

# COMPTE RENDU DE LA SFCE DOULEUR DU 29 MAI 2009

## I) L'Opiorphine humaine, un nouveau modulateur peptidique des voies de signalisation opioïdrique - Applications potentielles en physiopathologie et thérapie → Docteur C Rougeot Institut Pasteur

Mme Rougeot rapporte les travaux de son laboratoire au sujet de la découverte d'endorphines (Sialorphine chez le rat et Opiorphine chez l'homme dans des modèles précliniques de rats et souris et dans l'espèce humaine.

Il s'agit de Glycoprotéine de mb impliquées dans la régulation physiologique des systèmes endocriniens et immunitaires.

Ces Enképhalines natives sont impliquées via les récepteurs mu et delta opioïdes dans le contrôle négatif de la perception douloureuse et dans la modulation des activités cérébrales.

### 1) Etape de cette recherche ; mise en évidence chez le rat :

- Rôle du gène RAT SMR1 → code pour une protéine SMR1 qui a un rôle dans précurseurs neuro- hormonaux dont la sialorphine.
- La sialorphine est sécrétée dans la salive et dans le sang. Elle est libérée en réponse à un stress environnemental et elle a les caractéristiques d'un messager hormonal intercellulaire
- Quel est le rôle de la sialorphine ?? →
  - Etude PK → mise en évidence de sites de séquestration localisés au niveau du rein et concentrés dans les tubes proximaux et contournés.
  - Messager hormonal pas ordinaire.
  - Analyse du complexe récepteur rénal → association de la Sialorphine avec une protéine membranaire hydrophobe nommée NEP (enképhalinase).
  - Action inhibitrice de la Sialorphine sur la NEP → premier inhibiteur de la NEP mise en évidence chez le mammifère.

- Implication dans les phénomènes de contrôle négatif de la transmission des signaux nociceptifs → étude des effets de la Sialorphine sur enképhaline → effet anti nociceptif potentiel de la Sialorphine :
  - Test sur modèle douleur mécanique → la Sialorphine exerce un effet anti nociceptif.
  - Test sur modèle douleur inflammatoire → action analgésique de la Sialorphine neutralisé quand injection d'antagoniste mu ou delta mais pas kappa → l'effet antidouleur de la Sialorphine requiert l'activation des voies mu et delta endogènes dépendant des enképhalines.
  - Modèle douleur thermique → réponse analgésique affectée chez les souris invalidées pour le gène NEP → action analgésique de la Sialorphine dépendante de la NEP en partie → **La Sialorphine est un puissant inhibiteur de la perception douloureuse chez rat et souris.**

2) Etapes ultérieures de la démarche → recherche d'un homologue fonctionnel chez l'homme notamment dans les sécrétions salivaires :

- Spécificité structurale inter espèce.
- Procédures chromatographiques → isolement à partir de salive humaine une population moléculaire capable d'inhiber l'hydrolyse de la substance P → Mise en évidence d'un pentapeptide QRFSR équivalent de la Sialorphine de rat.
- Fabrication d'un peptide de synthèse capable d'inhiber aussi hydrolyse de la substance P par la NEP humaine.
- **Opiorphine = inhibiteur doubles des enképhalines et le premier identifié chez l'homme.**
- Test sur des modèles de douleurs avec injection d'Opiorphine IV :
  - Réponse analgésique aussi puissante que celle induite par morphine IV.
  - Action démontrée dans modèle de douleur chronique (formaline) → action neutralisée par antagonistes mu.
  - Même action dans un modèle douleur aigue thermique (mesure délai réponse) → **L'opiorphine exerce une action analgésique avec un profil équivalent à une dose de morphine 1 mg/kg mais durée action inférieure.**

- Conclusion = **Opiorphine humaine** = nouveau modulateur de l'analgésie via enképhalines → renforcement du rétrocontrôle négatif des enképhalines.
  - Puissant analgésique dans plusieurs modèles de douleurs.
  - Aussi efficace que la morphine sauf pour durée d'action.
  - Réponse exercée via activation des voies enképhalines dépendante.
  - N'agit pas directement en agoniste des Récepteurs mu et R opioïdes mais en augmentant la biodisponibilité des enképhalines.

