



**Etude observationnelle pilote monocentrique du profil
d'efficacité et de tolérance du sufentanil dans la prise en
charge de la douleur cancéreuse chez l'enfant et
l'adolescent - Mise en place et bilan intermédiaire**

Laetitia Trigory

► **To cite this version:**

Laetitia Trigory. Etude observationnelle pilote monocentrique du profil d'efficacité et de tolérance du sufentanil dans la prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'enfant et l'adolescent - Mise en place et bilan intermédiaire. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01739118

HAL Id: hal-01739118

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739118>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES
COLLECTIVITES

Soutenu devant le Jury Interrégional
Le 15 mars 2010

Par **Laetitia TRIGORY**
née le 19 octobre 1979

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

ETUDE OBSERVATIONNELLE
PILOTE MONOCENTRIQUE
DU PROFIL D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE DU
SUFENTANIL
DANS LA PRISE EN CHARGE
DE LA DOULEUR CANCEREUSE
CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT :
MISE EN PLACE ET BILAN INTERMEDIAIRE

Membres du Jury

Président : M. le Professeur Gilles AULAGNER, professeur des universités – pharmacien
praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie, Nancy

Juges : Mme le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, professeur des universités
– pharmacien praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie, Strasbourg

Nancy Mme le Docteur Sophie HENN-MENETRE, pharmacien praticien hospitalier,

Nancy M. le Docteur Ludovic MANSUY, onco-hématologue praticien hospitalier,

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A Monsieur Le Professeur G. AULAGNER,

Pour me faire l'honneur de présider la soutenance de ma thèse,
je vous exprime toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur S. HENN-MENETRE,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, votre patience, vos conseils et votre soutien,
je vous adresse ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur L. MANSUY,

Pour avoir participé activement à ce projet et pour vos conseils,
Je vous remercie.

A Madame le Professeur G. UBEAUD-SEQUIER,

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse,
je vous remercie sincèrement.

A Madame le Docteur C. CHENOT et à Monsieur le Docteur A. DELFOUR,

Pour vos encouragements, votre gentillesse et tout le reste,
Merci !

A tout le personnel de la pharmacie,
Merci du fond du cœur pour votre gentillesse.

A tout le personnel de médecine infantile 2,
Je vous remercie pour votre aide.

A toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à ce travail,
Je vous adresse mes sincères remerciements.

A ma Maman,

Pour ta présence, tes encouragements,
Pour toutes les discussions au téléphone,
Pour le son de ta voix,
Je te remercie de tout mon coeur.

A Papoune,

Merci d'être là.

A Morgan, Audrey et Maya,

Pour votre soutien et votre gentillesse,
Merci.

A Papy et Mamie,

Les dimanches devraient être plus nombreux !
Je vous aime (de tout mon cœur de rose...)

A Armelle,

Merci mille fois d'être là.

A Jacqueline,

Merci beaucoup, tu sais pourquoi...

A Sophie,

Mais oui je pense à toi !
Merci pour ta présence.

A mes amis,

Merci beaucoup.

Table des matières

1	INTRODUCTION	12
2	LA DOULEUR	14
2.1	DÉFINITION	14
2.2	BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA DOULEUR	14
2.2.1	<i>La douleur périphérique.....</i>	<i>15</i>
2.2.1.1	Nocicepteurs.....	15
2.2.1.2	Transmission	15
2.2.1.3	Substances algogènes	15
2.2.1.4	Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone	16
2.2.2	<i>Le relais médullaire</i>	<i>17</i>
2.2.2.1	L'entrée des afférences primaires	17
2.2.2.2	Les neurones médullaires	18
2.2.2.3	Neurochimie de la corne postérieure	19
2.2.2.4	Les contrôles inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle épinière.....	20
2.2.2.4.1	Le contrôle de la porte ou gate control.....	20
2.2.2.4.2	Le système opioïde.....	21
2.2.2.5	Les contrôles activateurs de la corne postérieure de la moelle épinière.....	24
2.2.3	<i>Les faisceaux ascendants</i>	<i>24</i>
2.2.4	<i>Intégration de la douleur au niveau cérébral et contrôles supra-spinaux</i>	<i>25</i>
2.2.4.1	Intégration corticale de la douleur	25
2.2.4.2	Les contrôles inhibiteurs descendants supraspinaux.....	26
2.2.4.2.1	Les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales	26
2.2.4.2.2	Les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations nociceptives.....	27
3	LA DOULEUR EN ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE	28
3.1	EPIDÉMIOLOGIE	28
3.2	CAUSES ET MÉCANISMES DE LA DOULEUR EN ONCOLOGIE	29
3.2.1	<i>Causes de la douleur</i>	<i>29</i>
3.2.1.1	Douleurs liées aux traitements.....	29
3.2.1.2	Douleurs liées aux gestes diagnostiques et thérapeutiques	31
3.2.1.3	Douleurs liées au cancer lui-même	31
3.2.2	<i>Mécanismes de la douleur</i>	<i>32</i>
3.2.2.1	Douleurs neuropathiques	32
3.2.2.2	Douleurs par excès de nociception	33
3.2.2.3	Douleurs mixtes.....	34
3.2.2.4	Comparaison des mécanismes de la douleur	34
3.3	RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR EN PÉDIATRIE	35
3.3.1	<i>Evaluations.....</i>	<i>35</i>
3.3.2	<i>Prescription antalgique en pédiatrie.....</i>	<i>37</i>
3.3.3	<i>Rotation des opioïdes</i>	<i>38</i>
4	PHARMACOLOGIE EN PÉDIATRIE	39
4.1	FACTEURS MODIFIANT L'ABSORPTION DES MÉDICAMENTS	39
4.2	FACTEURS MODIFIANT LA DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS	40
4.3	FACTEURS MODIFIANT LE MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS	41
4.4	FACTEURS MODIFIANT L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS	42
5	MORPHINE ET SUFENTANIL	43
5.1	LA MORPHINE	43
5.1.1	<i>Généralités</i>	<i>43</i>
5.1.2	<i>Pharmacocinétique</i>	<i>47</i>
5.2	LE SUFENTANIL	49
5.2.1	<i>Généralités</i>	<i>49</i>
5.2.2	<i>Pharmacocinétique chez les sujets sains.....</i>	<i>50</i>
5.2.3	<i>Pharmacocinétique chez les sujets malades.....</i>	<i>53</i>
5.2.3.1	Pathologie cardiaque	53
5.2.3.2	Pathologie hépatique	53
5.2.3.3	Pathologie rénale	54
5.3	COMPARAISONS DE LA MORPHINE ET DU SUFENTANIL	54
5.4	EFFETS INDÉSIRABLES DES OPIOÏDES	57
5.5	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	60

6	ETUDE OBSERVATIONNELLE PILOTE MONOCENTRIQUE DU PROFIL D'EFFICACITÉ ET DE TOLÉRANCE DU SUFENTANIL DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CANCÉREUSE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT	63
6.1	OBJECTIFS.....	63
6.2	MATÉRIEL ET MÉTHODES	63
6.2.1	<i>Etude rétrospective</i>	63
6.2.2	<i>Patients concernés</i>	64
6.2.3	<i>Evaluation de la douleur</i>	65
6.2.4	<i>Prescription d'opioïdes à l'hôpital d'enfants</i>	66
6.2.5	<i>Déroulement de l'étude</i>	67
6.3	RÉSULTATS	68
6.3.1	<i>Etude rétrospective</i>	68
6.3.2	<i>Elaboration de la fiche de recueil</i>	72
6.3.3	<i>Mise en place de l'étude prospective</i>	72
6.3.4	<i>Bilan intermédiaire</i>	73
6.4	DISCUSSION	75
	CONCLUSION	78
	LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	79
	LISTE DES FIGURES	80
	LISTE DES TABLEAUX	81
	LISTE DES ANNEXES.....	82
	BIBLIOGRAPHIE	92

1 Introduction

Un enfant est un être en développement, avec des capacités d'adaptation limitées et rapidement débordées lorsque survient une maladie grave, en particulier un cancer.

La maladie elle-même mais aussi son traitement, vont aboutir à des modifications importantes du corps chez cet enfant se trouvant en pleine croissance et en pleine découverte de son corps, et pouvant être à l'origine d'une véritable souffrance psychologique. Effectivement, ce patient apprend, évolue en présence d'autres enfants, se compare à eux et peut se voir différemment conduisant à un comportement de repli sur soi, d'éloignement de la vie sociale et familiale.

Ces comportements peuvent également être amplifiés notamment lorsque la douleur qu'il affronte est intense, sévère, destructrice et qu'elle s'installe dans la durée.

Les médecins ont le devoir de soulager cette douleur, non seulement dans un but de bien-être de l'enfant malade mais également pour assurer une continuité correcte des soins et éviter la chronicisation de la douleur.

Depuis la mise en place du Plan de Lutte contre la Douleur en France en 1998, la douleur est reconnue comme un problème de Santé Publique auquel il convient de participer activement.

De nombreuses actions ont été et sont encore mises en place, surtout pour la population adulte, mais il reste beaucoup de travail à accomplir dans la population pédiatrique.

En effet, malgré la diffusion de recommandations par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur l'évaluation et la prise en charge des douleurs cancéreuses chez l'enfant, des lacunes subsistent notamment dans le domaine thérapeutique où de nombreux médicaments ne sont pas étudiés dans cette population (problème de l'autorisation de mise sur le marché) ou encore parce que certains médicaments ne sont pas adaptés aux posologies pédiatriques (formes comprimés à libération prolongée).

Ceci est le cas pour le traitement des douleurs nociceptives par les morphiniques par voie intraveineuse.

La morphine, molécule de référence du traitement de la douleur, est présentée sous diverses formes et concentrations adaptées aux enfants. Mais, lorsque ce médicament devient insuffisant comme antalgique et qu'un relais par une autre molécule doit être envisagé, le panel thérapeutique se réduit énormément.

Les molécules utilisables dans cette indication ne sont souvent pas suffisamment étudiées par de réelles études cliniques et aucune recommandation officielle ne peut être établie. Leur utilisation résulte donc d'études de cas, d'extrapolation par rapport aux données recueillies chez les adultes.

A l'hôpital d'enfants du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy, le sufentanil est utilisé en relais de la morphine par voie intraveineuse. Ce médicament, malgré l'absence d'AMM pour le traitement des douleurs cancéreuses pédiatriques, semble présenter de nombreux avantages par rapport à la morphine. Afin d'évaluer l'impact du sufentanil chez les enfants cancéreux, une étude observationnelle, pilote, monocentrique a été mise en place.

Pour cela, une fiche de recueil des informations a été diffusée. Les informations recueillies ont pour objectif de définir le profil des patients (présence d'insuffisances hépatique, rénale), de déterminer dans quelles conditions le relais de la morphine par le sufentanil est réalisé (analésie insuffisante, effets indésirables incontrôlables), d'évaluer l'efficacité du sufentanil dans la prise en charge des douleurs nociceptives en pédiatrie, d'observer la fréquence de survenue d'effets indésirables et enfin d'essayer d'établir un rapport d'équianalésie entre la morphine et le sufentanil administrés par voie intraveineuse.

2 La douleur

2.1 Définition

Selon l'International Association for the Study of Pain, la douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion. La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques, où trois étapes vont se succéder [6,39,59,68]:

- l'élaboration de l'influx nerveux au niveau du nocicepteur et sa transmission dans la fibre nerveuse périphérique,
- le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale postérieure de la moelle épinière (transmission de l'influx, blocage ou amplification, convergence des différents influx),
- l'intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient : sensation douloureuse avec une composante sensori-discriminative (intensité, localisation, durée du stimulus nociceptif) et une composante émotionnelle et affective désagréable.

2.2 Bases physiopathologiques de la douleur

L'influx douloureux est véhiculé par deux grandes voies [59, 68]:

- l'une correspond à la douleur rapide véhiculée par les fibres A δ responsables de la douleur localisée et précise, capable de discriminer la topographie, la qualité. Elle rejoint le thalamus latéral par le faisceau néo-spino-thalamique puis le cortex sensitif avec les aires S1 et S2 (voie de la sensation),
- l'autre est celle de la douleur tardive diffuse véhiculée par les fibres C amyéliniques responsables de la douleur diffuse lente. Après un relais au niveau des structures du tronc cérébral, l'information douloureuse rejoint le thalamus médian puis les structures limbiques et le cortex frontal (voies de l'émotion et du comportement).

Cette dichotomie, entre un système qualitatif d'analyse rapide spatio-temporelle de la douleur et un système lent véhiculant la douleur diffuse, se retrouve à tous les étages de la transmission sensitive.

2.2.1 La douleur périphérique

2.2.1.1 Nocicepteurs

Le message nociceptif résulte de la stimulation des terminaisons libres amyéliniques (nocicepteurs), très nombreuses (200/cm²), organisées en plexus, arborisées dans les tissus cutanés et musculaires et les parois viscérales. Les nocicepteurs cutanés existent sous deux formes [68] :

- les mécano-nocicepteurs qui ne sont activés que par des stimuli douloureux mécaniques (pression, étirements). Ils se prolongent par les fibres A δ ,
- les nocicepteurs polymodaux, activés par des stimuli mécaniques, chimiques (substances algogènes), thermiques (T>42°C). Ils se prolongent par les fibres C.

Les nocicepteurs cutanés ont pour caractéristiques :

- un seuil de réponse élevé nécessitant une stimulation intense,
- une absence d'activité spontanée,
- une sensibilisation par une stimulation nociceptive répétée, ou hyperalgésie primaire.

Il existe également des nocicepteurs profonds, présents au niveau de la capsule des organes pleins, du réseau musculaire des viscères creux, des parois vasculaires, des muscles striés et des structures péri-articulaires. Ce sont des mécano-nocicepteurs activés par une ischémie, une distension ou une contraction.

2.2.1.2 Transmission

Après activation des nocicepteurs, le message est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par les fibres de petit calibre faiblement myélinisées [59,68] (A δ , vitesse de conduction de 4 à 36m/s), responsables de la douleur localisée et précise à type de piqûre, et par les fibres non myélinisées (C, vitesse de conduction de 0,3 à 3m/s) responsables de la douleur diffuse, mal localisée, tardive à type de brûlure. Les afférences primaires fortement myélinisées (A α et A β , vitesse de conduction de 30 à 120m/s) répondent aux stimulations mécaniques modérées, comme le tact ou le toucher mais ne répondent pas aux stimulations nociceptives.

2.2.1.3 Substances algogènes

Les lésions tissulaires et l'inflammation engendrent la production d'un grand nombre de médiateurs qui, directement ou indirectement, contribuent à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques [59,68]. Les neurotransmetteurs et les neuromodulateurs périphériques sont nombreux d'où le terme de « soupe inflammatoire ». Ils sont libérés à

partir des tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, mastocytes), des macrophages, et à partir des terminaisons des fibres afférentes (substance P, le peptide lié au gène de la calcitonine ou CGRP). Parmi ces substances, on distingue :

- la bradykinine, maillon chimique essentiel. Outre son action directe pronociceptive, elle induit une cascade d'effets avec libération des autres médiateurs, augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation et chimiotactisme leucocytaire.
- les prostaglandines qui ne sont pas algogènes mais sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances (abaissement du seuil d'activation).
- l'histamine qui est prurigineuse puis douloureuse. Elle est issue de la dégranulation des mastocytes.

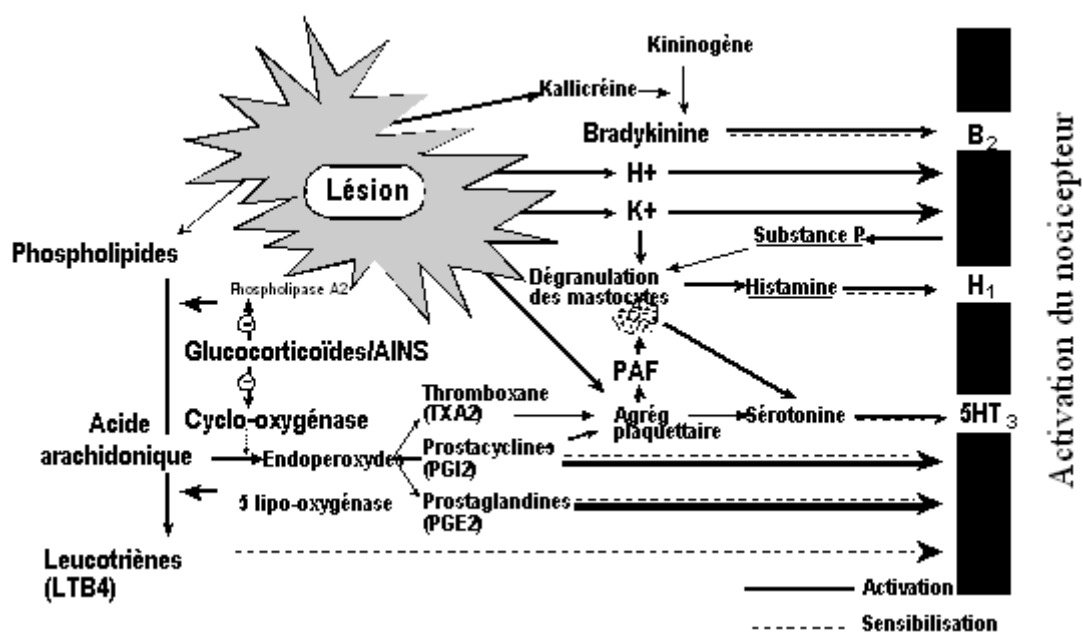


Figure 1: Génèse neurochimique de la douleur périphérique (soupe inflammatoire) [32]

PAF (platelet activated factor), récepteur 5HT₃ (récepteur sérotoninergique de type 3), récepteur H₁ (récepteur histaminique de type 1), récepteur B₂ (récepteur à la bradykinine de type 2)

2.2.1.4 Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone

Le message nociceptif initial peut être amplifié par des mécanismes d'hyperalgésie :

- l'hyperalgésie primaire concerne les tissus lésés, les substances libérées augmentant l'inflammation au niveau lésionnel. Elle se traduit par une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs (allodynie) voire une activation spontanée.
- l'hyperalgésie secondaire concerne les tissus sains péri-lésionnels, les fibres adjacentes sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone. Cette amplification du message nociceptif joue un rôle dans le déclenchement de l'alerte et des réactions servant à la maîtriser.

