils sur l'échelle des visages ? Dans une première étude, les auteurs ont proposé à des enfants non douloureux d'évaluer d'abord à l'aide d'une échelle à 3 visages puis d'une échelle à 6 visages (commençant par un visage souriant), pour tester leur capacité cognitive à quantifier et classer ; 121 enfants de 4 à 7 ans ont ainsi évalué des situations de douleur décrites par des mots : les enfants ont eu du mal à imaginer les situations et se servaient mieux de l'échelle à 3 niveaux. Puis dans une deuxième étude des vignettes cliniques dépeintes sur des images ont été proposées à 76 enfants, pour évaluation à l'aide d'une échelle à 3 visages et d'une échelle à 6 visages (commençant par un visage neutre) : les enfants ont été plus performants mais ont du mal à distinguer entre plus de 3 visages. Les enfants les plus jeunes (4-5 ans) ont du mal à comprendre et choisissent souvent les bornes extrêmes.

Ces difficultés ont été également retrouvées dans une étude chez 185 enfants de 3 à 5 ans menée au Canada : les enfants devaient coter des situations sur des images avec l'échelle FPS-R et ont

souvent choisi les bornes extrêmes ou ont choisi en suivant l'ordre de droite à gauche ou de gauche à droite. Ces biais sont donc à connaître quand on propose l'échelle de visages chez les enfants les plus jeunes.

Decruynaere C, Thonnard JL, Plaghki L. How many response levels do children distinguish on faces scales for pain assessment ? *Eur J Pain* 2009 ; 13 (6) : 641-8. Epub 2008 Sep 2.

Von Baeyer CL, Forsyth SJ, Stanford EA *et al.* Response biases in preschool children's ratings of pain in hypothetical situations. *Eur J Pain* 2009 ; 13 (2) : 209-13.

Commentaire Pédiadol : La fiabilité de l'auto-évaluation dépend bien sûr de la compréhension de l'enfant, et demeure discutable en dessous de 6 ans avec les outils disponibles.

L'évaluation de la douleur postopératoire reste un problème difficile car les échelles validées disponibles ont toutes des insuffisances. Par exemple, l'échelle OPS n'intègre pas d'items sur la grimace, la consolabilité figure seulement dans la FLACC et l'OPS, les postures antalgiques ne sont mentionnées que dans la CHEOPS, l'immobilité et la prostration silencieuse manquent dans toutes celles-ci. Cette équipe française a comparé les résultats obtenus avec quatre échelles (FLACC, CHEOPS, OPS, CHIPPS⁸). Les scores étaient obtenus par cotation sur enregistrements vidéo systématiques en préopératoire (la veille et en salle d'opération avant l'induction), en salle de réveil 20 min après l'extubation et le lendemain matin. La référence était un score de grimace établi par les évaluateurs sur les enregistrements vidéo et le score d'auto-évaluation donné par les enfants de plus de 4 ans sur l'échelle de visages FPS-R. L'anxiété était mesurée sur une EVA par les enfants eux-mêmes ou leurs parents. Quatre chercheurs ont ainsi coté de façon indépendante 150 enfants de 1 à 7 ans, pour un total de 2 044 mesures.

Les échelles les plus appréciées par les soignants sont la FLACC et la CHIPPS. L'accord entre les quatre juges était excellent. Les scores des quatre échelles étaient dans l'ensemble concordants (un peu moins pour la CHEOPS). Logiquement les scores les plus élevés se situaient en salle de réveil. La corrélation avec l'auto-évaluation était bonne en salle de réveil mais mauvaise le lendemain. Les scores étaient corrélés avec le score d'anxiété, ne permettant donc pas de distinguer les deux. La spécificité était bonne mais la sensibilité était moyenne avec un avantage pour la FLACC. Dans l'ensemble, toutes ces échelles aboutissaient à une sous-estimation de la douleur, en particulier chez les enfants silencieux. Agitation et pleurs étaient observés en salle de réveil et bien enregistrés par ces échelles, mais le lendemain le comportement n'était plus le même, devenait celui d'une douleur prolongée, et un enfant sur 10 était un faux non douloureux. Les auteurs concluent que des travaux sont encore nécessaires pour améliorer l'évaluation postopératoire.

