

## CR SFCE douleur 26 Novembre 2010

### I) Les médicaments des accès douloureux paroxystiques aigus (ADP) par Daniel Orbach (Paris) →

- Définition des ADP = épisodes de douleur intense de courte durée
  - Prévisibles
  - Spontanés (50%)
- Mécanismes physiopathologiques : nociceptifs ou neuropathiques  
A différencier des douleurs apparaissant en fin de traitement antalgique à libération prolongée (LP) (fin action du Skenan par ex) ou des douleurs induites par les procédures
- Jusqu'à présent le traitement était en général de la morphine à libération immédiate (LI),
  - mais limites en raison du délai d'action et de la durée d'élimination (Plus d'effets secondaires)  
Autres solutions = augmenter le traitement de fond mais risque d'EI +++ pour une efficacité attendue courte (quelques minutes)
- Idéalement il faudrait un médicament actif rapidement et éliminé rapidement →  
C'est possible avec Fentanyl transmuqueux
- Les Situations concernées par les ADP
  - Au moment du diagnostic du cancer :  
Soit pour douleur spontanée soit douleur post biopsie
  - Pendant les traitements (mucites)
  - Dans les douleurs de fin de vie  
(Atteintes méningées, tumeurs base du crane, UCNT ...)
- Bien vérifier que l'on n'est pas devant une situation de mauvais contrôle d'une douleur chronique → optimiser le traitement de fond
  - Si > 4 ADP / jour → nécessité de majorer le traitement de fond
- Les Pistes pour traiter les ADP
  - Soins de nursing (positionnement, massages)
  - Techniques non pharmacologiques (hypnose, relaxation etc.)
  - TENS ??? à conditions que les électrodes soient déjà en place et patient déjà formé
  - Traitements étiologiques → Métastases osseuses, localisations tumorales à irradier
  - Traitement médicamenteux
    - Stabiliser le traitement de fond
    - Traitement des pics
      - PCA morphine (8 mn) délai OK mais durée +++ donc risque d'effets secondaires
      - Morphiniques oraux à LI (sont mal adaptés)
      - Voie sublingual (ketamine, temgesic, méthadone) → efficacité rapide
      - Transmuqueux → Fentanyl

- **Fentanyl transmuqueux** → AMM en cancérologie chez patients adultes qui reçoivent déjà une dose d'opioïde égale à 60mg/j équivalent morphine orale
- Il en existe **4 formes** actuellement disponibles sur le marché.
  - **ABSTRAL = sous forme de capsules sublinguales**
    - **6 dosages (200, 300, 400, 600 et 800 µg)**
    - Dissolution très rapide sous la langue → libération rapide du principe actif
    - Possibles même chez des patients avec troubles de conscience ou troubles de déglutition
    - Action en 8 à 10 mn ; maximum en 30-75mn
    - Pas de second pic
    - Titration = commencer à 100 µg et réévaluer à 15-30 mn.
    - Reprendre deuxième dose si inefficace (max 2 prises). Si insuffisant on augmente la dose au prochain ADP
    - Non étudié chez patients ayant des lésions buccales → non recommandé dans les mucites
    - **En pédiatrie → aucune donnée dans la littérature**
  - **ACTIQ= applicateur buccal**
    - Mieux connu
    - Problème des mucites avec difficultés de prises
    - (nécessite un temps d'application long en frottant sur les joues ; ne pas sucer)
    - Dissout en 10-15 mn
    - Début action 5-6mn
    - Durée 1 à 3,5 h
    - Débuter avec la dose la plus faible et si échec deuxième dose après 15 mn et adaptation posologie sur l'accès suivant
    - **Biblio pédiatrique → un certain nombre de références**
      - Dose 10 à 15 µg/kg
      - Utilisée aux urgences
  - **EFFENTORA= cp gingival**
    - Peu de données
    - Probablement difficile chez le jeune enfant
    - Efficace 10-15mn
    - Durée 2h
    - Même principes de titration
    - Gout salé désagréable
    - **Aucune donnée publiée en pédiatrie**
  - **INSTANYL = intranasal**
    - Voie transmuqueuse nasale → possible si mucite !!!!!
    - **50 µg, 100 µg, 200 µg**
    - Difficultés d'administration (pschitt désagréable), mais possibilité si refus du traitement par voie orale chez l'enfant
    - Commencer par la dose 50, attendre 10 mn puis deuxième dose si insuffisant.