Le réflexe d'axone ou « inflammation neurogène » correspond à la libération en périphérie des neuropeptides algogènes (substance P, CGRP, neurokinine A) présents dans le ganglion rachidien. Ces neuropeptides circulent par voie antidromique le long des fibres nociceptives activées. Ils sont libérés au niveau du site lésionnel ainsi qu'à la périphérie de la lésion initiale et vont intéresser progressivement tous les tissus sains adjacents.

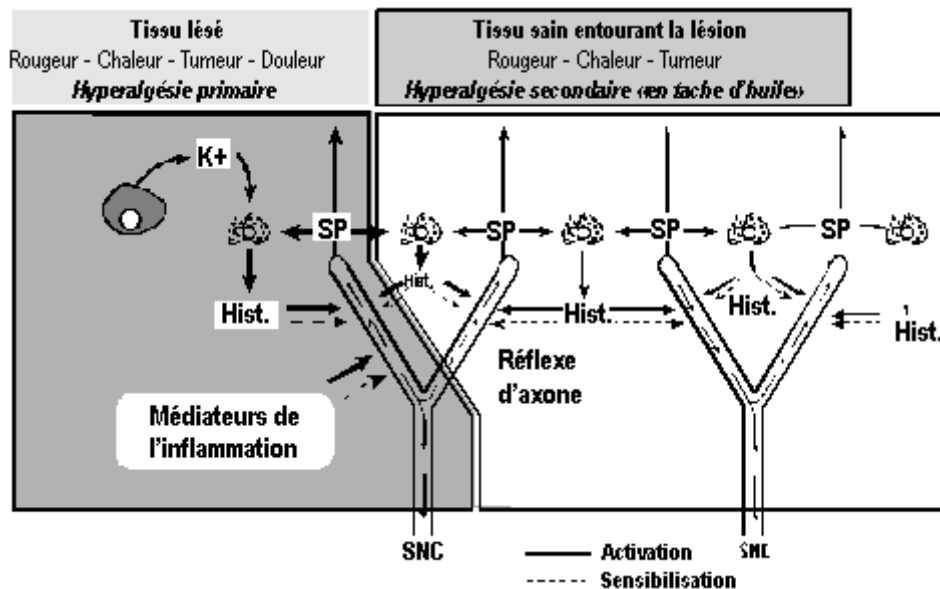


Figure 2 : Réflexe d'axone [32]

K^+ (ion potassium), Hist (histamine), SNC (système nerveux central)

2.2.2 Le relais médullaire

2.2.2.1 L'entrée des afférences primaires

Les fibres afférentes primaires rejoignent la moelle épinière par les racines postérieures. Les fibres $A\delta$ et C se séparent des grosses fibres tactiles, pour se terminer dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière (couches I, II, V). Elles envoient également des collatérales aux étages médullaires sus et sous-jacents, réalisant un recouvrement important entre des territoires différents. Les fibres C provenant des structures viscérales vont se projeter sur des couches profondes (V-VII). Les grosses fibres $A\alpha$ et $A\beta$ vont rejoindre les noyaux de Goll et Burdach par les cordons postérieurs (sensibilité tactile et proprioceptive). Elles interviennent dans le contrôle de la porte ou gate control. Ainsi, les neurones de la couche V reçoivent des afférences de toutes les catégories de fibres. Ces informations peuvent être cutanées, musculaires ou viscérales. Cette convergence viscéro-spatiale permet d'expliquer l'origine des douleurs projetées.

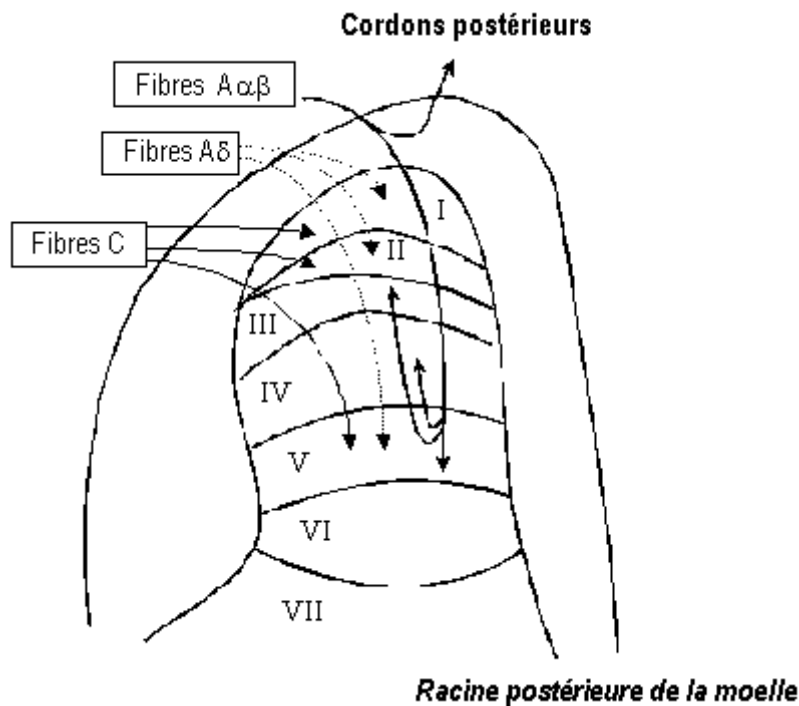


Figure 3 : Entrée des afférences douloureuses dans la corne postérieure de la moelle épinière [32]

2.2.2.2 Les neurones médullaires

Le relais médullaire se fait alors avec deux types de neurones :

- les neurones nociceptifs spécifiques ne véhiculant que des stimuli douloureux. Leur localisation se situe notamment dans les couches superficielles I et II.
- les neurones nociceptifs non spécifiques ou neurones « convergents », pouvant véhiculer à la fois des stimuli douloureux et non douloureux. Ils sont localisés dans les couches profondes V. Le neurone convergent transporte les informations venant d'un champ récepteur cutané, viscéral et/ou musculaire.

La convergence des afférences sensibles de provenances variées (peau, muscles, viscères) sur les neurones convergents spinothalamiques de la corne postérieure transportant jusqu'au cerveau des influx d'origine topographique diverse et de qualité différente (nociceptive ou non), est le support des douleurs projetées. Ces douleurs sont des douleurs rapportées « par erreur » lors de l'analyse corticale au métamère cutané, alors que l'origine réelle est viscérale, articulaire ou musculaire. En effet, la cartographie corticale pariétale possède une somatotopie topographique très précise pour la peau mais imprécise pour les muscles, les vaisseaux et les viscères. Les douleurs référées sont d'interprétation plus difficile et sont le support de pièges lors des examens cliniques médicaux. La convergence des influx à chaque niveau métamérique explique les douleurs de mâchoires et de membres supérieurs lors des infarctus myocardiques par exemple.

2.2.2.3 Neurochimie de la corne postérieure

Au niveau de la corne dorsale [Annexe 1], les fibres A δ et C libèrent dans l'espace synaptique des peptides (substance P, neurokinine A, CGRP, somatostatine, cholécystokinine ou CCK, peptide vasoactif intestinal ou VIP) et des acides aminés excitateurs (glutamate et aspartate). La substance P et le glutamate semblent jouer un rôle important mais non exclusif dans la transmission du message nociceptif jusqu'aux couches profondes, point de départ du faisceau spinothalamique. Il existe plusieurs types de récepteurs au glutamate : le récepteur AMPA, le récepteur kaïnate, le récepteur NMDA et des récepteurs métabotropiques liés aux protéines G. Les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) et kaïnate sont reliés à des canaux ioniques sodiques d'activation rapide et impliqués dans la transmission excitatrice rapide.

Le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) est lié à l'entrée de calcium dans la cellule. Son activation est beaucoup plus lente et il est contrôlé par la glycine et le magnésium. Il est impliqué uniquement dans des modifications neuronales à long terme. L'entrée massive de calcium dans la cellule va déclencher une cascade de mécanismes intracellulaires : synthèse de monoxyde d'azote et de prostaglandines, activation de protéine kinase C et expression de proto-oncogènes (C Fos protein). Ces neurotransmetteurs créent une dépolarisation post-synaptique lente et de durée prolongée qui permet une sommation temporelle des influx nociceptifs. La cellule devient hyperactivable, les canaux ioniques restent ouverts et la synapse est totalement perméable. On assiste donc à une hyperexcitabilité des neurones convergents pouvant aboutir au maximum à un dysfonctionnement neuronal global avec destruction neuronale, perte des mécanismes inhibiteurs et accroissement de la douleur en intensité et dans le temps. C'est l'hyperalgésie centrale ou sensibilisation centrale.

En clinique, la stimulation des mécano-récepteurs de bas seuil véhiculant, dans des conditions normales, la sensibilité tactile peut, en cas de sensibilisation médullaire, déclencher une réponse douloureuse, expliquant l'allodynie et l'hyperalgésie des zones périlésionnelles. Dès lors, une douleur qui persiste peut être responsable de modifications neurochimiques durables expliquant la pérennisation et la mémorisation des phénomènes douloureux.

2.2.2.4 Les contrôles inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle épinière

Schématiquement, deux systèmes peuvent moduler au niveau spinal la transmission de l'information douloureuse : le contrôle de la porte ou gate control et le système opioïde.

2.2.2.4.1 Le contrôle de la porte ou gate control

L'activation des fibres de gros diamètre $A\alpha$ et $A\beta$ met en jeu des interneurons situés dans la substance gélatineuse qui vont inhiber la transmission des influx nociceptifs vers les neurones à convergence des couches profondes de la corne dorsale. L'activité de ces grosses fibres afférentes augmente l'activité des interneurons et ferme la porte de la douleur, tandis que l'activité des fibres C et $A\delta$ réduit ce tonus inhibiteur et ouvre la porte facilitant ainsi la transmission vers les neurones convergents. Ces mécanismes segmentaires peuvent également être contrôlés par des influences supra-spinales. Ces contrôles s'exercent par l'intermédiaire d'acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou le GABA.

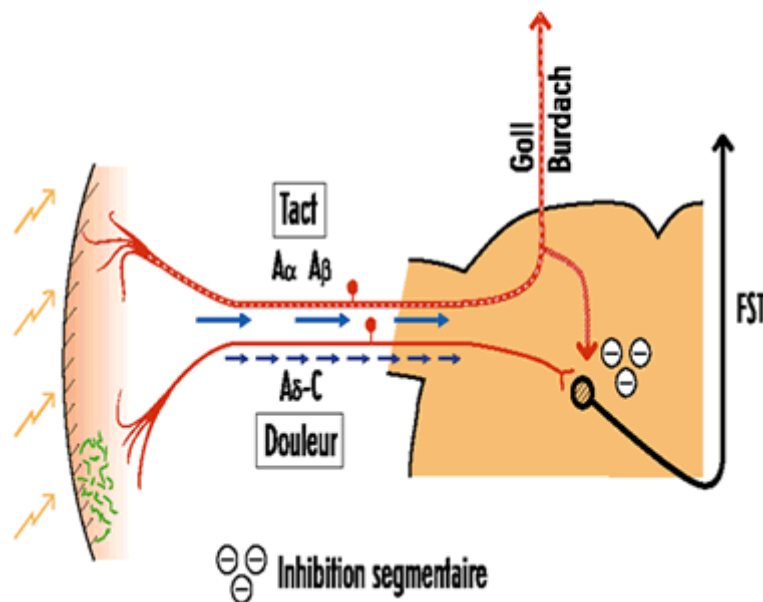


Figure 4 : Inhibition segmentaire [59]

FST (faisceau spino-thalamique)

En thérapeutique, le contrôle de la porte est le support de l'utilisation de la neurostimulation transcutanée (TENS) et cordonale, à visée antalgique. La stimulation médullaire intéresse les cordons postérieurs qui, par une circulation à contre-courant, inhiberaient les neurones nociceptifs convergents de la corne postérieure de la moelle épinière.

2.2.2.4.2 Le système opioïde

Il existe de nombreux récepteurs pré et postsynaptiques aux opioïdes, répartis en trois classes : mu (μ_1 et μ_2), delta (δ_1 et δ_2) et kappa (κ_{1-4}). Ces récepteurs sont présents dans tout le système nerveux central mais également en périphérie. Les agonistes des récepteurs μ (morphiniques) bloquent les réponses aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou chimiques. Ces récepteurs sont très largement distribués dans le système nerveux central, en particulier au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Les endorphines sont des peptides endogènes qui miment l'action de la morphine et se fixent sur les récepteurs opiacés. Elles appartiennent à trois grandes familles : la proenképhaline à l'origine des enképhalines, la pro-opiomélanocortine à l'origine des bêta-endorphines et la prodynorphine à l'origine des dynorphines. Ces endorphines sont distribuées largement dans les structures cérébrales, principalement impliquées dans la nociception, et au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.

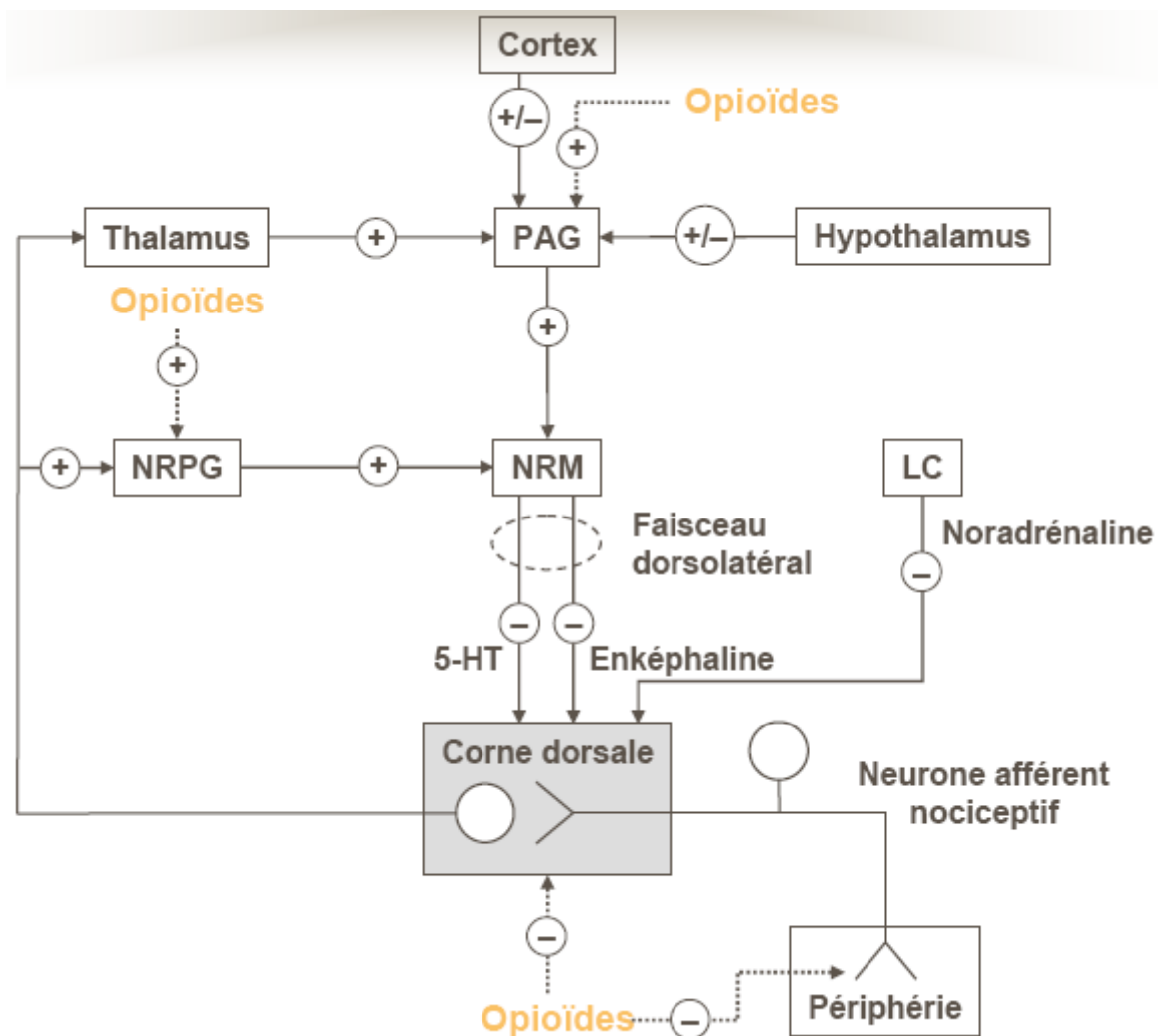


Figure 5 : Effets des opioïdes sur les voies de la douleur [3]

5-HT (sérotonine), LC (*locus coeruleus*), NRM (noyau raphé magnus), NRPG (noyau réticulaire paragigantocellulaire), PAG (substance grise périacqueducale)

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille des protéines G ($G_{i/o}$). La stimulation des récepteurs μ et δ entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase et donc réduit la concentration intracellulaire en AMP_c [27]. Ces récepteurs permettent l'ouverture des canaux potassiques et inhibent l'ouverture des canaux calciques. Ils réduisent donc l'excitabilité neuronale et la libération des neurotransmetteurs.

