

CR SFCE douleur 23/10/ 2009

1) Méthadone en pédiatrie (Sophie Laurent – IGR Villejuif)

- Sophie Laurent rapporte des données sur la Méthadone, et l'expérience de l'IGR sur son utilisation chez l'enfant
- Deux indications sont consensuelles :
 - Douleurs non soulagées par les autres opioïdes.
 - Ou effets secondaires majeurs limitant l'usage des morphiniques.
- La Méthadone est un dérivé morphinique
 - Agoniste mu
 - Affinité récepteurs delta → explique le peu de problème de tolérance
 - Anti NMDA
 - Inhibiteur de recapture des monoamines
- Très liposoluble
- Bien absorbé par le tube digestif. Biodisponibilité 80 % (versus 35 % pour morphine)
- Cinétique complexe
 - Début d'action rapide (30 à 60min) et durée d'action longue → médicament du pic et de fond
 - Demie vie variable (entre 30 et 58 h) → besoin de 5 jours pour avoir un équilibre antalgique
 - Fixation protéique importante
 - Pas de métabolites actifs → d'où une moindre toxicité en particulier neuropsychique ⇒ (utilisable chez les patients confus), moins de sédation, moins de dépression respiratoire, deux fois moins de nausées et de vomissements, de constipation (10 fois moins fréquente).
- Métabolisée par les Cytochromes P450 → grande variabilité interindividuelle et nombreuses interactions médicamenteuses (cf diaporama) avec un risque de sur ou sous dosage (polymorphisme génétique)
 - Métabolisme hépatique
 - Pas de passage rénal
 - Impose une analyse stricte des interactions possibles lors d'une prescription (en particulier Rivotril avec risque de dépressions respiratoires...)
 - Effets synergiques décrits avec AINS (Ibuprofene et Diclofenac) et les Cannabinoïdes.
- Problèmes avec effets secondaires cardiovasculaires ?
 - Jamais décrits chez enfant mais peu d'utilisation de la Méthadone chez l'enfant
 - Très contestés
 - Nécessité d'un ECG avant prescription ???
 - Surveiller le ionogramme pour correction éventuelle d'hypokaliémie qui pourrait aggraver les effets cardiaques.
- AMM adulte et adolescent après 15 ans en traitement de substitution
- Restriction de prescription à 14 jours
- Formes disponibles = Sirop uniquement

- Prix très bas (10 x moins cher que morphine) → intérêt dans les pays en voie de développement
- Quelles utilisations, en oncologie pédiatrique :
 - Peu d'études, surtout rétrospectives
 - La série la plus importante concerne 17 patients
 - Mémoire DIUOP en octobre 2009 :
 - Série rétrospective de 10 enfants surtout adolescents
 - Douleurs mixtes
 - Contrôle de la douleur effectif 9 fois/10
 - Le rapport d'équianalgésie est très large : entre 1,3/1 à 16/1)
- Chez l'adulte → un peu plus de publications (cf diaporama)
- Quand et comment le prescrire en pédiatrie ?
 - En première intention ?
 - Plutôt non car rapport bénéfice risque non favorable
 - A discuter en fonction du contexte économique
 - En deuxième intention ? (rotation des opioïdes)
 - Oui, les études pédiatriques et adultes concordent pour souligner l'efficacité clinique après insuffisance ou mauvaise tolérance de la morphine.
 - Intérêt dans les douleurs neurogènes ?
 - Manque d'études, mais expériences adultes positives
 - Intérêt en soins palliatifs ?
 - Permet retour au domicile en fin de vie
 - Bonne qualité de vie, pas de sédation, activité normale
 - Permet d'éviter les PCA en fin de vie
 - Indication probablement à développer en pédiatrie
 - Expérience de l'IGR → bonne qualité de vie.
- Rapport d'équianalgésie - Posologie
 - Pas de dose par kg.
 - Plutôt passage d'un opioïde à un autre qu'un rapport de 1/1 à 16/1 (cf les différentes publications)
 - Il faut tenir compte de la durée de vie des opioïdes, de leur administration → taux de conversion plus bas si traitement antérieur a été long
 - Variation avec le type de douleur → diminuer si composante neuropathique
- Comment arriver à l'état d'équilibre ?
 - En général prescription de doses élevées au début (premières 24 h pour obtenir saturation des tissus puis attendre 48 -72h pour modifier et adapter les doses)
 - Se méfier du relargage au J4 ou J5 → risque de dépression respiratoire → c'est pourquoi il est nécessaire de garder les patients en hospitalisation au moins 5 jours.
 - Ne protège pas du syndrome de sevrage → nécessite une diminution progressive des opioïdes sur 48 h.