### 3) Questions suivantes → quels sont les effets secondaires de cette molécule ?

- Action addictive ?
  - Faible potentiel d'addiction.
- Tolérance et accoutumance ?
  - Le pouvoir analgésique de l'Opiorphine semble inchangé même après utilisation prolongée.
- Constipation ??
  - Effet non observé.

→ semble moins responsable d'effets secondaires que la morphine

CCI = Intérêts ++++

- Sur un plan physiologique →
  - Programme de recherche biomédicale 2007-2009 chez volontaires sains.
    - Test d'immunodétection d'Opiorphines → établir les concentrations salivaires d'opiorphines dans conditions basales et stimulées par une goutte de citron → les taux de sécrétions sont supérieures dans les conditions stimulées et plus importantes chez l'homme par rapport à la femme (régulation positive du gène par les androgènes ?? comme chez le rat).

- Détection Opiorphine dans le sperme → sécrétion et excrétion prostatique.
  - Détection dans les larmes.
  - Détection circulante dans le sang (1 ng/ml) et excrétion urinaire.
  - Détection dans le lait...
- 
- Sur le plan Thérapeutique :
    - Piste moléculaire pour nouveaux médicaments en évitant les effets secondaires des morphiniques.
    - Médiateur peptidique qui doit être modifié pour améliorer la biodisponibilité , les données PK et stabilité → Etude en cours pour identifier les groupes fonctionnels impliquées dans interaction de l'Opiorphine avec ses deux cibles NEP et APN.
    - Projet de phase pré clinique de toxico si l'équipe de Pasteur peut trouver des fonds.
    - Attente de l'intérêt d'une industrie pharmaceutique car phases I impossibles sinon => risque développement bloqué alors que la synthèse de cette molécule est possible.
    - Objectifs = tests dans modèles douleur cancers.

#### Questions et discussion de l'assistance :

- Essais d'association avec morphine ???
- Limites des résultats sur l'absence de pharmacodépendance car tests fait hors contextes douleurs.
- Pb de demi-vie courte (4 mn).

## II) Les NEWS :

De façon maintenant habituelle nous vous proposons une petite actualisation des événements, publications, thérapeutiques et protocoles en cours depuis la dernière réunion.

Vous trouverez ces données sur les diapositives jointes.

- Liste des congrès 2009-2010
- Annonce de la journée mondiale de la douleur le 20 Octobre 2009
- Quelques articles notables concernant la douleur dont ces derniers qui ont fait beaucoup discuter au cours de la réunion :
  - ♣ Une revue Cochrane sur l'efficacité des thérapeutiques comportementales et cognitives dans le traitement de la douleur chronique et récurrente de l'enfant et ado.
  - ♣ Une étude randomisée contre placebo comparant des injections de Xylocaïne IV à un placebo dans la douleur cancéreuse réfractaire aux morphiniques. Le protocole proposé est assez original puisque 1 injection de 1 h 20 permet d'obtenir une diminution des EVA de plus de 50 % dans un délai médian de 40 min et pour une durée médiane de 9 jours...
  - ♣ Ces deux articles et les 3 autres discutés sont disponibles en format PDF et joints à ce Compte rendu
- Le point sur les communications lors des congrès passés ou futurs :
  - ♣ Premier prix scientifique de la SFETD de novembre 2008 pour les résultats de MKIII.
  - ♣ Workshop IASP prévu en Mars 2010 sur les différents travaux de la SFCE douleur (en session plénière) présentés par C. Schmitt et D. Orbach.
  - ♣ Il serait souhaitable que les groupes qui ont des travaux à diffuser puissent le faire lors de ces congrès afin de faire connaître l'activité du groupe SFCE douleur au niveau national et international.