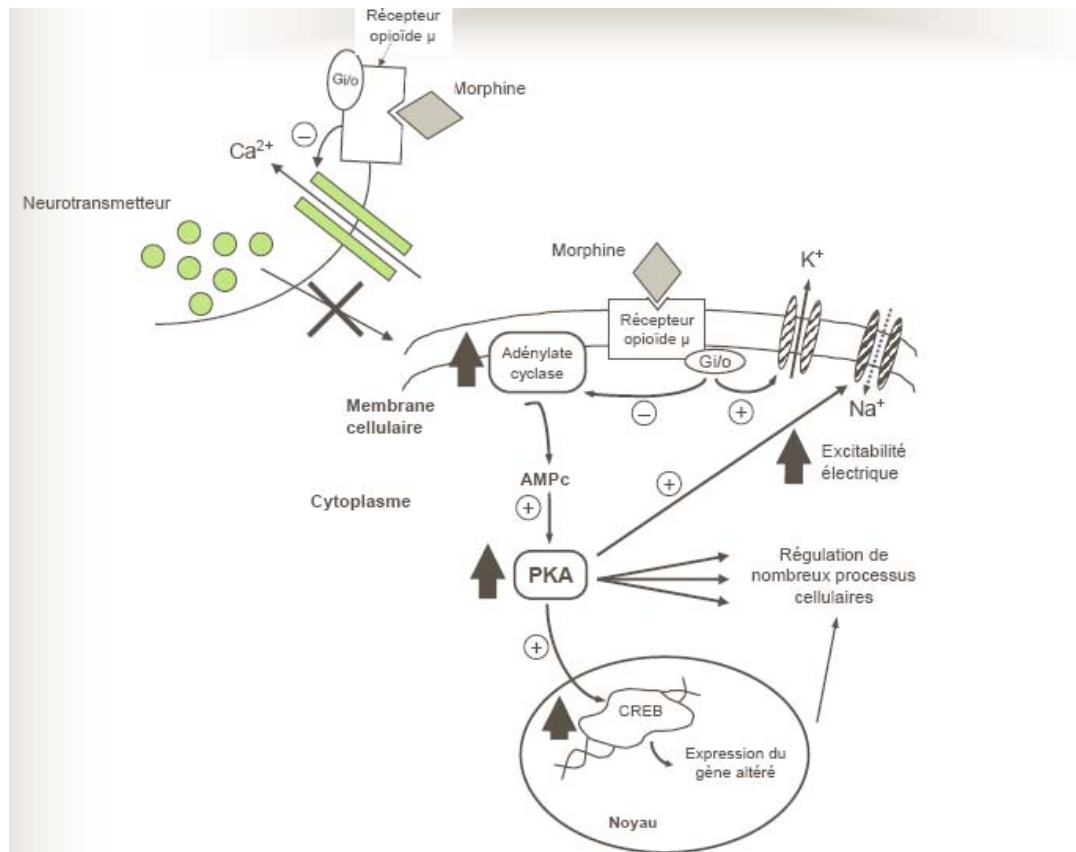


Figure 6 : Mécanisme d'action des opioïdes au niveau cellulaire [3]

AMP_c (adénosine monophosphate cyclique), Ca^{2+} (ion calcium), CREB (cAMP responsive element-binding protein), PKA (protéine kinase A)

La stimulation des récepteurs opioïdes est responsable d'effets physiologiques différents selon le type du récepteur activé [27]. Ainsi, l'activation des récepteurs μ_1 est responsable d'une analgésie supraspinale tandis que l'activation du récepteur μ_2 entraîne des effets indésirables comme une dépression respiratoire, une atteinte cardiovasculaire et une baisse de la motilité gastro-intestinale.

La stimulation des récepteurs δ entraîne une analgésie spinale et celle des récepteurs κ est responsable d'une analgésie spinale segmentaire et d'une sédation.

Les opioïdes endogènes ont chacun une affinité différente pour les récepteurs. Ainsi, les beta-endorphines sont préférentiellement ligands des récepteurs μ_1 et μ_2 , les enkephalines ont une affinité plus importante pour les récepteurs δ et les dynorphines sont surtout agonistes des

récepteurs κ . Cependant, chaque opioïde endogène étant agoniste de chaque récepteur, leurs effets seront différents selon leur affinité respective pour ces récepteurs.

Tableau I: Influence de l'affinité des opioïdes pour leur récepteur et variations des actions induites [3]

Actions	Récepteur μ	Récepteur δ	Récepteur κ
Analgésie supraspinale	+++		-
Analgésie spinale	++	++	+
Analgésie périphérique	++	-	++
Dépression respiratoire	+++	++	-
Constriction pupillaire	++	-	+
Motilité gastro-intestinale réduite	++	++	+
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sédation	++	-	++
Dépendance physique	+++	-	+

Ainsi, les récepteurs opioïdes ont des actions diverses :

- récepteur μ : action nociceptive, responsable de dépression respiratoire, de bradycardie et d'un myosis,
- récepteur δ : action nociceptive, responsable d'euphorie et de convulsions,
- récepteur κ : action nociceptive, rôle endocrine et responsable de sédation.

En clinique, l'administration répétée d'opioïdes peut conduire à l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance physique ou psychique. Ces mécanismes dépendent de modifications neuronales mettant en jeu l'activation des récepteurs aux acides aminés excitateurs. L'activation des récepteurs opioïdes pourrait, dans le même temps que l'effet analgésique, mettre en jeu des molécules endogènes douées de propriétés anti-opioïdes.

Les données observées, tant en expérimentation animale qu'en clinique humaine, ont clairement démontré que la modulation de la douleur résultait d'une balance entre l'activité des systèmes antinociceptifs et pronociceptifs [66]. Ainsi, l'augmentation du niveau de douleur pourrait ne pas être seulement le reflet des influx nociceptifs, mais résulterait aussi d'une sensibilisation à la douleur. Le glutamate, via les récepteurs NMDA, joue un rôle essentiel dans le développement d'une telle plasticité du système nerveux central aboutissant à une hypersensibilité à la douleur susceptible de faire le lit des douleurs chroniques. Les opiacés, via leur action sur les récepteurs NMDA, sont aussi responsables de façon dose-dépendante d'une exacerbation postopératoire de ces phénomènes d'hyperalgésie. À faibles doses « antihyperalgésiques », la kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, est capable de

limiter la sensibilisation du SNC chez l'animal douloureux, chez les volontaires sains exposés à divers modèles de douleurs et chez les patients opérés. Ainsi, la kétamine s'avèrerait plus efficace si elle est administrée en bolus peropératoire (0,1 à 0,5mg/kg), suivie d'une administration continue à la seringue électrique et durant les 48 à 72 heures suivant l'intervention (1 à 2µg/kg/min). À ces doses, la kétamine améliore la prise en charge de la douleur postopératoire. Elle limite à la fois l'hyperalgésie postopératoire consécutive au traumatisme chirurgical et celle due à l'utilisation pendant l'opération de fortes doses d'opiacés. L'inhibition de l'hyperalgésie par les antagonistes NMDA limite donc la consommation d'antalgiques, diminue la tolérance aiguë à la morphine et améliore la qualité globale de l'analgésie en période postopératoire [66].

2.2.2.5 Les contrôles activateurs de la corne postérieure de la moelle épinière

Différents peptides ont été reconnus pour avoir une action pro-algique et anti-opioïde : cholécystokinines (CCK), neuropeptide SF, nociceptine. Les CCK sont présentes dans le système nerveux central et leur distribution est à peu près superposable à celle des récepteurs opioïdes et des enképhalines. La CCK est un antagoniste endogène du système opioïde qui, par le biais des récepteurs CCKB pourrait inhiber le système opioïde. Les opioïdes endogènes et la CCK régiraient donc une homéostasie entre le système anti-nociceptif et le retour à l'apparition d'une douleur.

En clinique, l'hyperactivité des systèmes anti-opioïdes pourrait également intervenir dans les douleurs neuropathiques expliquant en particulier la relative inefficacité des morphiniques pour soulager ce type de douleur.

2.2.3 Les faisceaux ascendants

La majeure partie des messages nociceptifs croise la ligne médiane par la commissure grise antérieure après leur relais avec les neurones de la corne postérieure. Deux voies ascendantes sont impliquées dans la transmission à l'étage supra-spinal de la douleur :

- le faisceau spinothalamique chemine au niveau du cordon antéro-latéral de la moelle. Les fibres de ce faisceau sont des fibres Aδ et se projettent dans le thalamus latéral puis dans le cortex sensitif (voie de la sensation),
- le faisceau spino-réticulothalamique chemine aussi au niveau du cordon antéro-latéral de la moelle. Les fibres sont des fibres C, et se projettent dans le thalamus médian puis dans les structures limbiques et le cortex frontal avec intégration émotionnelle, mémorisation et adaptation comportementale (fuite, anticipation).

2.2.4 Intégration de la douleur au niveau cérébral et contrôles supraspinaux

2.2.4.1 Intégration corticale de la douleur

Les stimuli nociceptifs sont intégrés essentiellement au niveau du cortex insulaire, de l'aire S2 et du gyrus cingulaire antérieur et, de façon plus inconstante, dans le thalamus et l'aire S1.

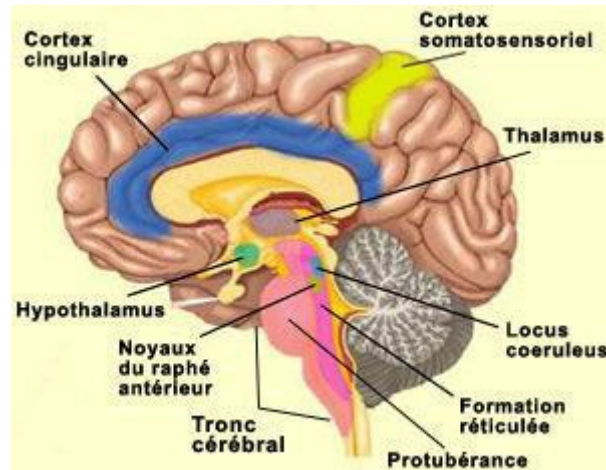


Figure 7 : Structures cérébrales impliquées dans la perception de la douleur [27]

Les réponses au niveau insulaire/S2 et thalamique reflètent la composante sensori-discriminative de la douleur. La réponse du cortex S1 est plus en rapport avec la stimulation nociceptive cutanée de surface dépendante des sommations temporelles et spatiales, et modulée par l'attention portée au stimulus. La réponse thalamique, souvent bilatérale, fait probablement intervenir des phénomènes d'éveil en réponse à la douleur. La réponse cingulaire antérieure reflète plutôt des processus attentionnels et émotionnels. L'attention portée au stimulus douloureux fait intervenir également le cortex pariétal postérieur et les cortex pré-frontal et dorso-latéral droits qui participent au réseau cortical attentionnel et/ou mnésique.

2.2.4.2 Les contrôles inhibiteurs descendants supraspinaux

Schématiquement, deux types de contrôles inhibiteurs descendants ont été identifiés : déclenchement par stimulation cérébrale ou nociceptive.

2.2.4.2.1 Les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales

Ils sont issus du tronc cérébral (région bulbaire rostro-ventrale) pour agir sur la moelle épinière. Au niveau bulbaire, plusieurs zones sont identifiées comme ayant une fonction analgésique : la substance grise périaqueducale, le noyau raphé magnus, le noyau gigantocellulaire, le noyau réticulé latéral du tractus solitaire. A partir de cette région bulbaire, des fibres empruntent le funiculus dorsal et vont rejoindre les neurones spinaux à chaque étage et réaliser un effet inhibiteur sur les neurones convergents. Les neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur sont les substances opioïdes, la sérotonine et la noradrénaline.

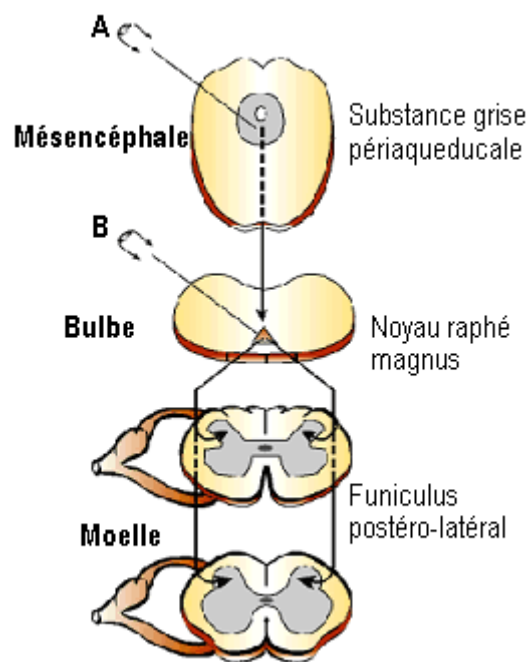


Figure 8 : Contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales [59]

En thérapeutique, les mécanismes sérotoninergiques inhibiteurs descendants justifient l'utilisation des antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs sélectifs ou non de la recapture de la sérotonine) dans le traitement de la douleur.

2.2.4.2.2 Les contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations nociceptives

L'application d'un stimulus nociceptif sur une zone du corps éloignée d'un champ récepteur d'un neurone convergent déclenche un mécanisme d'inhibition sur ce même neurone convergent. L'importance du contrôle inhibiteur déclenché par stimulation nociceptive est proportionnelle à l'intensité et à la durée du stimulus. L'intégrité de la boucle de rétroaction est indispensable. La structure bulbaire impliquée dans cette boucle est la rétillée bulbaire. Les neuromédiateurs de ce contrôle inhibiteur seraient sérotoninergiques et endomorphiniques. Les contrôles inhibiteurs pourraient jouer le rôle d'un filtre facilitant la détection des messages nociceptifs. Les neurones convergents véhiculent des informations nociceptives et non nociceptives, provenant d'origines différentes. Ces neurones ont donc une activité somesthésique de base quasi permanente. En cas de stimulation douloureuse provenant d'une population de neurones convergents donnés, il y a alors mise en jeu des contrôles inhibiteurs déclenchés par stimulation nociceptive. On assiste donc à une réduction d'activité des neurones convergents non concernés par cette douleur. Le contraste augmente entre le champ du neurone activé et la mise sous silence des neurones non concernés afin de mieux identifier la localisation précise de cette douleur.

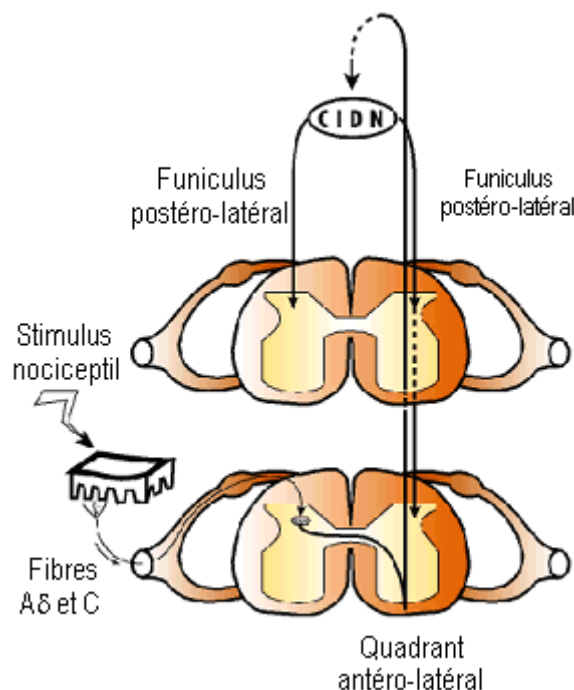


Figure 9 : Contrôle inhibiteur descendant déclenché par stimulation nociceptive [59]

En clinique, la théorie des contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par stimulation nociceptive pourrait expliquer les douleurs contre-irritation connues de longue date ainsi que les effets de l'acupuncture qui entraîne une analgésie inhibée par la naloxone.