Bringuier S, Picot MC, Dadure C *et al.* A prospective comparison of post-surgical behavioral pain scales in preschoolers highlighting the risk of false evaluations. *Pain* 2009 ; 145 (1-2) : 60-8.

Commentaire Pédiadol : C'est effectivement la difficulté actuelle, les scores de douleur postopératoire, élaborés et validés tous en salle de réveil, sont moins performants ensuite. À suivre...

Le choix de l'échelle en réanimation est toujours en débat ; dans cette étude suédoise les auteurs ont comparé la Comfort-Behavior et la FLACC chez 40 enfants ventilés sédatisés, en majorité de moins de 1 an. C'est l'échelle COMFORT-B qui permet le mieux de distinguer entre excès de sédation, sédation adéquate et insuffisance de sédation. Bonne fiabilité interjuge.

Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care* 2009 ; 14 (3) : 122-30.

⁸ Échelles disponibles sur le site Pédiadol.

Commentaire Pédiadol : L'échelle COMFORT est effectivement la plus recommandée aujourd'hui, justement car elle mesure aussi bien l'insuffisance que l'excès de sédation.

Médicaments

Paracétamol rectal versus oral ?

Les auteurs ont réalisé une méta-analyse des études randomisées sur l'efficacité comparée antipyrétique (4 études retenues) ou antalgiques (1 étude retenue) du paracétamol oral ou rectal, sur des critères de qualité cliniques et pharmacologiques stricts. Concernant l'efficacité antalgique, une seule étude randomisée a été retenue concernant 100 enfants ayant reçu avant adénoïdectomie 40 mg/kg de paracétamol oral ou rectal ; les enfants du groupe oral ont eu des taux sériques de paracétamol plus élevés et des scores de douleur plus bas. Par contre, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence si le paracétamol était administré pour fièvre, il n'existe pas de différence dans l'effet pharmacodynamique du paracétamol oral ou rectal sur la température. Les auteurs signalent des différences importantes de pharmacocinétique et de pharmacodynamique selon les études, peut-être liées à la variabilité de l'absorption sanguine rectale, aux différentes formulations de paracétamol rectal. Enfin, si le paracétamol est placé dans la partie proximale du rectum, il sera absorbé par le système porte et subira l'effet de premier passage hépatique alors que dans la partie distale du rectum, il évitera ce système.

Les recommandations françaises (Anaes 2000, Afssaps 2009) et américaines sont d'éviter les formes rectales.

Goldstein LH, Berlin M, Berkovitch M, Kozler E. Effectiveness of oral vs rectal acetaminophen : a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008 ; 162 (11) : 1042-6.

Commentaire Pédiadol : Pour ce qui concerne l'effet antalgique, les études sont toujours en faveur de la voie orale.

AINS et risque infectieux

Le débat se poursuit, cet échange paradoxal est relevé dans la célèbre revue *British Medical Journal*. Dans une lettre, le Dr Moore, pharmacologue à Bordeaux, répond au Dr Ospina, professeur de médecine à Bogotá. Pour lui, contrairement à ce que ces auteurs colombiens signalent, les publications retenues ne permettent pas de dire que l'ibuprofène augmente le risque d'infection des tissus mous. Au contraire, les références citées montrent 1) l'absence d'augmentation de risque d'infection à streptocoque A avec l'ibuprofène seul, 2) l'augmentation de ce risque en cas d'association paracétamol-ibuprofène. Moore conclut que la seule déduction possible de ces études est que la persistance de la fièvre chez un enfant avec varicelle, malgré le paracétamol et l'ibuprofène, est un signe d'infection des tissus mous et non l'inverse. Une autre étude a ainsi montré l'augmentation d'abcès pulmonaires en cas d'utilisation des antibiotiques (Byington CL *Clin Infect Dis* 2002). Actuellement, une certaine phobie de l'ibuprofène entraîne certainement une surconsommation de paracétamol, non dénué d'effets indésirables.

Moore ND. Ibuprofen is a marker of soft tissue infection. *BMJ* 2008 ; 337 : a2072.

Ospina CA, Salcedo A. Ibuprofen increases soft tissue infections in children. *BMJ* 2008 ; 337 : a1767.

Commentaire Pédiadol : Débat à suivre !