### III) NOUVELLES DES PROTOCOLES et GROUPES DE TRAVAIL :

#### ➤ **Biphosphonates (L Mansuy)**

Rédaction du protocole en cours (cf draft joint)

Nécessité de présenter le protocole a un statisticien

Agenda =

- mise en route avant fin 2009
- Voir quels centres participants →
- Implication du Labo ????
- Durée étude ?????

#### ➤ **Complément sur les biphosphonates (Bernard Borrowski) = Biphosphonates et osteonecroses des maxillaires**

- Incidence variant de 0,8 à 12% selon les études. données des incidences AFSSAPS (cf feuilles)
- Délai d'apparition inconnu ??? Causes déclenchantes inconnues ????
- Règle :
  - 120 jours entre extraction dentaire et début Zometa et une fois que le traitement est commencé, éviter au max les extractions.
  - CI des traitements parodontaux, chirurgicaux et implanto..
  - Nécessité de faire faire les soins dentaires ultérieurs en milieu hospitalier
- Quid de l'utilisation du Bérilplast® à injecter dans la plaie ou les foyers d'extraction (expérience en RT pour limiter les nécrose)...
- Début des premières plaintes de patients ; problème médico-légal

NB : Nouveauté thérapeutique → à venir **DENOSUMAB** (commercialisation labo AMGEN traitement ostéoporose ...2009-2010) (bio thérapie anticorps monoclonal anti rank- ligand) 2 injections par an... pas d'ostéonécrose ????

➤ **DN4 adaptation pédiatrique**

- Validation psychométrique début septembre →
  - Passage dans les écoles pour analyse sur une cohorte d'enfant en BS
  - Deuxième analyse sur cohorte d'enfants hospitalisés (Angers et Robert Debré)
  - Durée normalement < 6 mois
  - Pas de budget pour cette partie
- Etude validation au niveau SFETD ensuite début 2010
  - Besoin de fonds → appel d'offre, PHRC, ou SFP

➤ **Protocole prise en charge (EPP) de la douleur Post-énucléation**

Présentation par les infirmières de Curie d'un protocole d'évaluation de la douleur chez les enfants énucléés.

Objectif = évaluer la douleur post énucléation chez < 20 ans.

30 patients attendus sur 2 ans.

But : prouver aux ophtalmo que ce geste est douloureux...

➤ **GVH douleur**

Le groupe n'a pas pu avancer depuis la dernière réunion.

➤ **Xylocaine IV → pour la prochaine fois**

- Fiche à mettre en place pour recueil des données
- Reprise des observations de Rouen
- Centraliser les données par P Schneider

## IV) PROPOSITIONS D'EXPOSES ET SUJETS POUR LA PROCHAINE FOIS

### Prochaine réunion le 23 octobre 2009

- Douleur et transplantation ??? N Sirvent
- Présentation recommandations AFFSAPS (???)
- Cession sur actualités paliers III
  - Méthadone (Sophie Laurent)
  - Mise à jour Oxycontin (D Orbach)
  - Et point sur EMEA (Personnes de l'AFSSAPS)
- Stades de Piaget.....Capacités cognitives (personne via Claudine): Actualisation

## V) EVENDOL : Elisabeth Fournier - Charrière

### Historique d'Evendol

- Problématique de l'évaluation en pédiatrie et en particulier aux urgences
- Difficultés de l'évaluation de la douleur, sensation subjective.
  - Approche relationnelle
  - Dialogue
  - Echange
- Intérêt des échelles comportementales en particulier chez petit ou 4-6 ans qui n'ont aucune notion de ce qu'est l'autoévaluation ⇒ nécessité d'une échelle allant jusqu'à 7 ou 8 ans
- SFETD 2002 → revue littérature ; aucun outil ne permettant de répondre à toutes les situations => décision de mettre au point un outil capable d'évaluer à la fois la douleur aiguë et la douleur chronique chez enfant jusqu'à 7 ou 8 ans...