3 La douleur en oncologie pédiatrique

3.1 Epidémiologie

Selon les Standards, Options et Recommandations de 2003 [1324], au cours de l'évolution du cancer, la douleur, qu'elle soit aiguë ou chronique, peut apparaître dans plusieurs circonstances :

- parfois révélatrice, elle entraîne les démarches d'exploration et de diagnostic mais elle est trop inconstante pour être un élément fiable du diagnostic précoce ;
- au cours de l'évolution, elle peut être le signe d'une récurrence ou d'une poussée évolutive du cancer ;
- à tous les stades de la maladie, elle peut être la conséquence ou la séquelle d'une thérapeutique ou d'une procédure diagnostique ou elle peut également être en rapport avec d'autres causes non liées au cancer ou aux traitements.

En 1999, Lungmann [43] note que lors de la prise en charge de cancers pédiatriques, 60% des enfants ont déjà connu une douleur et 50% d'entre eux ont été alités à cause de cette douleur.

En 2000, Lungman [44], interroge des enfants atteints de cancer ainsi que leurs parents sur la prise en charge de la douleur lors des traitements anticancéreux. Sur 66 enfants, 49% reconnaissent que la douleur est un problème majeur et constamment présent lors des cures de chimiothérapie, 39% trouvent l'impact de leur douleur est plus important que les effets indésirables engendrés par les traitements médicamenteux, 12% estiment que leur douleur est principalement provoquée par la maladie elle-même.

Zernikow [76] étudia la population pédiatrique allemande en 2003 afin d'évaluer l'impact de la douleur cancéreuse chez les enfants. 409 enfants furent inclus dans l'étude. Il en dégage que la principale cause évoquée de la douleur correspond au traitement antinéoplasique (54% des patients), suivi par les causes indirectement liées au cancer ou à son traitement (22%), les gestes diagnostiques et/ou thérapeutiques (15%). La douleur liée au cancer lui-même concerne uniquement 9% des patients.

Dans une étude italienne [52], 814 dossiers d'enfants traités pour cancer ont été étudiés. Il en ressort que la douleur est modérée à sévère dans 57% des cas. La pathologie la plus fréquemment à l'origine de douleur était le sarcome d'Ewing (89%).

En 1983, l'équipe de Miser [53], au National Cancer Institute, étudia 139 patients, en différenciant les enfants hospitalisés des patients ambulatoires. Elle montre qu'une douleur était retrouvée chez 54% des enfants hospitalisés et 26% des patients en ambulatoires.

3.2 Causes et mécanismes de la douleur en oncologie

3.2.1 Causes de la douleur

Selon le Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur [10], la douleur est le premier motif de découverte d'une tumeur osseuse et représente le motif de première consultation dans 70% des cas.

Selon Faure [23], la douleur cancéreuse est présente dans 30 à 60% des cas au début de la maladie et dans 75% des cas dans sa phase avancée.

La douleur des enfants atteints de cancer peut être classée en trois catégories [57,65] :

- douleur due au traitement (effets secondaires de la chimio et/ou radiothérapie),
- douleur due aux gestes diagnostiques et thérapeutiques (ponctions, injections, prélèvements, douleurs postopératoires),
- douleur liée au cancer lui-même (infiltration de la tumeur dans différents organes).

Selon une étude réalisée par Lungmann en 2000 [43], la douleur chez les enfants cancéreux est due dans 56% des cas aux effets indésirables liés à la chimiothérapie (mucites, neuropathie périphérique, douleurs abdominales), dans 21% des cas au cancer lui-même (douleurs osseuses, céphalées, douleurs abdominales), dans 13% des cas à une inflammation, dans 11% des cas à une intervention chirurgicale et dans 4% des cas à l'irradiation (le total dépasse 100% car une douleur peut être présente dans plusieurs situations).

Ces résultats diffèrent de ceux évoqués par Marec-Bérard [46], qui évoque que la douleur liée à la tumeur elle-même représente 70% des cas, celles liées aux thérapeutiques du cancer représentent 20% des cas, et une douleur sans lien de causalité directe avec le cancer est présente dans 10% des cas. Ces données rejoignent celles de Portenoy [63] : douleur liée à la tumeur elle-même dans 82% des cas, liées au traitement chez 14% et sans rapport avec la maladie dans 4% des cas.

3.2.1.1 Douleurs liées aux traitements

Dans les travaux de Lungmann [43], 49% des enfants atteints de cancer estimaient que leur douleur est liée aux traitements.

Les douleurs [44,46] liées aux traitements font plus souvent suite à la chimiothérapie qu'à la radiothérapie du fait d'une amélioration de ces techniques (quantité de rayonnements reçus plus faible, meilleur ciblage).

La chimiothérapie [13,24] peut être à l'origine de nombreux effets indésirables pour certains très douloureux comme :

- mucites,
- neuropathies périphériques sensorielles ou motrices,
- constipation et douleurs abdominales,
- douleurs musculaires ou osseuses de certains produits (taxanes, cytokines...),
- extravasations...

La douleur induite diffère selon le type de molécule anticancéreuse. A titre d'exemple, les douleurs liées aux troubles neuropathiques induites par trois classes d'anticancéreux sont indiqués dans le tableau II.

Tableau II : Caractéristiques comparatives des polyneuropathies sensitives induites par la chimiothérapie anticancéreuse [13]

Agent en cause	Survenue	Récupération	Dose dépendance	Types de fibres atteintes
Alcaloïdes	Sub-aiguë 4 semaines après début de traitement	Plusieurs mois	Cumulative	Petites fibres
Sels de platine	Retardée Quelques mois fin de traitement	Plusieurs mois voire années	Cumulative	Grosses fibres
Taxanes	Aiguë Parfois dès la première cure	Plusieurs mois	Dose unitaire	Grosses fibres

Les lésions post-radiothérapiques [24,13] responsables de douleur peuvent être :

- les mucites et dermites,
- les cellulites et chondrites,
- les ostéoradionécroses,
- les plexites radiques,
- les myélines radiques,
- les atteintes radiques des viscères.

Les douleurs en relation avec une corticothérapie prolongée peuvent être dues à une ostéonécrose fémorale, un zona...

3.2.1.2 Douleurs liées aux gestes diagnostiques et thérapeutiques

La douleur liée aux soins [44] est plus souvent mal vécue que la maladie elle-même. Les gestes les plus douloureux sont les prélèvements sanguins, les soins de cathéters centraux, les ponctions lombaires et les myélogrammes.

Les douleurs post-chirurgicales et de membres fantômes peuvent apparaître après un curage axillaire, une thoracotomie ou une amputation.

Le tableau suivant récapitule les signes cliniques lors de douleurs neuropathiques induites par les traitements anticancéreux.

Tableau III : Classification des douleurs neuropathiques iatrogènes [13]

Traitement	Mécanisme	Principaux tableaux cliniques
Chirurgie	Amputation / ablation	Douleurs du moignon
		Douleurs cicatricielles
		Algohallucinose
	Thoracotomie	Atteinte du nerf intercostal
	Cervicotomie	Plexopathie cervicale
	Curage ganglionnaire	Atteinte du nerf intercostobrachiale
		Atteinte de tous troncs nerveux
Chimiothérapie	Extravasation de produit	Mononeuropathie
	Neurotoxicité générale	Polyneuropathies
Radiothérapie	Irradiation cervicale	Plexopathie fibreuse post-radique
		Plexopathie transitoire
		Plexopathie ischémique aiguë
	Irradiation moelle épinière	Myélopathie post-radique
	Irradiation périphérique	Atteinte de tous troncs nerveux

3.2.1.3 Douleurs liées au cancer lui-même

Les douleurs liées à la tumeur [10,13,44] peuvent être :

- des douleurs abdominales mal localisées, révélatrices d'une tumeur rétro ou intrapéritonéale, induites par la distension de la capsule hépatique et/ou splénique, par une occlusion chronique...
- des douleurs osseuses très fréquentes, intermittentes sur fond douloureux permanent, insomniantes et croissantes, et pouvant être induites par des métastases osseuses,

- des céphalées souvent matinales, majorées par les efforts et associées à des vomissements qui les soulagent, provoquées par une hypertension intracrânienne, une méningite carcinomateuse, une atteinte de la base du crâne ou une névralgie douloureuse des paires crâniennes,
- des douleurs liées à des atteintes tumorales du système nerveux périphérique comme des radiculopathies tumorales, des plexopathies tumorales cervicales, brachiales...
- des douleurs par atteintes musculaires, cutanées.

3.2.2 Mécanismes de la douleur

La douleur, qu'elle soit d'origine cancéreuse ou non, peut être définie selon son mécanisme physiopathologique. En effet, l'identification de ces mécanismes est essentielle pour une prise en charge adaptée de la douleur. Il est démontré qu'un patient ayant un traitement antalgique adapté et bien équilibré tire un meilleur bénéfice des traitements spécifiques anticancéreux [10].

3.2.2.1 Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques représentent 15 à 20% des douleurs en cancérologie. Elles sont, par définition, provoquées par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux central et/ou périphérique. Elles sont caractérisées par une composante continue (brûlures, étau), des dysesthésies (fourmillement, picotement), ainsi que par la présence d'une composante fulgurante et intermittente à type d'élancement ou de décharge électrique.

Le territoire douloureux correspond à la lésion nerveuse, c'est-à-dire celui innervé par le nerf lésé (allodynie).

Sur le plan clinique, il faut rechercher des perturbations des fonctions sensibles dans le territoire douloureux (hypo ou hypersensibilité).

Ces douleurs neuropathiques sont peu sensibles aux antalgiques « classiques » et nécessitent souvent l'emploi d'autres classes médicamenteuses telles que les antiépileptiques ou les antidépresseurs.

Le tableau suivant regroupe les principaux signes cliniques des douleurs neuropathiques observés lors d'atteintes tumorales.

Tableau IV : Classification des douleurs neuropathiques d'origine tumorale [13]

Mécanismes	Niveau d'atteinte	Principaux tableaux cliniques
Envahissement tumoral direct	Plexulaire	Plexopathie cervico-brachiale supérieure et inférieure
		Plexopathie lombo-sacrée supérieure et inférieure
	Radiculaire	Radiculalgie neuropathique
	Tronculaire	Atteinte du nerf obturateur, du nerf crural ou sciatique, du nerf cutané latéral de la cuisse, du nerf cubital ou radial, du nerf intercostal, du nerf intercostobrachial et du nerf trijumeau
	Système nerveux central	Compression médullaire
		Syndrome thalamique
Métastases	Osseuses vertébrales	Radiculalgie neuropathique
		Compression médullaire
	Osseuses costales	Atteinte du nerf intercostal
	Os longs	Atteinte du nerf des troncs nerveux
	Viscérales	Plexopathies
	Adénopathies	Plexopathies
	Cérébrales	Douleurs centrales
	Méningite carcinomateuse	Polyradiculalgies
Paranéoplasies	Polyneuropathies	Sensitivomotrice terminale démyélinisante chronique ischémique
		Compressions nerveuses
	Cachexie	Douleurs (post-)zostériennes

3.2.2.2 Douleurs par excès de nociception

Les douleurs par excès de nociception représentent 5 à 10% des douleurs cancéreuses et sont caractérisées par une stimulation exagérée des nocicepteurs. Elles peuvent avoir un rythme mécanique (augmentation de la douleur par l'activité physique) et/ou un rythme inflammatoire (réveil nocturne par la douleur).

Le territoire douloureux correspond aux zones des nocicepteurs atteints.

Au niveau clinique, ces douleurs sont spontanées et reproductibles par le mouvement. L'examen neurologique est normal et la douleur à la mobilisation est immédiate.

Les médicaments actifs sur cette catégorie de douleurs correspondent aux antalgiques « classiques » définis par les trois paliers de l'OMS [5].

3.2.2.3 Douleurs mixtes

Elles représentent 75 à 85% des douleurs cancéreuses.

Ce sont des douleurs associant les mécanismes d'excès de nociception et neuropathiques.

3.2.2.4 Comparaison des mécanismes de la douleur

Les douleurs par excès de nociception et neuropathiques sont différentes, tant sur le plan physiopathologique que sur le plan thérapeutique.

Tableau V : Comparaison des douleurs par excès de nociception et neuropathiques

Mécanisme de la douleur	Excès de nociception	Neuropathique
Nocicepteurs	Activation par la lésion	Absence d'activation
Système nerveux	Normal	Lésions des voies sensitives
Délai d'apparition de la douleur	Immédiat	Retardée (temps de mobilisation des sensibilisations périphériques et centrales)
Type de douleur	Spécifique de l'organe lésé (aide au diagnostic)	Stéréotypée : brûlures, décharges électriques, dysesthésies
Réactivité à la douleur	Proportionnelle	Amplifiée : allodynie, hyperpathie
Traitement de la lésion	Efficace sur la douleur	Rarement possible sauf syndromes canaux
Réponses aux morphiniques	Constante et forte	Rare et incomplète Traitement de 2 ^{ème} intention
Traitement recommandé	Antalgiques	Antidépresseurs, antiépileptiques
Pronostic sur la douleur	Habituellement bon	Habituellement rebelle

3.3 Recommandations pour la prise en charge de la douleur en pédiatrie

Les premières recommandations internationales pour la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant confondus ont été proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1986. Celles concernant spécifiquement l'enfant atteint de cancer datent de 1998.

Les douleurs chez les enfants atteints de cancer doivent être correctement prises en charge pour permettre la mise en place ou la bonne continuité du traitement spécifique du cancer. Pour cela, l'utilisation d'antalgiques se révèle indispensable [24,4177]. Cependant, certaines règles sont à respecter lors de l'utilisation de ces antalgiques [1] :

- privilégier un traitement par voie non invasive : voie orale si possible
- traitement à heure fixe correspondant à la durée d'action du produit utilisé
- choix de la molécule en fonction de l'intensité des douleurs et de la puissance antalgique du produit (échelle OMS)
- passage au niveau antalgique supérieur en cas d'inefficacité d'une molécule
- traitement individualisé : respect des contre-indications
- mise en place de traitements préventifs des effets secondaires attendus
- évaluation régulière de l'efficacité et des effets indésirables

Ces recommandations ont été évaluées et il est communément admis qu'en suivant cette procédure, 80 à 90% des patients obtiendront un soulagement satisfaisant avec des effets secondaires acceptables.

3.3.1 Evaluations

La douleur, perception subjective et individuelle, doit être évaluée pour assurer une prise en charge thérapeutique optimale. Ce temps préliminaire est indispensable et obligatoire [8,24].

Une évaluation rigoureuse et exhaustive permet [37] :

- d'orienter le diagnostic et parfois d'anticiper des complications,
- de discuter l'indication des traitements spécifiques du cancer à visée symptomatique,
- d'orienter le choix des molécules antalgiques,
- d'évaluer les possibilités de traitement ambulatoire ou la nécessité d'hospitaliser,
- de traduire en données simples et facilement partageables l'expérience douloureuse des patients.

L'évaluation permet de définir les caractéristiques de la douleur (neuropathique, nociceptive ou mixte) ainsi qu'une mesure chiffrée et reproductible de l'intensité de la douleur, base de l'adaptation du traitement antalgique. Il n'existe pas de marqueur biologique ou physiologique spécifique de la douleur et son évaluation est possible grâce à des échelles validées sensibles, reproductibles et spécifiques [1,24]. Lors du suivi, l'évaluation doit préférentiellement être effectuée avec le même outil mais elle passe aussi par le dialogue avec l'enfant et ses parents, par l'observation de son comportement au repos et en mouvement [24,7175]. L'enfant, au cours de sa croissance et de sa vie passe par différents stades de développement cognitif : sa connaissance du monde, sa relation à autrui, sa compréhension de la douleur et de la maladie évoluent progressivement jusqu'à ce qu'il atteigne une pensée de type adulte, vers l'âge de 12-13 ans.

Le choix de l'échelle d'évaluation de la douleur dépend du contexte [25]. Les enfants en âge de s'exprimer verbalement sont les mieux placés pour parler de leur douleur (autoévaluation), tandis que les jeunes enfants ou les enfants polyhandicapés, intubés, n'en sont pas capables nécessitant donc l'observation des comportements par une tierce personne (hétéroévaluation) [1,24].

L'évaluation de la douleur chez les enfants implique des explications claires et précises sur l'échelle employée. En effet, différentes études révèlent qu'environ 80% des enfants devant mesurer l'intensité de leur douleur ne connaissent pas l'existence de ces échelles [76].

- Autoévaluation

Quand elle est possible, l'autoévaluation constitue la référence pour la mesure de l'intensité de la douleur. Différentes échelles existent :

- Echelle Visuelle Analogique ou EVA
- Echelle des six visages
- Echelle verbale simple
- Echelle numérique simple
- Schéma des zones douloureuses

- Hétéroévaluation

Elle se réfère à l'observation de l'enfant et de la douleur qu'il exprime par son corps et son comportement. Les échelles d'hétéroévaluation sont utilisées lorsque l'autoévaluation est impossible. Les échelles intègrent les pleurs (cris ou plaintes), les signes corporels (raideurs, attitudes antalgiques), les comportements (consolabilité, intérêt pour le jeu). L'évaluation par les parents est précieuse car ils détiennent des informations essentielles sur les comportements naturels de l'enfant en dehors de la situation douloureuse.