AINS chez l'enfant : le diclofénac

Le diclofénac (Voltarène®) a fait l'objet d'une synthèse de la Cochrane Collaboration : 7 études pédiatriques ont montré son efficacité et 74 sa bonne tolérance, en particulier en postopératoire (effets indésirables sérieux 0,24 %, analogues à ceux observés chez les adultes). Ces auteurs londoniens ont d'ailleurs conduit eux-mêmes une large étude observationnelle en postopératoire auprès de 380 enfants de moins de 12 ans, les effets indésirables étaient mineurs (rash 0,8 %, perturbation mineure du SN 0,5 %, irritation rectale liée aux suppositoires 0,3 % ; diarrhée 0,3 %).

Standing JF, Savage I, Pritchard D, Waddington M. Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 4 : CD005538.

Standing JF, Ooi K, Keady S *et al.* Prospective observational study of adverse drug reactions to diclofenac in children. *Br J Clin Pharmacol* 2009 ; 68 (2) : 243-51.

Métabolisme de la codéine

Préambule : Après absorption orale de codéine, celle-ci est métabolisée en plusieurs éléments : 60 % en codéine-glucuronide, 7 % en norcodéine, 12 % en codéine inchangée (tous trois d'action inconnue), 7 % en morphine. C'est à cette dernière qu'est attribuée l'action antalgique de la codéine. Après absorption orale de codéine, c'est donc de la morphine qui circule dans le sang et va entraîner à la fois l'efficacité antalgique et les effets indésirables. La déméthylation de la codéine se fait au niveau hépatique grâce au cytochrome P450, enzyme 2D6 (CYP2D6), génétiquement déterminé. Chez certains patients, cette transformation est très importante, chez d'autres au contraire, elle est mineure. 7 à 11 % de la population caucasienne auraient un métabolisme diminué avec une action antalgique nulle ou très faible ; à l'inverse, 7 % auraient un métabolisme très élevé. Ainsi, au total une personne sur 7 a des risques d'insuffisance ou d'excès d'efficacité. L'identification des patients avant la prescription de codéine pourrait permettre d'adapter celle-ci. L'activité du cytochrome P450 peut être déterminée par son phénotype en regardant les capacités du CYP2D6 à métaboliser la codéine et un autre morphinique (le dextromorphan) ou en cherchant son génotype. Les auteurs ont cherché à savoir quelle méthode permettait de déterminer au mieux cette activité.

Dans cette étude ouverte randomisée en cross-over, 56 volontaires ont reçu à 5 jours d'intervalle une dose orale de dextromorphan et une de codéine. Chez les patients faiblement métaboliseurs, les deux méthodes ont permis majoritairement de faire le diagnostic. À l'inverse, chez les forts métaboliseurs, sujets à risque de surdosage, l'association des deux méthodes a été nécessaire.

Lötsch J, Rohrbacher M, Schmidt H *et al.* [La faible ou forte biotransformation de la codéine en morphine peut-elle être prédite avant de débiter un traitement par la codéine ?] Can extremely low or high morphine formation from codeine be predicted prior to therapy initiation ? *Pain* 2009 ; 144 (1-2) : 119-24.

Morphine en PCA by proxy

Une étude rétrospective a été menée sur les dossiers de 71 enfants avec retard psychomoteur (âge moyen 10 ans, quasi tous en postopératoire), ayant eu une NCA (administration des bolus par l'infirmière ou le parent) entre 1999 et 2004, avec un suivi par l'unité de prise en charge de la douleur aiguë, et une évaluation de la douleur par l'échelle NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*). Cette échelle, allant de 0 à 7, était à ce moment-là la plus fréquemment utilisée chez l'enfant avec un polyhandicap. Les données étaient recueillies pendant les 72 heures d'utilisation de la NCA. Des scores de douleur entre 0 et 7 ont été retrouvés à tous les jours de traitement, calculés par périodes de 12 heures variant entre 0,7 (\pm 0,9) et 1,1 (\pm 1,2), sans différence entre les premières 24 heures et les 24 heures suivantes, mais avec une différence entre la moyenne des scores les plus élevés des premières 24 heures et celui des suivantes. Aucune différence de scores n'a été retrouvée entre le

jour et la nuit, mais la douleur était évaluée un peu plus souvent la nuit ; le nombre moyen d'évaluations par 24 h variait de 4,83 à 9,27 selon les jours.