- Plusieurs propositions de protocoles d'administration (cf diaporama)
 - Mercadante
 - Lassauniere → assez consensuel en France
 - Recommandations EAPC → ratio de 1/10
 - Expérience de Boston
 - A Boston, 1^{ère} intention en soins palliatifs en douleur HIC ou douleurs neuropathiques pour reculer le recours à la PCA de morphine
 - Chez patients naïfs de morphine
 - 1 mg/kg/dose toutes les 8 à 12 h
 - Pas de modification dans les 72 premières heures
 - Intérêt dans les douleurs mixtes et neuropathiques
 - IGR → taux de conversion de 1/10 initialement (la dose de morphine orale est divisée par 10) et répartir en 3 prises/jour. Titration initiale avec interdoses
 - Discussions avec équipe douleur adultes à IGR

Exemple pratique : 100 mg de morphine per os = 10 mg de Méthadone/jour = 3 mg toutes les 8 h en systématique et possibilité de 2 interdoses équivalentes (3 mg) deux fois par 24 h à conserver pendant les trois premiers jours. Adaptation en fonction de la consommation des interdoses pendant ces 3 jours.

Quand les doses sont stables → passer à deux prises/jour et possibilité d'utiliser des interdoses d'autres opioïdes à libération immédiate.

Par ailleurs diminution progressive des opioïdes (divisé par 2 sur 24h puis par 4 puis arrêt à J3)

Adaptation des doses > 5 jours en montant ou diminuant de 25 % ou 50 % puis passage au domicile :

- Ordonnance « pour douleur chronique » et « à renouveler par PT »
- Max 14 jours

2) **Oxycontin** → revue de la littérature et utilisation chez l'enfant (Daniel Orbach)

- Présentation des caractéristiques de la molécule (cf diaporama)
- Meilleure biodisponibilité par rapport à la morphine
- Le métabolite actif est l'Oximorphone (10 x plus efficace que la morphine), mais produit à concentration très faible alors que le 2^{ème} métabolite est en concentration forte mais est inactif sur la douleur.
- Activité plus rapide que la morphine (en 1 h) et demi-vie de 8 h → possibilité de modifier les doses toutes les 24 h
- Ne semble pas plus efficace que la morphine, ou que l'hydromorphone,
- **Intérêt plus important dans les douleurs neuropathiques** (Eisenberg 2005). Notion de potentialisation avec la Pregabaline... → intérêt dans les douleurs mixtes
- Néanmoins il n'y a aucune étude comparative avec les autres morphiniques sur les douleurs neuropathiques.
- Les effets secondaires → idem morphine peut être moins de confusion et d'hallucinations
- Etudes pédiatriques à notre disposition :
 - 4 études d'efficacité (cf diaporama) chez l'enfant surtout en douleur postopératoire et en traumatologie
 - 1 étude en prémédication qui décrit une action anxiolytique à 0,1 mg/kg
 - Pas de données pédiatriques dans les douleurs neuropathiques

- Aucune étude d'évaluation de la tolérance chez l'enfant
 - Pas mal d'études PK y compris chez tout petit
 - > 1 an → PK idem adultes
 - < 6 mois → PK très spécifique avec variations interindividuelles importantes
 - Plusieurs cas publiés de décès lors d'ingestions accidentelles en particulier chez le nourrisson.
 - Médicament facilement utilisé à visée abusive → effet flash très prisé des toxicomanes donc méfiance chez l'adolescent et chez le pré adolescent
 - Ratio d'équianalgésie pédiatrie = 1/2 → 20 mg morphine per os = 10 mg d'Oxycodone per os
 - Rapidité d'action IV sur per os
 - Pas de titration nécessaire car action rapide
 - Posologie (cf diapo)
 - Demande à l'AFSSAPS de descendre l'âge d'AMM à 13 ans
 - Utilisation Oxynorm IV en PCA chez adulte et même chez enfant (expérience IGR avec division par deux, approximativement)
 - Une forme orodispersible en cours de commercialisation
- Conclusion :
- AMM douleur chronique cancéreuse chez adulte
 - Possible chez l'enfant
 - A éviter avant 12 mois
 - Indication possible
 - Echecs des morphiniques pour les douleurs prolongées surtout si elles sont mixtes
 - Effets secondaires incontrôlés aux morphiniques