Parmi les échelles d'hétéroévaluation, peuvent être citées :

- Grille douleur enfant Gustave Roussy ou DEGR
- Echelle Edin
- Echelle Heden
- Children's Hospital of Eastern Ontario Pain scale (CHEOPS)
- Objective pain scale (OPS)

3.3.2 Prescription antalgique en pédiatrie

Selon les recommandations de l'ANAES [1], le traitement antalgique doit être proposé de manière simultanée au traitement étiologique de toute pathologie douloureuse. Son but premier est d'obtenir une analgésie rapide, ce qui détermine le choix de la molécule et sa voie d'administration [28].

L'objectif immédiat du traitement est de ramener l'intensité de la douleur en dessous du seuil de 3/10 sur l'échelle EVA ou de permettre à l'enfant un retour à ses activités de base (bouger, jouer, dormir, manger, parler). En règle générale, la prescription initiale dépend du niveau de douleur.

Le deuxième objectif est d'adapter le traitement en fonction de douleur résiduelle. Une réévaluation doit être effectuée après une ou deux prises d'antalgiques. Si la douleur est supérieure à 3/10, une intensification du traitement antalgique doit être programmée.

L'existence d'effets secondaires doit être systématiquement recherchée.

Quand une analgésie correcte est obtenue, il est nécessaire de prévenir la réapparition des douleurs grâce à des prises d'antalgiques systématiques, y compris la nuit, pour la durée prévisible de la douleur.

Les antalgiques sont classés en fonction des trois niveaux thérapeutiques de la classification de l'OMS, selon leur mode d'action ou leur puissance antalgique :

- niveau 1 : antalgiques non morphiniques (paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens),
- niveau 2 : antalgiques centraux faibles (morphiniques mineurs),
- niveau 3 : antalgiques centraux puissants (morphiniques puissants).

D'autres classes médicamenteuses sont utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques. Il s'agit des antidépresseurs tricycliques et des neuroleptiques.

La prise en charge de la douleur peut également faire intervenir des anesthésiques locaux, des solutions sucrées, le mélange gazeux équimolaire oxygène-protoxyde d'azote, la neurostimulation transcutanée.

Il ne faut pas oublier le rôle important des moyens thérapeutiques non médicamenteux comme la parole avec informations explicites des gestes réalisés ou des traitements utilisés, la relaxation, l'hypnose.

3.3.3 Rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes [22,24,61] se définit par le changement d'un opioïde par un autre ou par modification de la voie d'administration [45] et se justifie lorsque survient une diminution du ratio bénéfice/risque.

L'indication principale de la rotation des opioïdes est la survenue d'effets indésirables non maîtrisés, en particulier troubles des fonctions cognitives, hallucinations, myoclonies et nausées, malgré un traitement symptomatique adéquat.

La deuxième indication de la rotation est la survenue d'un phénomène de résistance aux opioïdes, défini par une absence d'efficacité de l'opioïde et par l'absence d'effet indésirable malgré une augmentation massive et rapide des doses de l'opioïde.

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs : morphine, fentanyl, sufentanil, hydromorphone, oxycodone.

Pour réaliser une rotation, il n'existe pas de critères de choix validés permettant de privilégier l'ordre ou le choix des opioïdes en dehors des précautions d'emploi et contre-indications de chacune des molécules [38].

4 Pharmacologie en pédiatrie

L'enfance se caractérise par une modification permanente de la taille, des débits régionaux, de l'activité des différents organes pour répondre aux besoins de l'organisme en croissance [2].

De plus, en période néonatale, il existe une immaturité des fonctions des différents organes qui vont atteindre leur capacité adulte au cours des premières semaines de vie ou plus tardivement. Ces changements vont modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination de la plupart des médicaments [42,50].

4.1 *Facteurs modifiant l'absorption des médicaments*

Deux principaux facteurs gouvernent l'absorption des médicaments administrés par voie orale : le contenu gastrique et son pH. Le pH est compris entre 6 et 8 à la naissance, puis il diminue rapidement pour atteindre les valeurs adultes vers l'âge de 3 ans. Ceci explique la grande biodisponibilité des composés basiques tels que les pénicillines, et la diminution de celles des composés acides comme le phénobarbital ou la phénytoïne. La sécrétion gastrique acide n'atteint les valeurs adultes que vers l'âge de 2 ans. La vidange gastrique, lente chez le nouveau né, est responsable d'un retard du T_{max} (temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique efficace maximale). La vidange gastrique augmente progressive pour atteindre les valeurs adultes vers l'âge de 6-8 mois.

L'absorption par voie cutanée dépend du degré d'hydratation de la peau, de la surface d'absorption et de l'épaisseur de la couche cornée. Cette absorption est très rapide et importante chez le prématuré en raison de la finesse de la peau et de la proximité de la vascularisation.

L'augmentation du rapport surface corporelle / poids chez l'enfant rend compte des risques toxiques potentiels de cette voie d'administration.

C'est ainsi que l'emploi de produits iodés expose au risque d'hypothyroïdie en période néonatale, et le recouvrement de surfaces brûlées avec de la biogaze peut être responsable d'une intoxication au camphre.

La voie rectale est très utilisée chez l'enfant, en particulier pour la prémédication ou pour l'administration de certains médicaments comme le paracétamol. Toutes les études chez l'enfant mettent en évidence les grandes variations d'absorption par cette voie liées en partie au double drainage veineux du rectum. La voie rectale supérieure rejoint le système porte alors que les veines moyenne et inférieure se drainent dans la veine cave inférieure. Pour

éviter la dégradation partielle des médicaments lors du premier passage hépatique, il faut donc essayer de les administrer dans le bas ou moyen rectum.

L'administration de médicament par voie transmuqueuse permet de supprimer le premier passage hépatique. De plus, elle est plus rapide du fait de la riche vascularisation de ces régions. La voie orale transmuqueuse a été utilisée pour l'administration de fentanyl préparé sous forme de sucette (Actiq®). L'effet sédatif est obtenu en 30 à 40 minutes, mais les effets secondaires des morphiniques (vomissements, prurit, dépression respiratoire) limitent l'utilité de cet agent initialement proposé pour la prémédication et les soins douloureux en ambulatoire.

4.2 Facteurs modifiant la distribution des médicaments

Le contenu de l'organisme ainsi que le poids relatif des différents organes se modifient avec l'âge.

Au milieu de la gestation, le fœtus ne contient que 1% de graisse, 12% à la naissance, 24% vers 6 mois pour atteindre 30% du poids corporel vers un an.

L'eau totale représente 94% du poids corporel chez le fœtus de dix semaines, 78% chez le nouveau né à terme, 65% à l'âge de 12 mois et 55 à 60% chez l'adulte.

Cette diminution de l'eau totale avec l'âge s'accompagne d'une modification de la répartition de l'eau contenue dans les différents secteurs de l'organisme.

Le secteur extracellulaire représente 57% de l'eau totale à la naissance et 45% du poids corporel. Le pourcentage de l'eau extracellulaire diminue progressivement : 25% à 1 an et 10 à 20% vers 14-15 ans. La taille du secteur extracellulaire diminue régulièrement avec l'âge pendant les premiers mois de la vie pour atteindre les valeurs adultes (1/3 de l'eau totale et 20% du poids corporel) vers la fin de la deuxième année de vie.

La barrière hémato-encéphalique est quasiment imperméable aux molécules dont le coefficient de partage huile-eau est inférieur à 0,01 alors que s'il est supérieur à 0,1, plus de 50% de ces molécules peuvent la traverser.

Pour les molécules liposolubles, le facteur gouvernant la vitesse de passage est le débit sanguin cérébral. Celui-ci représente 34% du débit sanguin total chez le nouveau né contre seulement 14% chez l'adulte. Ceci explique que la concentration cérébrale des médicaments est en général plus élevée chez le nouveau né et le nourrisson que chez l'adulte et la dose létale 50 est réduite.

Ces modifications du contenu de l'organisme ont des conséquences cliniques. Le volume de distribution des médicaments qui se répartissent principalement dans le secteur extracellulaire est très élevé chez le nourrisson et diminue avec l'âge. Il est donc nécessaire d'augmenter la

dose administrée par kilogramme de poids corporel pour obtenir une concentration plasmatique identique. Les médicaments lipophiles tels que le fentanyl se distribuent dans les graisses et dans les muscles, dont la proportion relative augmente avec l'âge. Néanmoins, pour les médicaments lipophiles ou fortement liés aux protéines plasmatiques, le volume de distribution ne suit pas les modifications du volume du compartiment central.

4.3 Facteurs modifiant le métabolisme des médicaments

La plupart des médicaments sont transformés par les systèmes enzymatiques du foie ou par les estérases plasmatiques et tissulaires avant d'être éliminés par la bile ou les urines. Les deux voies principales du métabolisme sont soit des réactions de dégradation de phase I (oxydation, réduction ou hydrolyse) soit des réactions de conjugaison de phase II.

La plupart des systèmes enzymatiques sont présents à la naissance mais leur concentration et/ou leur activité peut être réduite. Parmi les réactions de phase I, les réactions d'oxydation et de réduction sont les plus déficientes. Chez le nouveau né à terme, l'activité du cytochrome P450 et de la NADH réductase est environ la moitié de celle de l'adulte.

Cependant, dans l'ensemble, la maturation des réactions de phase I est plus rapide que celles de phase II et elles atteignent un rendement comparable à celui de l'adulte quelques jours après la naissance. La maturation des voies métaboliques n'est pas uniforme et la vitesse de maturation peut varier de façon importante d'une voie métabolique à l'autre.

L'activité des réactions de phase I va augmenter rapidement et dépasser les valeurs adultes, ce qui explique l'augmentation de la clairance de beaucoup de médicaments chez le nourrisson et le jeune enfant par rapport à l'enfant plus âgé et à l'adulte. Il en résulte que la demi-vie plasmatique de beaucoup de médicaments est augmentée chez le nouveau né par rapport à l'adulte (en raison de la diminution de la clairance) alors qu'elle est diminuée chez le jeune enfant (en raison de l'augmentation de la clairance).

Ceci s'applique aux opioïdes. Néanmoins, la demi-vie des métabolites actifs peut parfois dépasser celle de la molécule mère et prolonger l'effet clinique. C'est le cas en particulier pour la morphine dont le métabolisme produit la morphine-6-glucuronide, métabolite possédant des propriétés analgésiques.

Les réactions de phase II sont dans l'ensemble moins matures que celles de phase I. La glucuronidation de la morphine est réduite chez le nouveau né. Les capacités de conjugaison de la bilirubine, des sulfamides et du paracétamol sont ainsi diminuées chez le nouveau né. L'activité de la glycoconjugaison atteint les seuils adultes vers trois mois. La sulfoconjugaison est identique à celle de l'adulte.

Certaines voies métaboliques peuvent être différentes chez le jeune enfant. Par exemple, le paracétamol est principalement sulfoconjugué chez le nourrisson et le jeune enfant alors que la glycoconjuguaison prédomine chez l'adulte.

L'activité des enzymes contenues dans le plasma et les érythrocytes suit de façon parallèle l'augmentation des protéines plasmatiques, atteignant les valeurs adultes vers l'âge de un an.

4.4 Facteurs modifiant l'élimination des médicaments

A la naissance, la fonction rénale est immature, mais sa maturation se fait rapidement pendant les premiers jours de vie (filtration glomérulaire mature à deux semaines et mécanismes de transport tubulaire mature à deux mois). On estime que le rein a atteint 80 à 90% de ses capacités à la 4^{ème} semaine post natal, la maturation étant complète vers l'âge de un an.

La clairance de la créatinine peut être évaluée par deux formules :

- formule de Cockcroft

$$Cl \text{ (ml/min)} = (0,55 \times \text{taille (cm)}) / \text{créatininémie (mg/dl)}$$

- formule de Schwartz

$$Cl \text{ (ml/min /1,73m}^2\text{)} = (k \times \text{taille (cm)}) / \text{créatininémie (}\mu\text{mol/l)}$$

Avec k = 29 chez le prématuré

40 chez le nourrisson

49 chez l'enfant de 2 à 12 ans

53 chez les filles de 13 à 21 ans

62 chez les garçons de 13 à 21 ans

Ainsi, en fonction de la clairance rénale calculée, la posologie des médicaments influencés par la fonction rénale, pourra être ajustée [40].

5 Morphine et sufentanil

5.1 La morphine

5.1.1 Généralités

La morphine, ou N-méthyl époxy-4,5 morphinène-7 diol-3,6 chlorhydrate, est un alcaloïde, analgésique de structure chimique suivante :

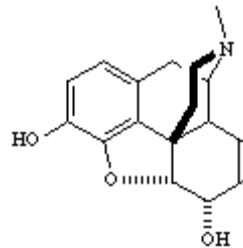


Figure 10 : Structure chimique de la morphine

La morphine possède de nombreux effets physiologiques de part sa fixation aux récepteurs opioïdes [72] :

- effets cardio-vasculaires : anti-stress, anti-sympathicotonique, responsable d'une hypotension, d'une vasodilatation,
- effet dépresseur respiratoire par action centrale sur les centres bulbaires, par désynchronisation du diaphragme et des muscles intercostaux externes, et est responsable d'une hypotonie des muscles de l'oropharynx,
- effets sur le muscle lisse :
 - tube digestif : renforcement de la couche lisse circulaire, inhibition de la couche lisse longitudinale, diminution du transit intestinal, renforcement des sphincters,
 - iris : contraction, signe d'une imprégnation morphinique
- effets urinaires : dysuries, rétention d'urines par augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter vésical et par diminution de la tonicité des fibres longitudinales
- effets psychodysléptiques : état de bien être, euphorie, sédation, indifférence aux sensations désagréables, tolérance, dépendance
- effet émétisant : stimule l'aréa postrema du IV^e ventricule

La morphine possède une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs μ que κ et δ .

La morphine est utilisée en thérapeutique comme analgésique opioïde puissant de palier 3 selon la classification de l'OMS [72]. Elle constitue la molécule de référence et la première ligne de traitement dans la prise en charge des douleurs d'intensité sévère [1,10].

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est douloureuse et ne présente pas d'avantage cinétique par rapport à la voie sous-cutanée.

Les voies péridurale, intrathécale et intra-ventriculaire, nécessitent que :

- la morphine utilisée soit sans conservateur,
- la solution soit filtrée avant l'injection à travers un filtre de 0,22µm (pour prévenir une éventuelle contamination particulaire suite à l'ouverture de l'ampoule).

A titre indicatif, l'équivalence des doses de la morphine selon les voies d'administration est récapitulée dans le tableau suivant.

Tableau VI : Ordre d'équivalence des doses de morphine selon la voie d'administration

Voie orale	Sous-cutanée	Intraveineuse	Péridurale	Intrathécale
1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les voies d'administration.

✓ Traitement des douleurs aiguës (notamment post-opératoires) :

- Voies intraveineuse et sous-cutanée :

Chez l'adulte, la morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée ("par titration"), à la dose de 1 à 3mg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient) toutes les 10 minutes environ, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continue du patient. Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel soit à des injections sous-cutanées de 5 à 10mg toutes les 4 à 6 heures, soit à une analgésie auto-contrôlée par voie

intraveineuse avec des bolus de 0,5 à 1mg suivis d'une période sans injection possible ("période réfractaire") d'environ 10 minutes.

La morphine en perfusion intraveineuse (1 à 5mg/h) est habituellement réservée à des patients en ventilation contrôlée en service de réanimation.

Chez l'enfant, la morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée ("par titration"). Une dose initiale de 0,025 à 0,1mg/kg (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient) est suivie, si besoin, de bolus d'environ 0,025mg/kg toutes les 5 à 10 minutes, jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continue du patient.

Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel à une perfusion intraveineuse continue de 0,01 à 0,02mg/kg/h sous surveillance en salle de réveil ou en soins intensifs. L'analgésie auto-contrôlée par voie intraveineuse peut être réalisable à partir de 6 ans; les bolus sont de 0,015 à 0,02mg/kg, suivis d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 10 à 15 minutes. Il peut y être associé une dose continue de 0,005 à 0,02mg/kg/h.

En raison de son caractère douloureux, la voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez l'enfant.

- Voie péridurale :

Chez l'adulte : 2 à 6mg toutes les 12 à 24 heures.

Chez l'enfant : 0,03 à 0,05mg/kg, à renouveler si besoin en fonction de la surveillance clinique après 12 à 24 heures.

- Voie intrathécale :

Chez l'adulte : 0,1 à 0,2mg toutes les 12 à 24 heures.

✓ Traitement des douleurs chroniques (notamment d'origine cancéreuse) :

a - Doses initiales en fonction de la voie d'administration :

Rapportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.

- Voie sous-cutanée :

Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,5mg/kg/j (classiquement 30mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence (plutôt qu'en injections itératives toutes les 4 à 6 heures). Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera la moitié de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure (Voir Adaptation posologique).