La consommation moyenne de morphine était de 0,96 mg/kg/jour le premier jour à 0,46 mg/kg/jour ensuite. 95,8 % des enfants ont eu un débit continu au moins à une période de la NCA. Les bolus ont toujours été reçus moins d'une fois par heure en moyenne.

87,3 % des enfants ont eu des effets indésirables ; 32,4 % ont été traités pour le prurit et 14,1 % pour des nausées-vomissements. 78,9 % des enfants ont reçu de l'oxygène mais une partie d'entre eux en avait déjà en préopératoire. 2 enfants ont eu besoin de naloxone, l'un ayant reçu 1 mg/kg/j de morphine et des sédatifs et l'autre 0,4 mg/kg/j de morphine.

Cette étude montre que la NCA est utilisable chez ces enfants, moyennant une surveillance en raison des risques de dépression respiratoire surtout chez ceux qui présentent une pathologie pulmonaire sous-jacente. Les scores de douleur étaient bas durant toute la période de surveillance, témoignant pour les auteurs d'un bon contrôle de la douleur.

Czarnecki ML, Ferrise AS, Jastrowski Mano KE et al, Parent/nurse-controlled analgesia for children with developmental delay. *Clin J Pain* 2008 ; 24 (9) : 817-24.

Commentaire Pédiadol : Encore une étude qui montre la sécurité de l'administration des bolus par l'infirmière, à condition que la surveillance soit précise et l'intervention rapide en cas de besoin. L'utilisation de l'échelle NIPS est contestable : les scores de douleur étaient bas, cette échelle n'a pas été validée chez l'enfant polyhandicapé. Enfin les consommations de morphine sont restées globalement basses, pour cette population d'enfants opérés majoritairement de chirurgie orthopédique pourvoyeuse pourtant habituellement de niveaux de douleur élevés.

Intoxications aux morphiniques chez l'enfant

Les auteurs ont fait l'hypothèse que le nombre d'intoxications par les morphiniques chez les jeunes enfants était sous-estimé aux États Unis et que ces intoxications provoquaient des effets indésirables sévères voire une mortalité. À partir des données de centres antipoisons, ils ont recherché les cas d'exposition des enfants de moins de 6 ans à différents morphiniques : buprénorphine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphoe, méthadone, morphine et oxycodone, de janvier 2003 à juin 2006. Aux États-Unis, il a été estimé que 32,7 millions de personnes de plus de 12 ans ont utilisé une prescription de morphinique à visée non antalgique au moins une fois dans leur vie. Les principaux concernés sont des adultes jeunes, et donc potentiellement parents ; leurs enfants peuvent ainsi être exposés à des risques d'intoxication par ces produits.

- Effets minimes : quelques symptômes peu gênants.
- Effets modérés : effets ayant ou ayant pu nécessiter un traitement, mais non menaçant pour la vie.
- Effets majeurs : décès ou séquelles.

Au total, 9 240 expositions ont été retrouvées, concernant 9 179 enfants de moins de 6 ans. L'âge médian était de 2 ans (de nouveau-nés à 5,5 ans). Plus de 99 % des intoxications étaient involontaires et par voie orale. 54 % concernaient des garçons, 92 % avaient lieu au domicile familial. 8 enfants sont morts, 43 ont eu des effets indésirables sévères et 214 des effets indésirables modérés. 35 enfants sur les 51 cas sévères ou mortels ont reçu de la naloxone, y compris les 5 enfants intoxiqués par la buprénorphine et chez lesquels cet antidote a toujours été efficace. Tous les décès ont eu lieu chez des moins de 3 ans. Dans 37 cas, le médicament a été administré par un parent, majoritairement la mère.

Bailey JE, Campagna E, Dart RC ; RADARS System Poison Center Investigators. [La sous-estimation du nombre d'intoxications aux morphiniques chez les enfants] The underrecognized toll of prescription opioid abuse on young children. *Ann Emerg Med* 2009 ; 53 (4) : 419-24. Epub 2008 Sep 6.

Commentaire Pédiadol : Ces résultats ne vont pas faire changer notre pratique de prescription mais attirent l'attention des médecins et pharmaciens sur ce sujet et la nécessité de signaler ce risque sur les emballages et d'éduquer les familles.

Morphiniques et danger d'abus

Aux États-Unis, le détournement de l'usage et l'abus de morphine sont préoccupants, deux nouvelles études en témoignent.