- Démarche de validation d'un outil de mesure d'une variable subjective ; il faut prouver :
  - Sensibilité = capacité à mettre en évidence des différences entre des niveaux de douleur
  - Fiabilité = concordance entre des évaluateurs différents (coefficient kappa)
  - Validité du contenu = pertinence et cohésion des items ou consistance interne (coefficient de Cronbach).
  - Etude de validité de construction = capacité à mesurer vraiment la douleur et non la peur, le stress, l'asthénie.
  - Validité perçue ou d'apparence = ceux qui cotent trouvent l'échelle compréhensible et facile à utiliser.

#### a) Etude multicentrique

294 pts de la naissance à 7 ans → excellents critères de validité

- 5 items retenus
  - Expression vocale ou verbale
  - pleure *et/ou* crie *et/ou* gémit *et/ou* dit qu'il a mal
  - Mimique :
    - a le front plissé, *et/ou* les sourcils froncés *et/ou* la bouche crispée
  - Mouvements
    - s'agite *et/ou* se raidit *et/ou* se crispe
  - Positions :
    - a une attitude inhabituelle *et/ou* antalgique, *et/ou* se protège *et/ou* reste immobile
  - Relation avec l'environnement :
    - peut être consolé *et/ou* s'intéresse aux jeux *et/ou* communique avec l'entourage

Si douleurs aigue très forte, les 5 items varient :

- Les 3 premiers concernent plutôt douleur aigue
- Les 2 derniers plutôt douleur prolongée

- Intérêt : Permet de coter l'intensité mais aussi la permanence du signe pendant la durée d'observation (0, 1, 2, 3)
- Consigne pour bonne utilisation = noter tout ce que l'on observe même si on pense que les signes ne sont pas de la douleur :
  - Ne pas se laisser perturber par la cause de la douleur
  - Par un excès d'empathie
  - Par un défaut d'empathie
  - Observer et noter en toute impartialité
  - Toujours garder en tête la référence de l'enfant sans douleur (souriant, actif, mobile)

## b) Utilisation :

- 2 temps observation
  - 1<sup>er</sup> temps A l'arrivée, au repos, calme
  - 2<sup>ème</sup> temps quand on aborde la zone douloureuse
- Et cotation après antalgiques
- Seuil de traitement → faisceaux d'arguments pour 4/15 = médiane du score pour des EVA soignants entre 3 et 4
- Temps de relation avec enfant fondamental

Actuellement étape de diffusion utilisation, mais validation uniquement aux urgences avec gamme d'âge très variée pour douleur aiguë, suraiguë avec atonie.

## c) Projets futurs :

Etude validation en cours au SAMU  
 Utilisée à domicile  
 Projet d'utilisation en douleur chronique ?????

Actuellement les références sont :

- en NN → EDIN
- En réa chez enfant sédaté → Echelle Confort Behavior
- Gestes de soins → échelles Evendol non développée dans cette optique, mais pourquoi pas ?? Mais : Reco internationale = FLACC (douleur aiguë postopératoire initialement) ou CHEOPS

- ➔ proposition action ; étendre son utilisation aux services de prenant en charge des douleurs chroniques

NB : Proposition de vision d'un film avec des exercices de cotation sur douleur chronique avec EVENDOL, HEDEN et DEGR