- Voie intraveineuse :

Chez les patients n'ayant pas de traitement préalable par de la morphine orale, la posologie initiale quotidienne sera de 0,3mg/kg/j (classiquement 20mg/j chez l'adulte), en perfusion continue de préférence.

Chez les patients recevant auparavant de la morphine par voie orale, la posologie initiale quotidienne sera le tiers de la dose orale administrée. Si la posologie orale était insuffisante, il est possible de passer d'emblée à une posologie supérieure.

Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée, il est possible d'utiliser un système d'analésie contrôlée par le patient; une perfusion continue (à la posologie habituelle) sera associée à des bolus auto-administrables qui équivalent à environ une heure de perfusion. Chaque bolus sera suivi d'une période sans injection possible ("période réfractaire") de 10 minutes minimum.

- Voies péridurale, intrathécale et intra-ventriculaire :

Au cours des douleurs chroniques, il sera fait appel à ces voies lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables.

A titre indicatif :

- la posologie quotidienne initiale par voie péridurale, répartie en une ou deux injections, est d'environ 1/10^{ème} de la posologie parentérale,
- la posologie quotidienne initiale par voie intrathécale, répartie en une ou deux injections, est 1/100^{ème} de la posologie parentérale,
- la voie intra-ventriculaire est exceptionnellement utilisée par certains spécialistes (la posologie de départ est de l'ordre de 0,1 à 0,2mg/24 h).

b - Adaptation posologique :

- Fréquence de l'évaluation (degré de soulagement de la douleur, effet indésirable) :

Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée, principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.

- Augmentation de la posologie :

Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne de morphine d'environ 30 à 50%.

Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

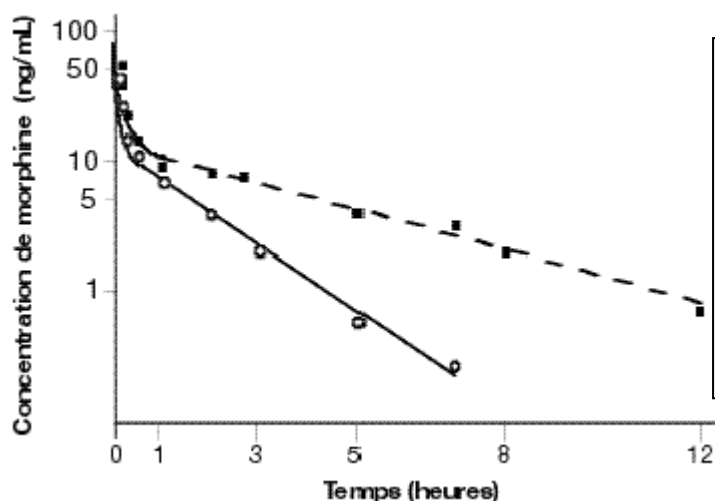
5.1.2 Pharmacocinétique

La morphine [47] est un alcaloïde naturel du pavot assez peu lipophile et qui diffuse lentement au travers de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, après une injection intraveineuse en bolus, le gradient de concentration entre le sang et le tissu nerveux est suffisamment important pour permettre une analgésie d'apparition rapide, la vitesse et l'intensité d'apparition de l'analgésie variant selon la dose injectée.

Le métabolisme de la morphine est hépatique, mais aussi extra-hépatique pour 25 à 45 %. La morphine est transformée en composés glycuconjugués (morphine-6-glucuronide et morphine-3-glucuronide) beaucoup plus polaires que la morphine, ce qui permet l'excrétion rénale. En cas d'insuffisance hépatique sévère, le métabolisme de la morphine est modifié avec une diminution de la clairance [71]. Chez le cirrhotique compensé, il n'y a aucune raison de modifier les posologies ; ce n'est que pour les insuffisances hépatiques graves qu'il convient de diminuer les doses (Figure 11). De plus, dans ces pathologies, la variation du métabolisme peut être à l'origine d'une modification de l'activité antalgique de la morphine [71].

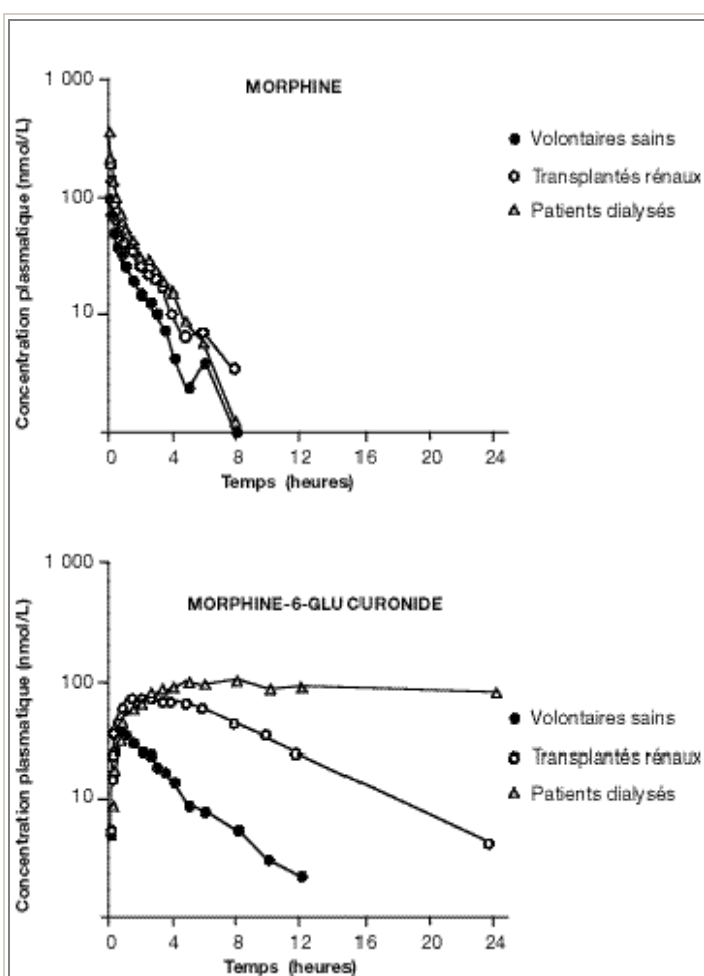
En revanche, en cas d'insuffisance rénale, la demi-vie du morphine-6-glucuronide (M-6-G), métabolite actif, est très prolongée (Figure 12). Ce métabolite est 8 à 40 fois plus actif que la morphine selon la voie d'administration. Bien que très polaire, la molécule de M-6-G traverse la barrière hémato-encéphalique et se concentre dans le liquide céphalo-rachidien. Cette traversée est lente et retardée, mais il peut exister une accumulation cérébrale, tout particulièrement chez l'insuffisant rénal [22]. Cette accumulation peut entraîner une dépression respiratoire et il convient d'adapter la posologie chez ces patients. Le risque d'accumulation de M-6-G chez l'insuffisant rénal impose soit de recourir à d'autres moyens d'analgésie, soit de prescrire la morphine de façon extrêmement rigoureuse selon des modalités bien précises. De plus, la morphine-3-glucuronide semblerait être un métabolite antagoniste, responsable d'hyperalgie et entrant en compétition avec la M-6-G [34,69].

La demi-vie de la morphine est relativement courte (environ 90min). Celle du M-6-G est beaucoup plus longue et c'est par son action préférentielle que l'on explique l'effet analgésique intense et prolongé observé après administration orale de morphine et une partie de l'action analgésique de la morphine observée après plusieurs jours d'administration postopératoire.



La décroissance après injection d'un bolus intraveineux de 10 mg est nettement diminuée chez le cirrhotique (pointillés) comparé au sujet sain (trait plein). Il suffit d'adapter la posologie en diminuant les doses et/ou en augmentant l'intervalle entre celles-ci.

Figure 11 : Elimination de la morphine chez le cirrhotique insuffisant hépatique grave [48]



L'élimination de la morphine, qui est sous la dépendance du foie, est identique dans les trois groupes de patients étudiés. En revanche, les patients insuffisants rénaux n'éliminent plus le M-6-G. Ce métabolite est beaucoup plus actif que la morphine. Il est produit en faible quantité mais, même chez le sujet normal, sa demi-vie d'élimination est lente en raison d'une faible clairance rénale. Cela conduit à des concentrations naturellement élevées. Il suffit que la fonction rénale s'altère, même de façon modeste comme chez les transplantés rénaux, pour que l'élimination en soit fortement altérée.

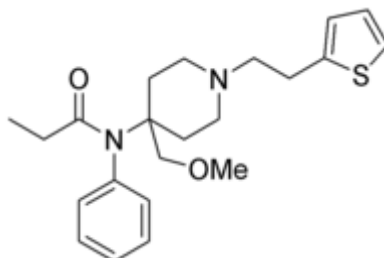
Figure 12 : Décroissance des concentrations de morphine et de morphine-6-glucuronide (M6G) en fonction du degré d'insuffisance rénale [48]

5.2 Le sufentanil

5.2.1 Généralités

Le sufentanil est un analgésique morphinomimétique très puissant (7 à 10 fois plus puissant que le fentanyl).

Cette molécule est un dérivé synthétique du fentanyl, de structure chimique suivante :



N-[4-(méthoxyméthyl)-1-(2-thiophen-2-yléthyl)-4-pipéridyl]-N-phényl-propanamide

Figure 13 : Structure chimique du sufentanil

Le sufentanil est un agoniste complet des récepteurs μ opioïdes.

Comme les autres morphinomimétiques, le sufentanil peut, selon la dose et la vitesse d'administration, provoquer une analgésie, une dépression respiratoire, une rigidité musculaire, une euphorie, un myosis ou une bradycardie [73]. Tous les effets du sufentanil sont immédiatement et complètement antagonisables par l'utilisation d'antimorphiniques spécifiques (naloxone) [73].

L'intensité de l'analgésie est dose-dépendante et doit être adaptée selon l'indication. Pour des doses bolus inférieures à 8 μ g/kg, le sufentanil procure une analgésie profonde. Lorsque les doses bolus sont supérieures à 8 μ g/kg, le sufentanil entraîne une anesthésie analgésique profonde.

L'indication principale est l'analgésie centrale réservée à l'anesthésie – réanimation. Cependant, le sufentanil peut être employé dans les indications suivantes :

- en tant qu'analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale balancée de moyenne ou longue durée en association à un hypnotique et / ou un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant,
- en tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100% d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telles que la chirurgie cardiovasculaire,

- en administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire,
- en sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation de patients ventilés.

Les posologies sont variables selon les indications :

- anesthésie analgésie en chirurgie cardiovasculaire : dose bolus à l'induction de 8 à 20µg/kg en association avec 100% d'oxygène et un agent myorelaxant compatible avec l'état cardiovasculaire du patient,
- sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation de patients ventilés : 0,2 à 2µg/kg/h selon le degré de sédation nécessaire et des doses de produits éventuellement associés.

5.2.2 Pharmacocinétique chez les sujets sains

Le sufentanil subit une métabolisation par O-déméthylation et N-déalkylation, ainsi qu'une inactivation par les cytochromes hépatiques CYP-450. Ces isoenzymes ont une activité augmentée chez les enfants expliquant que la clairance de certains médicaments soit plus importante que chez les adultes. C'est pourquoi le maintien de l'analgésie par le sufentanil chez les enfants peut nécessiter des doses plus élevées que chez les adultes.

Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation. Environ 80% de la dose administrée sont éliminés dans les 24 heures suivant l'administration, 2% seulement sont éliminés sous forme inchangée.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 92,5% à pH 7,4 et est sensible aux variations de pH.

En 1991, l'équipe de Guay [31] étudia la pharmacocinétique du sufentanil chez des enfants sains âgés de 2 à 8 ans et devant subir une opération chirurgicale.

Le sufentanil a été administré en bolus à la dose de 1 à 3µg/kg (moyenne de 2,41 ± 0,65µg/kg). Les résultats obtenus sont les suivants :

- Volume apparent de distribution : 3.9 ± 0.8l/kg
- Volume apparent de distribution à l'état d'équilibre : 2,9 ± 0,6l/kg
- Demi-vie de distribution : 5,2 ± 2,2min
- Demi-vie d'élimination : 97 ± 42min
- Clairance : 30.5 ± 8.8ml/kg/min

Dans une autre étude, Guay *et al* [31] ont constaté :

- que la demi-vie de distribution est égale à un tiers de celle des adultes ($17,7 \pm 2,6\text{min}$) et est le double de celle des adolescents ($2,5 \pm 0,7\text{min}$)
- que la demi-vie d'élimination est plus courte que chez les adultes ($164 \pm 22\text{min}$) et est légèrement plus longue que chez les adolescents ($76 \pm 32,8\text{min}$)
- que le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre rapporté au poids corporel est une fois et demie plus élevé que chez les adultes ($1,7 \pm 0,2\text{l/kg}$) alors que si ce volume est rapporté à la surface corporelle, les valeurs sont sensiblement équivalentes entre les enfants ($71,2\text{l/m}^2$) et les adultes ($72,1\text{l/m}^2$)
- que la clairance du sufentanil est deux fois plus rapide chez les enfants que chez les adultes ($12,7 \pm 0,8\text{ml/kg/min}$) et que chez les adolescents ($12,8 \pm 12,0\text{ml/kg/min}$)

En 2003, Ethuin [21] évalua la pharmacocinétique du sufentanil administré en perfusion IV chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs post interventionnels depuis au moins six jours, sous ventilation mécanique. Le sufentanil était administré en bolus à la dose de $0,5\mu\text{g/kg}$ puis en perfusion IV à $0,5\mu\text{g/kg/h}$. Les différents paramètres obtenus rejoignent ceux utilisés par Guay.

- demi-vie de distribution = $1,33 \pm 1,15\text{h}$
- demi-vie d'élimination = $25,5 \pm 9,4\text{h}$
- volume de distribution = $22,6 \pm 9,4\text{ l/kg}$
- clairance totale = $13,4 \pm 7,0\text{ ml/kg/min}$
- temps nécessaire à l'élimination de 50% de la concentration plasmatique de sufentanil = $4,7 \pm 3,7\text{h}$

Toutes ces données indiquent que la dose bolus de sufentanil chez les enfants sains sera équivalente à celle des adultes si la posologie est rapportée à la surface corporelle, tandis que cette dose initiale sera une fois et demie plus élevée chez les enfants si la posologie est rapportée au poids corporel.

Une étude menée par Greeley [29] a montré une différence de la pharmacocinétique du sufentanil selon l'âge des enfants [Tableau VII].

Tableau VII: Variations de la cinétique du sufentanil en fonction de l'âge des enfants [29]

	Demi-vie d'élimination (min)	Clairance rénale (ml/kg/min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (l/kg)
Nouveau-né	783 +/- 346	6,7 +/- 6,1	4,15 +/- 1
Nourrisson	214 +/- 41	18,1 +/- 2,7	
Enfant	140 +/- 30	16,9 +/- 3,2	2,73 +/- 0,5
Adolescent	209 +/- 23	13,1 +/- 3,6	2,75 +/- 0,5

Ces données renforcent la notion importante d'adaptation de la posologie selon l'âge des patients.

Une étude [54] réalisée auprès d'enfants de 4 à 12 ans devant subir une anesthésie et recevant un bolus de sufentanil (trois groupes de patients recevant 5, 10 ou 20µg/kg de sufentanil) a permis d'établir que le sufentanil entraînait plus de bradycardie que le fentanyl mais n'a pas d'effet sur la pression artérielle. De plus, l'emploi du sufentanil, contrairement aux autres opioïdes, n'induit pas de modifications des constantes hémodynamiques.

En 2004, Reynolds [64] a établi que, chez les adultes douloureux depuis une longue période (12 ans en moyenne), la clairance du sufentanil administré par pompe PCA en sous cutanée est 1,3 fois supérieure à celle du fentanyl et que sa puissance est 7,5 fois plus élevée.

Cette différence de puissance s'explique par la différence d'affinité des molécules pour les récepteurs opioïdes. La constante d'inhibition du sufentanil pour son récepteur est de 0,1 tandis que celle du fentanyl est de 1,6 (plus cette constante est faible plus la molécule a d'affinité pour le récepteur).

Une étude réalisée par Helmers [35] et al, chez 16 patients hospitalisés en unité de soins intensifs nécessitant une ventilation mécanique post interventionnelle et recevant du sufentanil a montré les résultats suivants :

Le sufentanil, administré en intraveineuse à la dose de charge de 15µg entraîne une diminution de la PaO₂ (89,7±5,2mmHg à T₀ versus 71,7±3,9mmHg à T_{5min}) qui se normalise après plus de 60 minutes. La fréquence respiratoire est également abaissée (15,6±0,2 mouvements par minute à T₀ versus 11,9±0,5 à T_{5min}) sans qu'aucun patient n'ait une fréquence respiratoire inférieure à 10.