3) **Congrès SP** → Matthias Schell : compte rendu des présentations du Congrès du réseau francophone de soins palliatifs qui s'est tenu à Montréal en septembre 2009 (cf diaporama)

- Attention à l'entourage oublié ; **les grands-parents** (présentation de Nago Humbert)
- Atelier **asthénie en oncologie pédiatrique** (Isabelle Cabot)
 - La prévalence est variable selon les études et les définitions
 - Peu de définitions pédiatriques
 - Beaucoup de biais dans les études, absence de gold standard
 - Patients sous traitement anticancéreux : prévalence 39 à 90 %
 - 80 % en soins palliatifs
 - Les étiologies :
 - Difficile de trouver les vraies relations ou corrélations
 - Plusieurs facteurs
 - Anémie
 - Psychiques
 - Sociaux
 - Immunologiques
 - Effets secondaires des traitements
 - Inactivité (prouvé que chez l'adulte)
- Traitement :
 - Activité physique jumelée à une intervention psychologique.

- L'amélioration de la perte de poids et l'amélioration du sommeil ne semble pas suffisante pour limiter l'asthénie.
- Définition = Diminution de l'énergie et de la capacité vitale tous les jours pendant deux semaines consécutives
- Symptômes de fin de vie → Différents thèmes abordés **par Eduardo Bruera** sur les symptômes de fin de vie chez l'adulte
 - Hypothèse selon laquelle tous les symptômes de fin de vie ont une origine similaire
 - Réflexion sur les modalités de décision → 3 profils
 - Décision active
 - Décision partagée
 - Décision passive
 - Angoisse et dépression augmenteraient l'expression de la plainte → réflexion à avoir quand beaucoup de symptômes apparaissent brutalement => se poser la question du rôle de la souffrance morale
 - Méthadone
 - EPO → responsable d'une surmortalité dans le contexte des soins palliatifs
- Ateliers sur les consultations d'éthique à postériori (**équipe de l'Hôpital de Sainte Justine**)
 - Différentes présentations faites sur « l'éthique clinique »
 - Ils ont parlé de réunions dans leur service où ils reviennent à froid (délai de 3 mois) sur une situation vécue difficilement en essayant de s'interroger sur les actions réalisées
 - Durée réunion = 1 h
 - Rythme 4/an
 - A ne pas confondre avec un groupe de parole ou RMM, mais réunion basée sur des principes éthiques avec une dimension philosophique, orientée vers le vécu des soignants sur leurs malaises....
- Atelier sédation en phase terminale pour détresse respiratoire (**groupe de travail SFAP**)
 - Discussions sur les indications de la sédation en phase terminale chez l'enfant (cf diaporama)
 - Réflexions sur les préambules à la décision d'une sédation (qui devrait être retranscrites dans le dossier)
 - Anticipation avec l'enfant
 - Avec les parents
 - Quelles sont les informations qui sont données ?
 - Quelle est la demande des parents ?
 - Nécessité de décision anticipée et partagée ?
 - Nécessité d'aborder la question de la sédation avant un retour à domicile
 - Nécessité de discussions avec les parents, mais aussi avec les équipes
 - Conseils donnés sur la mise en œuvre d'une sédation
 - Médicaments à utiliser
 - Posologies initiales
 - Moyens d'évaluation et de surveillance
 - Objectifs à atteindre → Rudkin stade 3
 - Regard infirmier rapporté → solitude de l'infirmière qui branche la sédation

- Quand introduire une équipe de soins palliatifs (**Domitile Serraz, Robert Debré**)
 - Elle rapporte les résultats d'une enquête (sur 41 items) réalisée auprès des parents
 - 95 dossiers → 52 appels téléphoniques => 44 questionnaires envoyés → 35 questionnaires reçus
 - Cf résultats et description sur la diapositive
 - D'après les parents, l'introduction de l'équipe de soins palliatifs est au bon moment dans 76 % des cas mais jamais trop précoce
 - Enfant absent dans 73 % des cas
 - 69 % se trouvaient dans un épisode d'aggravation aigue
 - Globalement 55 % pensent qu'ils ont été suffisamment préparés (versus 45 %)
 - Bénéfice sur la prise en charge :
 - De la douleur → pour 17/35 parents
 - Des autres symptômes → Bénéfice pour 12 parents
 - De la qualité de vie → bénéfice pour 16 parents
 - Suggestions de la part des parents :
 - Information précoce sur l'existence de l'équipe de soins palliatifs
 - Aborder le risque de décès plus tôt
 - Information écrite sur l'équipe de soins palliatifs distribuée dès le diagnostic de la maladie