- Adapter ensuite pour ADP suivant.
- La deuxième administration doit se faire dans l'autre narine
- Attendre 4 h avant prochain traitement
- Données du laboratoire (en attente) pour confirmer que pas de problème de disponibilité si enrhumé
- Vaporiser en position assise plutôt que allongé
- Début action 5-10mn
- Pas de passage hépatique
- Durée efficacité 2-4h
- Demi vie = 4h → peu différente des morphines LI
- Tit ration individuelle nécessaire
- **Littérature pédiatrique → quelques études**
  - Marche aussi bien que la morphine orale dans les études randomisées publiées
  - **Dose nécessaire 1,5 à 1,7 µg/kg**
  - En résumé Toutes ces études disent qu'Instanyl est efficace !!!!

➤ Difficulté = on ne peut pas déduire la dose nécessaire à partir du traitement de fond.  
Tit ration individuelle nécessaire

➤ Toutes ces formes galéniques ne sont pas interchangeables

### ➤ **Rappel : quelques caractéristiques du Fentanyl :**

- fortement lipophile → absorption et efficacité rapide
- Transformé par le foie sauf quand on court-circuite le passage hépatique → intérêt du sublingual ou de l'intranasal
- Peu de métabolisme rénal → pas de contre indication chez l'insuffisant rénal

### ➤ **Conclusion**

Une étude a essayé de comparer ces 4 médicaments entre eux (Vissers et al 2010) →

- Tous efficaces comparés au placebo
- Comparaison entre eux difficile à la vue des données littérature
- Impression de supériorité de l'Instanyl (mais à prendre avec précaution !!!!)
- Prix peu différents
- Médicaments soumis aux règles de prescription des opioïdes
  - 28 jours
  - Ordonnance sécurisée
- D'autres molécules vont encore arriver → **Pegfent** (en mars 2011)
- Intéressant de faire des études dans douleur des gestes, douleurs des méningites, polyhandicapé

## **II) Prévention de la douleur provoquée par les myélogrammes par Chafik Berhoune (Lyon) →**

**1°** Présentation d'une **enquête faite dans les 34 centres SFCE** .Elle apporte des informations intéressantes sur les pratiques concernant la réalisation de myélogrammes, et en particulier la diversité des protocoles de prémédication qui sont utilisés dans ces centres

**2°** Présentation des **Résultats d'une étude prospective IHOP portant sur 100 myélogrammes** avec protocole de prémédication antalgique standardisé (cf. recommandations SOR 2005)

Ces recommandations permettent d'obtenir :

- EVA moyenne 100 myélogrammes = 2,2 et chiffrée à 0 pour 38% d'entre eux

Mais Il semble exister des discordances entre EVA soignants /patients

**3°** Présentation de l'**analyse** de 24 questionnaires identiques à ceux de l'IHOP pour évaluer la douleur après myélogramme à **Nancy et à Reims** : 12 questionnaires → obtention des mêmes chiffres d'EVA dans ces 2 centres avec protocoles de prémédication similaires à ceux de l' IHOP

### **Conclusion ; Questions et discussions →**

- Il pourrait être utile de mettre des recommandations sur le site de la SFCE ==> proposition d'uniformisation des protocoles à présenter à la prochaine réunion SFCE
- Il faudrait communiquer sur les recommandations SOR 2005 (Article dans les archives ou BdC.)
- Faire une enquête 1 an après pour évaluer l'évolution des pratiques

### III) DN4 pédiatrique par Petronela Rachieru (Angers) →

Petronela fait le point sur l'avancement de la validation du questionnaire DN4 pédiatrique

➤ Rappel, il s'agit d'un projet en 3 étapes →

- **Etape 1 (60 enfants)** en cours (bourse de recherche SFETD en 2010)
  - Etude des métaphores et des descripteurs sensoriels de DN4 pédiatrique  
Les métaphores choisies sont assez cohérentes avec l'analyse faite par les enfants. **Mais**
  - Confirmation que l'outil DN4 seul, n'est pas suffisant pour l'enfant
    - beaucoup ne savent pas ou ne connaissent pas certains descripteurs sensoriels
    - les petits confondent « démangeaison » avec « manger »
  - Analyse de l'association des descripteurs sensoriels avec les images → **bonne concordance** (entre 85 et 98%) surtout **chez les > 7 ans**.
  - Le questionnaire a été modifié et les dessins ont été adaptés aux conclusions de la première analyse
  