Une autre étude réalisée en 1986 par Boulton *et al* [7] montre des résultats différents. Ainsi, après administration unique de sufentanil à la dose de 7,5µg/kg sur trois minutes à des patients (N=7) devant subir un pontage coronarien, aucune bradycardie n'a été observée ni de rigidité musculaire thoracique. De plus, contrairement aux observations de Helmers qui

révèlent une baisse de la pression artérielle systolique (141 ± 5 mmHg à T_0 versus 131 ± 5 mmHg à $T_{10\text{min}}$ et 126 ± 9 mmHg à $T_{60\text{min}}$), et une pression artérielle diastolique inchangée, les mesures réalisées dans l'étude de Boulton indiquent la présence d'une hypertension chez 5 des 7 patients sous sufentanil, nécessitant l'emploi d'un agent vasodilatateur (nitroglycérine).

5.2.3 Pharmacocinétique chez les sujets malades

5.2.3.1 Pathologie cardiaque

D'après différentes études réalisées chez des enfants malades, la pharmacocinétique du sufentanil est différente de celle des enfants sains.

Ainsi, les études de pharmacocinétiques menées par Greeley [29] sur des enfants âgés de 0 à 18 ans et atteints de cardiopathie ont montré que :

- le temps de demi-vie de distribution est augmenté : 18,1min [8,8 – 23,4] chez les malades vs 5,2min chez les enfants sains,
- que le temps de demi-vie d'élimination est multiplié par 3 : 358,7min [140 – 737] vs 97min chez les enfants sains,
- que la clairance est divisée par 2 : 12,7ml/kg/min [4,2 – 18,1] vs 30,5ml/kg/min chez les enfants sains,
- que le volume de distribution à l'état d'équilibre est conservé : 3,15l/kg vs 2,9l/kg.

Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que le métabolisme du sufentanil dépend plus du débit hépatique que des insuffisances hépatiques et/ou rénales, notamment enzymatiques. Ainsi, une pathologie cardiaque pourra être à l'origine d'une diminution du débit hépatique ce qui entraînera une baisse de l'extraction du sufentanil et donc de son métabolisme avec pour conséquence une augmentation de sa concentration plasmatique et donc de ses effets sur l'organisme.

5.2.3.2 Pathologie hépatique

En 1999, Tegeder *et al* [71] ont étudié la pharmacocinétique des opioïdes lors d'insuffisances hépatiques chez des adultes. Ils ont conclu que dans cette pathologie, le métabolisme du sufentanil était inchangé.

Des observations similaires ont été réalisées par l'équipe de Murphy [55] : le sufentanil présente un profil pharmacologique peu modifié lors d'atteinte de la fonction hépatique.

5.2.3.3 Pathologie rénale

Une autre étude, menée par Davis [15] sur des enfants âgés de 10 à 15 ans et atteints d'insuffisance rénale, montre :

- que le temps de demi-vie de distribution est conservé : 2,9 vs 2,5min
- que la demi-vie d'élimination est légèrement augmentée : 89,7 vs 76min
- que la clairance est légèrement augmentée : 16,4 vs 12,8ml/kg/min
- que le volume apparent de distribution est sensiblement identique entre les malades et les enfants sains : 1,7 vs 1,3l/kg.

D'après les différentes observations réalisées, il n'est pas nécessaire de diminuer les doses de sufentanil en cas d'insuffisance rénale puisque les métabolites sont inactifs.

Des résultats similaires ont été relevés chez les adultes [55,71] : la présence d'une insuffisance rénale n'entraîne aucune modification du métabolisme du sufentanil et son utilisation serait beaucoup plus sûre que la morphine en cas d'altération de la fonction rénale.

5.3 Comparaisons de la morphine et du sufentanil

Lors de la comparaison morphine/sufentanil, la première différence apparaît au niveau de l'affinité des molécules pour leurs récepteurs. La morphine et le sufentanil n'ont pas la même affinité pour les récepteurs μ ni pour les récepteurs κ et δ . Le sufentanil serait même antagoniste des récepteurs κ . Ceci se traduit par une variation des effets observés après administration de morphine ou sufentanil.

Une étude italienne réalisée en 2004 par Delvecchio [17], compare l'efficacité et la sécurité de la morphine (0,15mg/h) et du sufentanil (3,75 μ g/h) administrés par voie épidurale chez 171 adultes lors d'interventions chirurgicales abdominales et urologiques. Cette étude rétrospective, montre que, malgré une différence importante des propriétés pharmacocinétiques de ces deux molécules, l'emploi de l'une ou l'autre molécule n'interfère pas sur la prise en charge de la douleur. En effet, l'analgésie procurée selon les procédures utilisées permet d'être efficace. Dans cette étude, l'équianalgésie entre morphine et sufentanil administrés par voie épidurale est donc de 1 : 40. La différence d'équianalgésie entre la voie épidurale et la voie intraveineuse peut s'expliquer entre autre par la différence de liposolubilité entre les deux molécules [17]. L'importance relative des voies de diffusion dépend en grande partie de la liposolubilité. Plus un produit est liposoluble, plus la fixation dans les graisses est importante et plus la résorption vasculaire est rapide [60]. La diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique est passive (fraction libre non liée aux protéines) et

d'autant plus rapide et importante que le produit est liposoluble. Le sufentanil étant plus liposoluble que la morphine, suite à une administration par voie intraveineuse, le sufentanil pénétrera plus facilement dans le système nerveux central que la morphine grâce à un passage facilité de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permettrait d'expliquer en partie une efficacité analgésique plus importante que la morphine. Une autre étude [60], réalisée chez sept enfants cancéreux, aboutit aux mêmes conclusions. Ainsi, chez ces patients, l'utilisation de la morphine par voie intraveineuse s'est révélée insuffisante malgré de fortes doses d'opioïdes, allant jusqu'à 5 à 8mg/kg/j. Chez tous ces enfants, la douleur, cotée à 8 sur l'échelle EVA malgré la morphine, a été à l'origine de la rotation des opioïdes avec administration de sufentanil par voie péridurale à la dose initiale de 5µg/kg/j, et au maximum de 50µg/kg/j. Lors de cette utilisation du sufentanil, aucun cas de détresse respiratoire n'a été observé. Chez trois patients, un prurit nasal s'est développé mais était spontanément réversible en quelques jours. Mis à part la suspicion d'une hyperalgésie chez un enfant d'un an (pleurs, agitation au moment des injections), aucun autre effet indésirable n'a été observé. L'état de vigilance a été conservé chez tous les patients, même jusqu'au décès pour certains.

Cette étude aboutit à la conclusion que le sufentanil par voie péridurale peut être un traitement alternatif chez les enfants ayant des douleurs réfractaires à la morphine ou ayant une intolérance à cette molécule [62].

Par ailleurs, dans l'étude de De Leon-Casasola [16], la meilleure efficacité du sufentanil par rapport à la morphine en analgésie péridurale postopératoire chez des patients antérieurement traités par de très fortes doses d'opiacés par voie intraveineuse, montre que le phénomène de tolérance à la morphine peut être surmonté par l'emploi du sufentanil. Plusieurs hypothèses sont avancées : cinétique différente des molécules responsables de la différence d'efficacité, et surtout, le fait que l'affinité puissante du sufentanil nécessite un moins grand nombre de récepteurs spécifiques disponibles. En effet, des études chez l'animal suggèrent que le taux d'occupation des récepteurs aux opiacés est un facteur important pour le développement de la tolérance et de la dépendance [70]. Cependant, d'autres études réalisées chez l'animal suggèrent que plus l'affinité des opioïdes pour leurs récepteurs est élevée et plus une tolérance apparaîtra rapidement, comme avec le sufentanil [2726].

Plus un opioïde est faible, plus la tolérance se développe rapidement [26], ce qui est un argument supplémentaire pour utiliser un morphinique puissant dans un traitement au long cours. Par ailleurs, une tolérance semble pouvoir apparaître à partir de trois semaines d'utilisation d'opioïdes [26]. De plus, l'apparition d'une tolérance dépend de la nature physico-chimique de la molécule. Ainsi, les agents lipophiles et ayant une courte durée d'action, comme le fentanyl, entraîne l'apparition d'une tolérance plus rapidement que les molécules hydrophiles à longue durée d'action, comme la morphine [19].

Le passage de la barrière hémato-encéphalique des molécules administrées par voie veineuse dépend de plusieurs facteurs : poids moléculaire, fixation aux protéines plasmatiques, pKa et liposolubilité. Seule la fraction libre non ionisée peut traverser la barrière hémato-encéphalique.

Tableau VIII : Propriétés physicochimiques de la morphine, du fentanyl et du sufentanil [47]

	pKa	Pourcentage ionisé à pH 7,40	Coefficient de partage octanol/eau	Fraction diffusible	Index de diffusion
Morphine	7,9	76	1,4	16	1,1
Fentanyl	8,4	9,1	860	2	20,4
Sufentanil	8,0	80	1778	2	53,5

Grâce à ses données, il est compréhensible que le sufentanil traverse nettement mieux la barrière hémato-encéphalique que la morphine et donc que son action analgésique centrale est plus importante. De plus, la morphine présente une faible diffusion passive et interagit avec les transports actifs de la barrière hémato-encéphalique [30].

Cependant, le sufentanil semble entraîner moins d'apparition d'effets indésirables que la morphine et cela grâce à la puissance beaucoup plus élevée du sufentanil par rapport à la morphine.

Au cours de la sédation des patients de réanimation, il est souvent nécessaire d'augmenter la posologie des morphiniques et hypnotiques pour maintenir l'objectif clinique. Cette escalade thérapeutique, caractéristique de la tachyphylaxie, a été largement décrite lorsque la morphine ou le fentanyl est l'agent morphinique utilisé pour la sédation [19]. De nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer l'apparition de cette tolérance.

La saturation chronique des récepteurs pourrait entraîner une altération de l'expression et du nombre des récepteurs mais aussi de la transmission du message douloureux. Contrairement au fentanyl, le sufentanil n'est que peu ou pas soumis à la tachyphylaxie. En effet, après une titration permettant d'obtenir le niveau de sédation souhaité, la dose d'entretien de sufentanil reste stable au cours du temps. Lorsque la perfusion est continue pendant 72 heures, les concentrations plasmatiques de sufentanil sont constantes (très faible variation inter et intra-individuelle). En cas de durée d'administration très longue (jusqu'à 21 jours), une variation interindividuelle est observée mais la faible variation intra-individuelle remarquable des taux plasmatiques démontre l'absence de tolérance et d'accumulation du sufentanil [18], ce qui est le contraire avec la morphine.

5.4 Effets indésirables des opioïdes

La morphine et le sufentanil agissent préférentiellement sur les récepteurs opioïdes μ , et moins sur les récepteurs κ et δ . L'activation de ses récepteurs est à l'origine des effets antalgiques, mais également des effets indésirables qui varient selon le patient mais surtout selon la posologie de ses opioïdes.

Ainsi, constipation, nausées et vomissements sont quasi systématiques mais leur intensité varie en fonction de la molécule administrée. Il apparaît que la constipation est moindre sous sufentanil que sous morphine [18].

La constipation est une conséquence de l'action des opioïdes sur les récepteurs μ du système nerveux entérique aboutissant à une diminution de l'excitabilité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs, en particulier l'acétylcholine [20]. Cette constipation sous opioïdes est multifactorielle, à la fois motrice et sécrétoire, périphérique et centrale. La société française d'accompagnement et de soins palliatifs a émis en octobre 2008 des recommandations sur la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs [4]. Au troisième jour sans selle, le renforcement des règles hygiéno-diététiques, l'augmentation de la posologie du laxatif osmotique et le recours à un traitement rectal par suppositoire sont préconisés. En cas d'inefficacité, une bithérapie par laxatifs stimulant et osmotique est recommandée.

D'autres signes peuvent également apparaître comme prurit, sédation, dépression respiratoire, rétention urinaire.

Le prurit est un effet indésirable occasionnel apparaissant apparemment en cas d'administration par voie épidurale ou intrathécale, par action de la morphine sur les récepteurs opioïdes spinaux. Il semblerait que le fentanyl et le sufentanil ne soient pas à l'origine de prurit [49]. Le traitement du prurit est basé sur l'utilisation d'antihistaminiques comme la diphenhydramine ou l'hydroxyzine et éventuellement par l'emploi d'agoniste – antagoniste ou d'antagoniste complet.

La sédation est l'un des effets indésirables les plus présents, apparaissant surtout à l'induction du traitement par opioïdes ou lors d'augmentation trop importante des doses de morphiniques. La sédation est souvent associée à des troubles de la conscience, et est réversible spontanément en quelques jours malgré la poursuite du traitement par opioïdes. Cet effet indésirable peut être prolongée chez les patients présentant des comorbidités comme démence, encéphalopathie, métastases cérébrales, ou lors de l'emploi d'autres médicaments aux propriétés sédatives comme les antihistaminiques, les antidépresseurs ou les anxiolytiques. Le traitement de la sédation comprend la prise en charge des comorbidités, une diminution

progressive des doses d'opioïdes afin d'obtenir un rapport analgésie / effets indésirables acceptable, et éventuellement une rotation des opioïdes ou l'addition de psychostimulants.

Les nausées et vomissements sont présents chez 10 à 40% des patients sous opioïdes. Ils apparaissent principalement à la suite de la stimulation des chémorécepteurs médullaire de la trigger zone (prise en charge par les antagonistes dopaminergiques comme l'halopéridol), les antagonistes sérotoninergiques comme l'ondansétron). Ils peuvent également survenir suite au ralentissement de la vidange gastrique induite par les opioïdes où l'emploi de prokinétiques permet une reprise de la vidange gastrique. Les nausées et vomissements peuvent être prévenus par une augmentation progressive des doses d'opioïdes, par une réduction des comorbidités comme l'hypercalcémie. L'emploi d'anti-émétiques peut être nécessaire mais ils peuvent être responsables d'apparition d'effets indésirables comme sédation, confusion, syndrome extrapyramidal.

Une confusion peut également apparaître lors de l'induction d'un traitement par opioïdes, surtout chez les patients avec insuffisance rénale, troubles préexistants de la conscience, déshydratation, prise régulière d'opioïdes et de médicaments psychotropes. La prise en charge des troubles de la conscience se base sur une réduction de co-facteurs de risques avec réduction ou arrêt des médicaments responsables, réduction de 25% des opioïdes nouvellement introduits, la prescription d'halopéridol ou de chlorpromazine en cas de *delirium tremens* nécessitant de sédaté le patient.

Une dépression respiratoire peut également apparaître. Elle constitue l'un des effets indésirables le plus inquiétant. Les opioïdes agissent sur les centres respiratoires cérébraux. Leur action est dose-dépendante et peut aboutir à des apnées. Des doses thérapeutiques d'opioïdes peuvent réduire la fréquence respiratoire et une diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires. Cependant, chez la majorité des patients, une hypoventilation modérée induite par les opioïdes entraîne une accumulation de CO₂ aboutissant à une stimulation des chémorécepteurs du système nerveux central. Le résultat est une compensation physiologique de l'hypoventilation par une augmentation de la fréquence respiratoire et le maintien de la pression en oxygène. Le traitement constitue en l'administration de naloxone si la fréquence respiratoire est inférieure à 8/min.

La survenue éventuelle de ces effets indésirables doit être envisagée et prévenue par une prise en charge thérapeutique adéquate. En effet, l'absence de traitement de ses effets peut être à l'origine d'un inconfort important pour le patient, allant même dans certains cas jusqu'à un inconfort plus important que celui induit par la douleur voire même dans certains cas à une réduction des doses d'opioïdes.

Le tableau suivant présente quelques exemples de prise en charge médicamenteuse des principaux effets indésirables.

Tableau IX : Exemples de traitements médicamenteux des principaux effets indésirables de la morphine [49,56]

Effets indésirables	Traitements	Posologie
Nausées	Métoclopramide	0,1 – 0,2 mg/kg toutes les 6h, PO/IV
	Ondansétron	10 – 30 kg : 1 – 2 mg IV toutes les 8h
		> 30 kg : 2 – 4 mg IV toutes les 8h
	Naloxone	0,1 – 0,25 µg/kg/h Perfusion IV
Prurit	Diphenhydramine	0,5 mg/kg PO/IV toutes les 6h
	Nalbuphine	10 – 20 µg/kg/dose IV toutes les 6h
	Naloxone	1 – 2µg/kg/h Perfusion IV
	Hydroxyzine	Enfants : 0,5 – 1 mg/kg PO/IV toutes les 6h
		Adultes : 25 – 75 mg/dose PO/IM toutes les 6h
Sédation	Méthylphenidate	0,05 – 0,2 mg/kg matin et midi
	Dextroamphétamine	5 – 10 mg/jour
Constipation	Macrogol 3350	Enfants : 4 – 16 g/jour
		Adultes : 10 – 20 g/jour
	Bisacodyl	Enfants : 5 mg/jour PO ou voie rectale
		Adultes : 10 mg/jour PO ou voie rectale
Dépression respiratoire	Naloxone	10µg/kg jusqu'à retour des paramètres respiratoire à la normale

Lorsque les effets indésirables des opioïdes deviennent trop importants, empêchant une prise en charge correcte de la douleur, ou lorsqu'une tolérance à la morphine apparaît par diminution de l'analgésie, il convient d'effectuer une rotation des opioïdes [14].