## VI) ENQUETE MUCITE : Cécile Jérôme

- Cécile présente les résultats de l'enquête sur la prise en charge des mucites réalisées au sein des centres SFCE l'an dernier. Objectif = EPP par rapport à enquête réalisée en 1998.
- Rappels sur la physiopathologie de la mucite.
- Matériels et méthodes =
  - 33 centres ➔ 20 réponses (40 médecins et infirmières)
  - 34 questions reprenant des items de l'enquête 98
- **Résultats**
  - **47%** des personnes interrogées interdisent le brossage de dents
  - 90% font des bains de bouche. 72% le font systématiquement
    - ♣ Anti septiques = 90%
    - ♣ Bicar 80%
    - ♣ Antifongiques 80%
    - ♣ Granions de Zinc 5%
  - Difficultés rencontrées pour la réalisation des BdB
    - ♣ Douleurs
    - ♣ Refus++
  - Traitement curatif
    - ♣ Bains bouche
    - ♣ Antalgiques
    - ♣ Traitements locaux
      - Xylocaine 80% (gel n=15, injectable n=1) ;
      - Actiq (fentanyl) n=2 ;
      - Ulcar (n= 2);
      - Dynexan (lidocaine) n=1;
      - Bleu méthylène n= 1;
      - Gel de morphine (n=2). Nr n=6

#### ♣ Traitements généraux

- Palier 1 : 60% (nefopam, paracétamol, AINS, aspirine)
- Palier 2 : 17,5% (codéine, tramadol)
- Palier 3 :
  - agoniste pur : 82,5% (morphine = skenan actiskenan morphine IV; fentanyl = durogesic oramorph; pethidine = dolosal)
  - agoniste antagoniste : 55% (nalbuphine = nubain)
  - Autres coanalgésiques : clonazepam (rivotril) n=2, phloroglucinol (spasfon), amitriptyline (laroxyl)
- NR ou pas de précision : 15%
- 60% utilise la Kétamine
- **87% utilise la PCA de morphine (vs 1 centre en 1998)**

#### ♣ Mesures associées = Laser 6 réponses

- Traitement anti viral +++++
- Traitement de la douleur (cf diapo)
  - ♣ Evaluation douleur = systématique pour 85%
  - ♣ TTT médicamenteux
  - ♣ Local = xylo gel ou susp

#### ○ Questions Diverses

##### ♣ Référent mucite dans le service ?

- Non 75% (n=30) pas de responsable mucite
- Le plus souvent le référent douleur 17,5% (n=7) (1998 7%)
- Nr 7,5% (n=3)
- *Remarque : Quelques personnes ayant répondu ne pas avoir de responsable mucite ont cependant un référent douleur.*

##### ♣ Protocole écrit disponible dans les services ?

- Oui 65% (n=26) (1998 14%)
- Non 20%(n=8)
- Nr 15% (n=6)

#### ♣ Connaissez-vous le groupe mucite de la SFCE ?

- Non 57,5%(n= 23)
- Oui 40% (n=16)
- Nr 2,5% (n= 1)

#### ♣ Travaux du groupe mucite ?

- 37,5% (n=15) en tiennent compte
- 37,5% (n= 15) ne se prononcent pas
- 25% (n=10) n'en tiennent pas compte

### **DISCUSSION :**

Comparaisons aux résultats de 1998 → évolution des pratiques encourageante mais pas encore satisfaisante en particulier sur les habitudes de services ancrées alors qu'il existe de l'évidence pour ne plus faire

Limites → réponses non complètes. Certains centres ont rempli plusieurs questionnaires.

### **CONCLUSION :**

#### **Résultats +++**

- Nécessité de faire une plénière lors de la SFCE pour informer les oncologues.
- (CS tel H Rubie).
- Ecrire article !!!!! en mentionnant les conclusions du groupe d'experts de l'AFSSAPS (à propos de la prise en charge de la douleur des mucites).

### **VII) SB 2009 : Patrick Boutard**

- Le rationnel de la conception de ce protocole, en particulier :
  - Etude en dermatologie, 2004 qui montre que les sébocytes stimulés par substance P et CRH, prolifèrent → l'eau d'Evax fait diminuer cette prolifération
  - Etude 2006 montrant l'activité anti inflammatoire de l'eau d'Evax
  - AMM gluconate de lithium dans dermite séborrhéique
  - Données physiopathologiques