- **Etape 2 (300 enfants)** → CNIL en attente + Comité éthique
  - Objectif = évaluer spécificité, sensibilité de l'outil pour montrer qu'il permet de séparer les Douleurs neurogènes des autres types de douleurs
  - Validation de l'outil comparé aux outils existants
  - Population d'enfants âgés de 5 à 11 ans
  - Associé à un examen neurologique à la recherche de signes associés (hypoesthésie etc.)
  - Les scores d'auto évaluation seront recueillis
  - Le projet de faire l'analyse dans des écoles a du être abandonné et l'analyse se fera en hospitalier dans une population d'enfant douloureux versus non douloureux (Angers et Paris)
  - Sur le plan statistique, 139 enfants atteints de douleurs neuropathiques sont nécessaires pour montrer une spécificité de 90% → 6 mois minimum
  
- **Etape 3** selon réponse **PHRC 2010** (réponse mi décembre)
  - Etude de prévalence des douleurs neuropathiques observées chez les enfants consultants dans les CETD
  - Dossier PHRC, voir aussi APICIL et Fondation de France

➤ **Conclusion, Discussions ; Questions**

- Faut-il faire cette étude de prévalence dans les CETD comme chez les adultes ?  
risque de biais ? ou bien dans un GRAND centre pédiatrique
- On risque de passer à côté de nombreuses douleurs neuropathiques en particulier SSR ou chirurgie
- Pourquoi pas Robert Debré et Anger pour commencer
- Nécessité d'une IRC temps plein pendant 1 ou deux mois
- Tenir compte des saisons...

➤ **Décisions =**

- on abandonne le projet de demande de PHRC
- On cible un appel d'offre type fondation France ou/et APICIL
- On limite à une analyse sur 1 site pédiatrique représentatif
- On envisage une deuxième étape chez le polyhandicapé

#### IV) Cas cliniques: Sophie Laurent (Villejuif)

- Hervé né en 2007 présente un Neuroblastome surrénalien Gauche ; chirurgie en décembre 2007
  - Rechute métastatique en septembre 2008 puis
  - Evolution palliative avec métastases hépatiques et douleurs abdominales réfractaires
  - Traitement antalgique : Codéfan → Oramorph → PCA morphine
  - Proposition de **Xylocaine IV** qui permet de stabiliser les douleurs parallèlement à une augmentation des doses de morphine (6 - 5mg/kg/j)
  - Ensuite évolution favorable avec possibilité d'arrêter secondairement la xylocaine, puis passage antalgiques po pour essayer de rentrer chez lui
  - Finalement DC dans le service sans douleur
- 
- **Messages** → La perfusion de Xylocaine semble avoir permis une amélioration avec stabilisation des douleurs et diminution des doses de morphiniques
- 
- **Discussions** →
    - Lidocaine IV (Sol 5mg/ml)
    - Demi vie = 30mn
    - Mécanisme action = Inhibition des canaux sodiques potentiels dépendants. Bloqueur sympathique
    - AMM pédiatrie = ALR chez enfant de plus de 5 ans
    - Protocole dans douleurs viscérales dose de charge 2 mg/kg en 20mn à 30 mn puis perf continu de 5 mg/kg/j (Dose max 8 mg/kg/j)
    - Objectif = concentration plasmatique de 1 à 3 microgrammes/ml
    - Indications :
      - Efficaces dans les douleurs neuropathiques périphériques, mais jamais retrouvé dans les recommandations
      - Efficacité moins nette dans les douleurs de 1 nociception
      - Rationnel dans les douleurs viscérales mais pas d'étude publiée
      - Douleurs rebelles en situations palliatives (AFSSAPS)
    - Point biblio (cf. diapo)

## V) News actualités douleurs par Perrine Marec

- **Groupe TENS** → *les fiches* ont été simplifiées suite à la dernière réunion.  
Il faut les demander à Daniel. Dès qu'on aura une quarantaine de fiches on présentera les données en réunion pour savoir comment on utilise.
  - Concerne douleur cancer et douleurs séquellaires
  
- **Projet de PHRC Méthadone** en étude randomisée vs Morphine adulte /enfant
  
- **Toute l'actualité sur les congrès, réunions et publications**

## VI) Mucites par Nadine Cojean (STRASBOURG)

- Présentation du mémoire de DIU douleur et SP →
- **Utilisation d'un Gel de morphine pour traiter les douleurs de mucites**
- **Base scientifique: utilisation locale de la morphine :**  
**N.Eng J Med; Stein 1995**