Depuis les recommandations américaines de prise en charge de la douleur chronique en 1997, les consommations de morphiniques aux États-Unis ont été multipliées massivement (par 13 pour la méthadone, 4 pour l'hydrocodone et 9 pour l'oxycodone). Par ailleurs, les programmes de surveillance ont montré un taux de 4,8 % de consommation d'antalgiques pour des raisons autres que la douleur, dans la population des plus de 12 ans. Les consultations aux urgences pour des surdosages et les décès liés à ces surdosages ont augmenté ces dernières années aux États-Unis. Devant un accroissement particulièrement massif des décès de ce type en Virginie, une étude prospective a été menée en 2006. Cette étude a été facilitée car l'État possède des outils de centralisation des prescriptions et des décès, avec des prélèvements veineux et des autopsies fréquentes à la recherche des morphiniques, psychostimulants, antidépresseurs, antihistaminiques, alcool... Deux mécanismes principaux ont été analysés : les personnes ayant consommé des drogues ou médicaments à visée de « divertissement », et celles ayant pratiqué le nomadisme médical (prescriptions par 5 médecins ou plus dans l'année).

355 décès par abus médicamenteux non intentionnels ont été identifiés. Seuls 295 ont été retenus pour cette étude, dont 67 % d'hommes, 92 % âgés de 18 à 54 ans, un risque plus élevé chez les personnes célibataires ou séparées, et dans les milieux socio-éducatifs les plus bas. Le nomadisme médical est plus important chez les 35-44 ans. 79 % des personnes décédées avaient consommé plusieurs substances. Les morphiniques faisaient partie des médicaments absorbés dans plus de 93 % des cas, mais avec une prescription pour seulement 44 % d'entre eux. Pour ceux qui étaient prescrits, la prescription avait été réalisée dans le mois dans 29 % des cas. La méthadone était la plus fréquemment en cause (40 %). Les médicaments psychotropes ont contribué dans près de 50 % des cas, les benzodiazépines dans 78 %. Dans moins de 25 % des cas, l'alcool ou des drogues illicites étaient associées.

Pour les auteurs, ces taux élevés sont en partie liés à la pauvreté de cet État, à son statut très rural. Ces chiffres ne sont pas liés à des suicides déguisés puisque le taux de suicide, lui, n'a pas diminué. Seulement 1/5^e de tous ces décès sont liés au « shopping médical ». Parmi les décès, majoritairement liés à la méthadone, le produit avait assez souvent été prescrit pour un ami ou un autre membre de la famille.

Hall AJ, Logan JE, Toblin RL *et al.* [Type d'abus dans les décès par surdosage involontaire de morphiniques] Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. *JAMA*. 2008 ; 300 (22) : 2613-20.

Paulozzi LJ, Logan JE, Hall AJ *et al.* Comparison of drug overdose deaths involving methadone and other opioid analgesics in West Virginia. *Addiction*. 2009 ; 104 (9) : 1541-8.

Commentaire Pédiadol : Ces études nous incitent à être particulièrement vigilants dans nos prescriptions chez l'adolescent.

Méthodes non pharmacologiques

Hypnose et ponction veineuse

Cette étude randomisée, prospective, avait pour objectif de comparer l'efficacité de la crème EMLA[®] utilisée seule à celle de l'association à une séance d'auto-hypnose lors d'une ponction veineuse réalisée en ambulatoire. Les enfants ont été randomisés en 3 groupes, crème EMLA (E), crème EMLA[®] + hypnose (E + H), crème EMLA[®] + attention (E + A). Les séances d'hypnose étaient réalisées selon un guide et adaptées à l'âge de l'enfant, pour le groupe attention, il s'agissait d'une conversation sur les activités de la vie courante (loisirs, école, sport). Pour les 2 groupes, les séances ont duré 15 minutes avec le même psychothérapeute. L'évaluation de l'anxiété (anticipée, pendant le geste) et de la douleur a été réalisée avant, pendant et après la ponction veineuse avec une EVA (en auto-évaluation et en hétéro-évaluation par le psychologue et les parents). Résultats : 45 enfants suivis en oncologie inclus, 20 garçons, de 6 à 14 ans (moyenne de 8,4 ans) et leurs parents (33 mères, 12 pères). Les scores moyens (DS) de douleur ont été pendant le geste pour les groupes E + H, E + A et E respectivement : 2,89 (0,79), 4,91 (0,51) et 5,09 (0,84), ($p = < 0,001$). Les enfants du groupe hypnose ont montré moins de détresse. Les enfants et les parents du groupe hypnose étaient moins anxieux comparés aux 2 autres groupes (parents : E + H = 2,33 ; E + A = 4,61 ; E = 5,35, enfants : E + H = 2,42 ; E + A = 4,33 ; E = 5,16). Cet effet s'est maintenu. Conclusion : L'utilisation de l'hypnose est un moyen efficace en association avec la crème EMLA[®]. Cette technique peut être enseignée facilement aux enfants et apporter un bénéfice pour diminuer la douleur et l'anxiété liées à la ponction veineuse.