- Atelier de **Michel Duval** sur les symptômes en fin de vie :
 - Peu de nouveautés dans la littérature ou la recherche clinique depuis le dernier congrès
 - Réflexions sur l'asthénie (nouvel article de J Wolfe) → cf diaporama
 - Revue de la littérature (+++ importante chez l'adulte) sur transfusion, la Ritaline, les Corticoïdes, l'alimentation artificielle, la L Carnithine etc...
 - Dyspnée → rappel sur le fait que l'oxygène n'est pas toujours justifié, mais intérêt des ventilateurs à palmes, de la morphine a faible dose potentialisée par le Midazol
 - Anorexie/dénutrition → rien de nouveau
 - Notion du « respect de l'euphorie de la cétose » quand arrêt d'une alimentation artificielle, ce qui veut dire ne pas mettre de glucosé pour se donner une contenance de soins car la cétose redonne une énergie à l'enfant

- Atelier Claude Cyr → et si on parlait de la mort ?
 - Cf le texte joint

- Communications orales diverses sélectionnées (cf diaporama)
 - Au chapitre outil d'évaluation des besoins des frères et sœurs en soins palliatifs pédiatriques (a remporté le prix de la communication)
 - Sebille Legrand communique sur comment les jeunes guéris de cancer évoquent la mort

Conclusion générale = congrès intéressant, mais pas de grande nouveauté.

3) News et programme de la prochaine réunion

- News 2009 (congrès, livres parus, CD, articles, nouvelles molécules) → cf diaporama
- Date de la prochaine réunion = 07/ 05/2010

- Sujets prochaine réunion
 - Médicaments en sous cutané en pratique pédiatrique (Chantal ?)
 - Morphine intrathécale
 - Anesthésies locorégionales (Isabelle Negre via Sophie Laurent)
 - Bonnes et mauvaises indications de la radiothérapie antalgique en pédiatrie et de la radiofréquence (Perrine Marec Berard demande à Line Claude)
 - Fondamental (laboratoire Necker, développement cognitif du nourrisson)
 - Religion et douleur → contacter Bruno CADORE Institut Catholique de Lille prêtre Dominicain)

4) **Recommandations AFSSAPS** : Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique en pédiatrie (cf diaporama)

- Mme Dumarcet (AFSSAPS) vient présenter les recommandations sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique de l'enfant. Elle est mandatée par la DHOS.
- Explications sur le rôle de l'AFSSAPS (à différencier de l'HAS) et sur la méthodologie d'élaboration des recommandations
 - Conception des groupes de travail
 - Niveaux de preuve et grades de recommandation
 - Mode de diffusion des textes de recommandation
- Publication douleur de l'enfant 2009 → Mme Dumarcet présente la synthèse de ces recommandations (cf diapo)
 - Douleur postopératoire
 - Migraine
 - Douleur neuropathique
 - Mucites
 - Et toutes les autres situations
- Et toutes les autres situations consultées sur le site AFSSAPS

5) **Nouvelles des protocoles et groupes de travail**

- **Groupe TENS** (D Orbach , C Déal, A de la Bruyère):
 - Rappel des objectifs de ce groupe de travail = mise en place d'une fiche de recueil de données sur les modalités d'utilisation et l'efficacité des TENS dans la douleur neuropathique en Oncologie Pédiatrique : recueil de données prospectif.
 - Discussions sur la fiche d'évaluation nouvelle version
 - Plutôt que visite J1, 8, 15, 30, est ce qu'il ne faudrait pas visite à J1 et visite d'arrêt....
 - Calendrier action
 - Début d'utilisation décembre 2009
 - Réajustement en fonction des expériences tous les 3 mois
- **Groupe de travail DN4 (Petronella RACHIERU)**
 - Le projet d'adaptation de l'échelle DNA à l'enfant avance. Les dessins ont été modifiés suite au travail réalisé par les psychologues. Ces modifications sont validées par le groupe.
 - Le projet a fait l'objet d'une demande de bourse à la SFETD 2009. La réponse est favorable, obtention de la bourse Jensen Cilas.
 - L'étude psychométrique est programmée. L'étude de validation sera l'étape suivante.