- Discussion au sujet d'une éventuelle analyse de la toxicité du lithium ????
- Jugée inutile car beaucoup de données à propos de traitements anciens beaucoup plus concentrés sans effets secondaires
- Question des parabènes dans la solution → cf commentaires AFSSAPS 2005 sur les parabènes
- Présentation du flacon. pulvérisateur et non vaporisateur.
- Données hygiène analysées+++ → Consignes d'utilisation strictes.
- Choix des CT concernées = CT qui donne plus de 75% de mucites grade 3 ou 4 OMS
- Patrick détaille le protocole, les critères d'inclusion et la méthodologie.
- Discussion au sujet des traitements associés sachant que le protocole interdit les antifongiques, les antibiotiques et le laser....
- Stratification sur le type de cure.
- Discussion sur les échelles d'EVA à utiliser, mais les cotations ne seront pas relevées car la question posée est celle de la prévention des mucites, et non pas de l'efficacité antalgique (elle sera évaluée sur la consommation de morphine)
- Hypothèse statistique ambitieuse d'une différence de 30%
- **Calendrier :**
  - Nécessité label SFCE
  - Démarches administratives doivent commencer...
  - Le labo est promoteur
- On pose la question du droit à publication en cas d'études négatives : est ce que le labo autorisera la publication des résultats ? → à écrire dans la convention

## VIII) LASER : Nicolas Sirvent

### Expérience de Nice : étude clinique monocentrique...

- Nicolas Sirvent rapporte l'expérience de Nice avec l'utilisation du laser dans le traitement des mucites.
- Utilisation depuis les années 1990 par un dentiste (Mr Siesse)
- Explication background = données de la littérature sur action antalgique, anti inflammatoire et cicatrisante du laser
- Revue de la littérature Pubmed → 51 références depuis 1992 (Laser et mucite) dont 13 pertinentes et seulement 4 en pédiatrie
- Publi de Mr Siesse
  - 2 études non randomisées
  - 1 étude randomisée contre placebo chez adulte en radiothérapie (30 pts)
- 1 étude rando en 1997 (Cowen et al)
- **4 références pédiatriques :**
  - 1°) Contrôle historique
  - 2°) Faible
  - 3°) Une étude randomisée dble aveugle → aucun avantage mais hygiène +++
  - 4°) Etude randomisée 2009 (21 pts) montrant une diminution de la durée de la mucite
- Activité de Nice → étude pilote faite en 2005 sur 18 pts
  - Diminution moyenne de l'EVA de 20/100
- Quelle méthode pour une étude (article)
- Projet actuel de protocole écrit en Juin 2008 soumis au PHRC → effet antalgique du laser sur la douleur de mucite

Randomisé en double aveugle contre placebo avec cross over sur J1 et J2

- 35 pts attendus
- Hypothèse de baisse EVA de 20

## **IX) EXPERIENCE DE LYON : Perrine Marec Berard**

- A Lyon, les hématologues utilisent le Laser en préventif et en curatif.
- Le laser est administré par Christelle Hartman (stomato ; 3 vacations par semaines et en moyenne 4 à 18 séances de tt par mois).
- Pas d'étude mais impression empirique des soignants et demande des enfants :
  - 2 actions → Effet antalgique immédiat
  - Diminution de la durée de la mucite

### **Commentaires et questions :**

- Très consommateur de temps +++++ (1/2 heure par patient)
- Limite = soulagement non durable
- Quels effets secondaires = aucun...
- Nécessité de constituer un groupe de travail → homogénéiser les protocoles avec Nicolas Sirvent, Christelle Hartmann, PMB, Bernard Borowski
- Pb autorisation pour les infirmières

## **X) PRESENTATION DE CAS CLINIQUES**

### **→ Equipe de Lyon : Clémence RIVET**

Drépanocytose et difficultés de prise en charge dans les services des crises vaso occlusives.

Présentation d'une situation clinique compliquée qui montre les limites de la prise en charge des adolescents drépanocytaires dans les services d'hématologie. Nombreux échanges sur les problèmes rencontrés en terme d'évaluation (cf travaux et publications récentes d'E. Jacob)