Liossi C, White P, Hatira P. A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control venepuncture-related pain of paediatric cancer patients. *Pain* 2009 ; 142 (3) : 255-63.

Commentaire Pédiadol : L'hypnose — ici l'auto-hypnose — a démontré son efficacité pour des gestes de soin, les auteurs insistent sur son intérêt.

Thérapies psychologiques et douleurs récurrentes

Dans cette méta-analyse sur l'effet des thérapies cognitivo-comportementales sur les douleurs chroniques, 29 études randomisées incluant 1432 enfants ont été analysées. Les auteurs concluent à l'intérêt des thérapies cognitivo-comportementales pour les enfants souffrant de douleurs récurrentes, et c'est principalement pour les céphalées et migraines que leur efficacité est le plus étayée.

Eccleston C, Palermo TM, Williams AC *et al.* Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 2 : CD003968.

Commentaire Pédiadol : L'hypnose et les thérapies cognitivo-comportementales sont à ce jour le traitement à recommander.

Musique chez les nouveau-nés

Parmi plus de 1 000 articles identifiés par les auteurs, seulement 9 rapportaient des essais contrôlés et randomisés sur les effets d'un extrait de musique chez des enfants de moins de 1 mois, et leur hétérogénéité n'autorisait pas une méta-analyse. Six études évaluaient l'efficacité de la musique (berceuse enregistrée) lors de gestes douloureux : circoncision (3 études) et ponction au talon (3 études). Concernant les circoncisions, une étude pilote (n = 23) montrait que le groupe traité par la musique souffrait et désaturait moins que le groupe non traité, et que la fréquence cardiaque ne s'accélérait pas. Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans 2 études de qualité

inférieure. Pour les ponctions au talon, 3 études montraient, de façon concordante, que chez les nouveau-nés de plus de 31 SA, la douleur provoquée par ce geste était diminuée par la musique.

Une étude portant sur 32 prématurés (terme corrigé moyen de 36 SA) qui avaient des difficultés à téter a montré que chez les nouveau-nés qui avaient une tétine déclenchant une berceuse, le débit de lait augmentait de 0,76 mL/min alors qu'il diminuait de 0,5 mL/min dans le même laps de temps chez ceux qui ne bénéficiaient pas de cette tétine ($p < 0,05$). En dehors d'un geste douloureux ou d'une tétée, la musique a peu ou pas d'influence sur les constantes physiologiques des prématurés hospitalisés dans des unités de soins intensifs (par exemple aucun changement sur la SaO₂ chez des nouveau-nés atteints de dysplasie broncho-pulmonaire ou faible ralentissement de la fréquence cardiaque chez de grands prématurés une ½ heure après une séance de musique en direct).

En conclusion, la musique, en discontinu, semble avoir des effets favorables sur les nouveau-nés dans des indications spécifiques : gestes douloureux, et peut-être tétées difficiles. Ces effets demandent cependant à être confirmés dans des essais cliniques incluant un plus grand nombre de patients et de meilleure qualité.

Hartling L, Shaik M, Tjosvold L *et al.* [Revue de la littérature des études randomisées sur l'efficacité de la musique chez les nouveau-nés] Music for medical indications in the neonatal period : a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009 ; 94 (5) : F349-54. Epub 2009 May 28.

Commentaire Pédiadol : Cette revue de la littérature donne des pistes à explorer pour l'utilisation de la musique chez les nouveau-nés.

Conclusion Pédiadol

Beaucoup à faire pour appliquer ces études dans notre réalité clinique et encore de nombreux points à étudier !