- Commentaires d'une infirmière que le gâteau d'anniversaire : « elle trouve que le gâteau n'est pas un bon exemple »
- Sinon validation à l'unanimité des modifications faites.
- **Mucites et laser** (Nicolas Sirvent) → Nicolas Sirvent s'excuse pour son absence et nous fait savoir que malgré ses occupations actuelles, il souhaite poursuivre ce travail en collaboration avec les équipes qui utilisent aussi le laser (c'est-à-dire le Centre Léon Bérard à Lyon).
 - L'objectif sera la mise en place d'une étude multicentrique secondairement.
- **Grefte et douleur** → arrêt du groupe pour épuisement
- **Xylocaïne IV** → le groupe est repris par Sophie Laurent et Perrine Marec Berard pour relancer la fiche de recueil afin d'étudier les modalités d'administration et l'efficacité de la Xylocaïne IV dans les douleurs viscérales réfractaires en oncologie pédiatrique.
 - Pour rappel, le projet d'étude randomisée adulte enfant a dû être abandonné pour des raisons administratives.
- **Biphosphonates et douleurs** (Ludovic Mansuy): projet d'Etude observationnelle Prospectif
 - Présentation du synopsis finalisé
 - Discussion avec statisticiens de Nancy → Problème de la CNIL
 - Possibilité de commencer rapidement dès que la question de la CNIL sera réglée
 - Calendrier à fixer
 - Validation du Conseil Scientifique de la SFCE à obtenir si on veut une reconnaissance dans l'activité → discussion de savoir si on veut en faire une vraie étude clinique ou simplement un recueil de données.
- **Xylo /Myelo** (C Berhoun) → problèmes administratifs de faisabilité
 - Proposition de Claudine à Nancy d'aider au remplissage des fiches myelo et idem à Reims par Martine Munzer pendant 2 mois
- **SB 2009** → Patrick Boutard :
 - Mise en place administrative à voir avec les laboratoires EVOLIFE probablement pas avant mi 2010

6) Cas cliniques → Fentanyl et Sufentanyl en pédiatrie

- Expérience de Nancy → Ludovic Mansuy
 - A partir d'un mémoire et proposition d'une thèse sur utilisation du SUFENTA dans les douleurs de mucites par une interne de pharmacie (cf diaporama)
 - Recueil rétrospectif sur 8 cas
 - Ludovic présente deux de ces cas cliniques
 - Discussion sur une étude d'évaluation prospective à Nancy
 - Efficacité/tolérance
 - Rapport équianalgésie
 - Place dans la rotation pour les mucites ou autres douleurs
 - Discussions sur intérêt du SUFENTA versus FENTANYL ? AMM ? → Drogues anesthésie ??? Intérêt car demi-vie plus courte pour le Sufenta. Argument de concentration
 - Problématique du domicile

- Expérience de Curie (Dr Levy)
 - Rappel pharmacologique du Sufentanyl
 - Expérience de 4 cas cliniques → Description des 4 observations (cf diapo). Pas très positive avec une hyperalgésie, un échappement
 - Discussions sur les alertes qui doivent faire craindre **un échappement à la morphine et douleurs réfractaires** qui amènent à l'hyperalgésie par Sophie Laurent.
 - Feu orange = 500 mg de morphine orale/jour quelque soit le poids ou 5 mg/kg
 - Feu rouge = 1 g de morphine orale /jour quelque soit le poids ou 10 mg/kg
 - Alerte aussi quand vitesse de montée trop rapide

NB : en général la moyenne en cancéro en phase palliative pour équilibre c'est 5 à 6 mg/kg 2 à 3 mg/kg pour une mucite.

 - Discuter la mise en route de la ketamine en commençant à 0,5 mg/kg mais en montant rapidement à 2 mg/kg par paliers de 1 2h
 - Place des coantalgiques
 - Mais essayer de limiter à 3 médicaments maxi pour éviter les complications
 - Discussions sur la place **de la méthadone dans la rotation** quand on dépasse le feu orange → Quelles modalités ? → dose divisée par 10 et on divise par 3 prises

- Conclusion et fin de la réunion