Préparation hospitalière (Pharmacie CHU de STRASBOURG); 5mg de morphine dans Gel Parilon 5g; dans seringue verrouillée; goût framboise ; 3 fois par jour +PCA de morphine

Effet antalgique commence 30 mn après application du gel et dure environ 1heure.  
9 enfants greffés ont été étudiés; évaluation T0- T 1 H

- Les enfants étudiés parviennent à mieux manger avec le gel
- Absence d'effets secondaires
- Littérature →
  - Rien sur le gel de morphine oral
  - 1 article sur gel de morphine sur les ulcères ou plaies
  - Bains de bouche avec morphine (adultes)
  - Gel de morphine sur epidermolyse bulleuse

### ➤ **Conclusion** →

- peut être idée à explorer
- Projet de PHRC multicentrique à construire. Etude randomisée gel morphine et gel placebo

## VII) Mucites par Claudine Schmitt (Nancy):

**Rappel** : le projet d'étude randomisée Evomucy a été abandonné pour raisons financières



Sur le marché actuellement on dispose de nouveaux produits de soins locaux

- **Evomucy (Evolifes)**
- **Caphosol (Eusapharma)**
- Claudine évalue dans unité de soins intensifs d'hématologie l'efficacité de ces bains de bouche → **Evomucy** analyse prospective de quelques cas :
  - **16 patients** traités dont 15 évalués
  - Hémopathies principalement
  - Age 1,5 a 17,5 ans
  - Indication préventive 13/15 et curative 2/15
  - 4 refus et 3 abandons en cours de route
  - 8 traitements curatifs évalués et 7 en préventif
    - Durées d'application entre 15 et 30 jours pour 6 d'entre eux
    - Satisfaction = 3 acceptables et 1 mauvais
    - Trop petite série pas assez propre
    - Gout menthe mal accepté chez les plus jeunes
- Intérêt de faire ce recueil de données dans d'autres centres.....
- Quid du laboratoire ?
  - ➔ Engagement pour préparer d'autres gouts (malabar et fraise)

- ➔ E étude en cours aux USA / mucites adultes
- ➔ Développement des produits du labo plutôt sur l'altération des phanères (psoriasis) et acnés (EVOZAC)
- ➔ Soutenu par l'MASCC
- Proposition de remplir la fiche d'évaluation dans certains services
  - Que veut on en retirer ?
  - Est-ce qu'on a envie d'investir dans ces produits ?
  - Problème du coût (non remboursé).
- **Caphosol** ➔
  - Feuille évaluation en cours pour étude prospective dans certains centres français (Reims, Lyon, IGR)
  - Problème de coût ++++++ 1 flacon = 14 euro
- **Glutamine** ➔ abstract EBMT : 118 pts pédiatriques ➔ pas d'intérêt
- ➔ **Décision**
  - Claudine continue à collecter des cas avec Evomucy et Patrick à Caen
  - IGR et IHOP poursuivent le recueil avec Caphosol
  - ➔ Prochaine réunion on compare les données

### **Prochaine réunion ➔ 27 mai 2011**

- Idées en discussion dans le groupe
  - Projet de proposition de recommandation prémédication myélogramme (Chafik Berhoune et PMB)
  - Proposition de Recommandation Xylo IV (Sophie Laurent)
  - Nouvelles du coussin (PMB)
  - Recommandation WHO (C Wood)
  - DI atteintes cérébrales et méningites (Nathalie Gaspard)
  - Biphosphonates et douleur (L Mansuy et Daniel Orbach)
  - Demande d'avoir la liste des mémoires dl et SP du DIU (PMB)
  - Cas cliniques
  - Invité = Nicolas Danziger ➔ OK pour 1h de 11 à 12h (vu avec C Wood)
  - Douleur et adolescents (Etienne Seigneur) ➔ **D Orbach doit le contacter**
  - Fiches caphosol et evomucy ➔ Claudine et N Gaspard
  - Neurolyse à propos de deux cas (Angélique Rome)
  - Report de la présentation annulée sur les essais précoces en SP (mémoire de DIU)
  - Laser et mucite Nicolas Sirvent
  - Douleur et antiGD2