Paix [58] rapporte que chez onze patients adultes cancéreux traités par de la morphine pour des douleurs chroniques, le remplacement de la morphine par le fentanyl ou le sufentanil a permis de réduire considérablement les effets indésirables tout en procurant une analgésie correcte. Il évalue l'équianalgésie morphine / fentanyl administrés par voie sous-cutanée à un rapport de 1 : 68 en moyenne (variation de 15 à 100), et préconise de se baser une équivalence de dose de 150 à 200µg de fentanyl pour 10mg de morphine. Chez deux patients, le sufentanil a été administré après le fentanyl (posologies trop élevées pour permettre l'emploi d'une pompe) et le ratio d'équianalgésie entre fentanyl et sufentanil est de 1 : 16 et 1 : 24.

Le sufentanil possède un index thérapeutique 90 fois plus élevé que le fentanyl [18]. Chez l'animal, la dose létale 50 est extrêmement élevée, comprise entre 12 et 20mg/kg. Les signes cliniques de surdosage sont fonction de la dose administrée. Les signes de toxicité aiguë sont le reflet d'une hyperexcitabilité du système nerveux central (convulsions, tremblements) et d'une stimulation adrénergique. L'index thérapeutique du sufentanil est le plus élevé des morphiniques. Le rapport entre la dose efficace (analgésie) et la dose ayant une toxicité

neurologique (convulsion) est proche de 1000 pour le sufentanil alors qu'elle n'est que de 160 pour le fentanyl.

Contrairement à la morphine, le sufentanil n'entraîne pas de libération d'histamine. Les réactions allergiques au sufentanil sont exceptionnelles. Le sufentanil est dégradé par des enzymes oxydatives en métabolites non toxiques qui sont glucuroconjugués, excrétés dans la bile et éliminés dans les urines. Un des métabolites du sufentanil, le desmethyl-sufentanil, semble avoir une activité métabolique mais son importance clinique n'est pas démontrée [11].

5.5 Interactions médicamenteuses

L'existence d'interactions médicamenteuses est principalement liée au métabolisme des molécules ainsi qu'à leur élimination [36].

Comme vu précédemment, la biotransformation hépatique constitue la principale voie de dégradation des médicaments, avec comme résultat, la formation de métabolites hydrophiles facilement éliminés par voie rénale [6].

Le métabolisme des principaux antalgiques est surtout lié aux différents isoenzymes de la superfamille des cytochromes hépatiques, les cytochromes P450 (CYP). Les médicaments sont principalement métabolisés au niveau hépatique, et dans une moindre mesure, au niveau d'autres organes, comme les intestins, les reins, les poumons, la peau.

Les cytochromes P450 sont surtout localisés dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques [67] et existent sous différents isoenzymes dont chacun peut être responsable du métabolisme des médicaments. Ils catalysent l'oxydation des substances lipophiles endogènes et exogènes et les transforment en produits plus polaires facilitant leur élimination. Les cytochromes peuvent subir un polymorphisme génétique à l'origine d'une forte variabilité interindividuelle de l'efficacité des médicaments [67]. Ce polymorphisme génétique est décrit pour certains cytochromes impliqués dans le métabolisme des analgésiques. C'est le cas du CYP 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4/5 [3,6].

Ces mêmes cytochromes sont par ailleurs inductibles et/ou répressibles, induisant une variation de la quantité de protéines enzymatiques et/ou une modification de leur profil d'activité enzymatique lors de la co-administration de substances ayant une influence sur ces cytochromes.

Ainsi, la co-administration d'opioïdes et de certains médicaments pourra entraîner une modification de la puissance d'analgésie et de la toxicité des antalgiques, d'où la nécessité d'adapter la dose d'opioïdes non seulement en fonction des éventuels troubles métaboliques du patient, mais également selon les associations médicamenteuses[67].

Le tableau suivant récapitule les principaux inducteurs et inhibiteurs des CYP 2C9, 2D6 et 3A4/5.

Tableau X : Principaux médicaments inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 [67]

Médicaments	CYP2D6	CYP2C9	CYP3A/4
Acide valproïque		--	--
Amiodarone	--	--	--
Carbamazépine		++	++
Cimétidine	--		--
Ciprofloxacine			-
Clarithromycine			--
Clopidogrel		--	
Cyclophosphamide			+
Dexaméthasone		++	++
Erythromycine			--
Flécaïne	--		
Fluconazole		--	--
Halopéridol	--		
Ifosfamide			+
Imatinib	--	--	--
Itraconazole			--
Ketoconazole			--
Méprobamate			++
Métronidazole		--	
Nifédipine			-
Oxcarbazépine			++
Phénobarbital		++	++
Phénylbutazone		--	++
Phénytoïne		++	++
Primidone		++	++
Rifabutine			+
Rifampicine		+	++
Tacrolimus			--
Topiramate			++
Voriconazole		--	--

Légendes : ++ (inducteur puissant), + (inducteur modéré), - (inhibiteur modéré), -- (inhibiteur puissant)

Une étude réalisée par Guitton *et al* [33] a montré l'impact des cytochromes P450 sur le métabolisme du fentanyl, du sufentanil et de l'alfentanil [Tableau XI]. Ainsi, après inhibition spécifique des différents isoenzymes des cytochromes P450, il apparaît une moindre diminution du métabolisme du sufentanil que du fentanyl et de l'alfentanil.

Tableau XI : Pourcentages d'inhibition du métabolisme du fentanyl, sufentanil et alfentanil après inhibition des isoenzymes des cytochromes P 450 [33]

Substrat	Cytochrome inhibé					
	CYP1A2	CYP2A6	CYP2C8/9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Fentanyl	12±3	14±8	3±2	2±2	0	82±7
Sufentanil	10±2	10±5	3±2	9±3	18±3	58±5
Alfentanil	17±4	12±3	5±2	0	0	85±4

D'après ces résultats, on constate que le métabolisme du sufentanil ne dépend pas uniquement d'un seul type d'isoenzyme mais de plusieurs isoformes et que lors de l'inhibition d'un type de cytochrome P450, les autres isoenzymes vont intervenir dans ce métabolisme hépatique et ainsi éviter l'accumulation du sufentanil.

Par ailleurs, il fut également montré que le métabolisme du sufentanil dépendait plus du débit sanguin hépatique, contrairement à la morphine, ce qui peut expliquer l'accumulation de cette molécule en cas d'insuffisance hépatique [30].

6 Etude observationnelle pilote monocentrique du profil d'efficacité et de tolérance du sufentanil dans la prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'enfant et l'adolescent

6.1 Objectifs

Le but de ce travail est la mise en place d'une étude évaluant l'utilisation du sufentanil en pédiatrie par rapport à la morphine dans la prise en charge des douleurs cancéreuses.

Cette étude sera observationnelle, prospective, monocentrique dans le service d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy. Pour cela, un suivi des patients sera effectué lors de chaque prescription de sufentanil par voie intraveineuse, chez les enfants et adolescents de un à dix huit ans.

Les objectifs finaux de l'étude prospective sont :

- d'observer la tolérance et l'efficacité du sufentanil par rapport à la morphine
- d'évaluer l'équianalgésie entre la morphine et le sufentanil

6.2 Matériel et méthodes

6.2.1 Etude rétrospective

Une étude rétrospective a été réalisée. Ses objectifs étaient de définir le plus précisément possible la faisabilité de l'étude prospective, les critères d'analyse et d'établir la fiche de recueil utilisée pour l'étude prospective.

Cette étude consiste en l'analyse de dossiers de patients ayant reçu du sufentanil.

Cette première approche permet de faire un état des lieux de l'utilisation du sufentanil dans la prise en charge de la douleur cancéreuse dans la population pédiatrique.

Seuls certains patients furent retenus selon des critères prédéfinis : patients ayant un âge compris entre un et dix huit ans, atteints d'un cancer, n'ayant pas été greffés ou pour lesquels aucune greffe n'était prévue. Etaient également exclus de cette liste, les enfants et adolescents hospitalisés dans un service autres que celui d'hémo-oncologie.

Le dossier médical de chaque patient a été analysé dans le but de définir le profil des patients, d'évaluer quelles données étaient recueillies dans les dossiers médicaux, les modalités de transcription de ses informations dans ce dossier par le personnel soignant mais également d'évaluer la réponse des patients à l'administration de sufentanil.

6.2.2 Patients concernés

L'étude concerne les patients, âgés de un à dix-huit ans, traités par sufentanil pour des douleurs cancéreuses. Cette molécule est administrée en deuxième ligne de traitement des douleurs cancéreuses en cas d'échec de la morphine par voie intraveineuse.

A l'hôpital d'enfants, ces patients sont hospitalisés dans un service (deux secteurs) : secteur d'oncologie pédiatrique (traitement des tumeurs solides) et secteur d'hématologie pédiatrique.

Les critères d'inclusion des patients dans l'étude sont :

- âge compris entre un et dix-huit ans,
- patient pris en charge pour le traitement d'un cancer,
- traitement de la douleur par sufentanil par voie intraveineuse,
- existence d'une douleur nociceptive aiguë et/ou chronique,
- hospitalisation en service d'hémo-oncologie pédiatrique.

Le critère d'exclusion principal est la présence d'une douleur neuropathique exclusive, prioritairement pris en charge par des antidépresseurs tricycliques et par les antiépileptiques [60]. L'utilisation d'antalgiques morphiniques dans ce type de douleur n'intervient qu'en tant que co-analgésiques.

Le deuxième critère d'exclusion concerne les patients recevant du sufentanil dans le cadre de soins palliatifs.

Les patients ayant subi ou devant recevoir une greffe de moelle osseuse sont exclus de l'étude. En effet, l'analyse de l'utilisation du sufentanil s'avèrerait difficile compte tenu de l'importance de la prise en charge thérapeutique et du risque important d'interactions médicamenteuses pouvant être à l'origine d'un biais dans l'étude.

6.2.3 Evaluation de la douleur

La mise en place d'une stratégie antalgique nécessite au préalable une évaluation précise des caractéristiques et de l'intensité de la douleur [24]. L'ajustement thérapeutique se fera ensuite en fonction des différentes évaluations réalisées.

Deux échelles de mesure de l'intensité de la douleur sont mises à disposition du personnel soignant et doivent être employées en fonction de l'âge et de l'état de conscience du patient :

- Enfant de moins de six ans ou non communicant ou ayant des difficultés de compréhension ou d'abstraction :

Echelle HEDEN : hétéro-évaluation douleur enfant [Annexe 2]

- échelle simplifiée de la DEGR (Douleur Enfant Gustave Roussy), validée en 2005 lors de la 12^e journée de l'UNESCO « la douleur de l'enfant, quelles réponses ? »
 - 3 niveaux de cotation : de 0 (aucune douleur) à 2 (intensité maximale)
 - 5 items :
 - 2 items traduisant les signes directs de douleur SDD (position antalgique et contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise)
 - 2 items traduisant les signes d'atonie psychomotrice APM (intérêt pour le monde extérieur, lenteur et rareté des mouvements)
 - 1 item traduisant l'expression volontaire de la douleur EVD (plaintes somatiques)
 - Score maximal de 10

- Enfant de plus de six ans, communicant et ayant des capacités d'abstraction :

- Echelle Visuelle Analogique EVA [Annexe 3]
 - Auto-évaluation
 - Echelle de cotation de la douleur de 0 (absence) à 10 (maximale)
 - Echelle à présenter verticalement
 - Seuil thérapeutique : 3/10

Ces deux échelles ont été choisies car le personnel soignant a l'habitude de les utiliser et d'expliquer leur fonctionnement aux enfants. De plus, elles ont été validées par les comités d'experts comme étant des outils représentatifs et significatifs de l'intensité douloureuse et de son évolution chez les enfants.

6.2.4 Prescription d'opioïdes à l'hôpital d'enfants

Afin de garantir une qualité de vie correcte des enfants et la poursuite de la prise en charge de la pathologie cancéreuse, il peut être nécessaire et indispensable de prescrire des antalgiques de palier 3.

Le protocole de traitement de la douleur à l'hôpital d'enfants, en accord avec les recommandations de l'OMS, prévoit la prescription de morphine en première intention. La voie d'administration et la posologie initiale sont laissées au choix du médecin selon l'état clinique et algique du patient.

Lors de prescription d'une perfusion intraveineuse de morphine, la posologie initiale est de 0,5mg/kg/j accompagnée si besoin de bolus à une dose équivalente à une heure de perfusion. Cette posologie sera ensuite adaptée en fonction de l'analgésie obtenue.

Lorsque la douleur est insuffisamment contrôlée malgré des doses croissantes de morphine par voie intraveineuse ou lorsque les effets indésirables deviennent ingérables, il convient d'effectuer une rotation des opioïdes. Les prescripteurs ont décidé d'utiliser le sufentanil par voie intraveineuse. Cette molécule est 500 à 1000 fois plus puissante que la morphine. Comme il n'existe aucune recommandation sur l'équianalgésie entre la morphine et le sufentanil en intraveineux dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse dans la population pédiatrique, les médecins doivent choisir eux-mêmes les posologies à prescrire. Dans le traitement de la douleur par voie intraveineuse, les recommandations sont, chez les adultes, d'administrer une dose de charge de 0,05 à 0,2µg/kg puis une dose d'entretien de 0,05 à 0,5µg/kg/h, accompagnée si besoin de bolus auto-administrables par le patient en cas de accès douloureux paroxystiques. Pour la population pédiatrique, les médecins du service appliquent l'équivalence suivante : 1mg/kg/j de morphine orale = 0,5mg/kg/j de morphine intraveineuse = 0,1µg/kg/j de sufentanil intraveineux.

Après évaluation de la douleur et décision de prescrire un opioïde en intraveineux, les médecins rédigent une ordonnance ainsi qu'une feuille de prescription de pompe PCA « Patient Control Analgesia » [Annexe 4]. Ils précisent la molécule, la concentration de la solution, la date, le débit horaire de base, les doses de bolus autorisées ainsi que la période réfractaire. Les infirmières indiquent ensuite l'heure de la pose de la perfusion ou du changement de la poche ou seringue d'opioïde ainsi que le nombre de bolus demandés et réellement administrés. Elles calculent ensuite la dose totale reçue par le patient.

D'autres informations sont indiquées sur la feuille de prescription et notamment les principaux effets indésirables (constipation, nausées et vomissements, prurit, somnolence et dépression respiratoire à laquelle il convient de réagir rapidement par l'administration d'un antidote, la naloxone (Narcan®).

6.2.5 Déroutement de l'étude

L'étude prospective est observationnelle et en ouvert. Aucune intervention thérapeutique ne découlera de la mise en place de cette étude.

Ses objectifs sont d'établir le profil d'efficacité et de tolérance du sufentanil dans le traitement des douleurs cancéreuses chez les enfants et adolescents âgés de un à dix-huit ans. Il s'agit donc d'évaluer l'efficacité intrinsèque du sufentanil et de déterminer les avantages et inconvénients de ce médicament en fonction du type de patients pour lesquels ce traitement est employé.

Cette étude est donc un essai pragmatique dans lequel l'évaluation du traitement antalgique est faite en y incluant le contexte c'est-à-dire l'ensemble des variables amenées par les profils différents des patients.

Pour un essai pragmatique, la sélection des patients se fait avant leur inclusion grâce à des critères prédéfinis. Le nombre de patients nécessaires pour cette étude ne peut être précisément défini puisqu'il ne s'agit pas de comparer l'efficacité du sufentanil à celle de la morphine mais d'évaluer le profil de cette efficacité. Donc plus le nombre de patients sera important plus l'évaluation sera rigoureuse, la seule limite sera la durée de l'étude.

Après mise en forme de la fiche de recueil des informations, une réunion avec les médecins est organisée dans le but d'expliquer l'intérêt de l'étude ainsi que ses modalités mais également de recueillir leurs points de vue et leur accord pour y participer.

Ainsi, après réflexion, la fiche de recueil est revue et corrigée pour cibler davantage les données intéressant l'étude et la faisabilité des recueils. C'est dans ce cadre qu'il est décidé de simplifier la fiche au maximum et de faire participer le personnel de la pharmacie pour le recueil de certaines données comme l'historique de la maladie et de son traitement ou encore, pour le recueil des paramètres biologiques.

Après validation de cette fiche par les médecins, elle est diffusée dans les deux secteurs de médecine infantile 2, correspondant aux secteurs d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants.

Les médecins des secteurs ont pour consigne de la compléter dès lors qu'est effectuée une administration intraveineuse de sufentanil à un enfant ou un adolescent. Par ailleurs, puisque les relevés d'administration du sufentanil renseignent l'identité des patients, il est possible d'aller dans le service de soins pour consulter le dossier médical afin de compléter la fiche de recueil.

La fiche de recueil est nominative. Une fiche doit être remplie pour chaque « cure » d'opioïdes et être récupérée par la pharmacie pour compléter les informations et pour analyser les résultats.

6.3 Résultats

6.3.1 Etude rétrospective

L'établissement de la liste de patients ayant reçu du sufentanil a été réalisé grâce aux documents présents à la pharmacie de l'hôpital d'enfants. Sur les documents de dispensation aux services sont inscrits l'identité des patients, les dates de prescription ainsi que les posologies dans certains cas.

Entre janvier et septembre 2009, 19 patients hospitalisés en secteurs d'hémo-oncologie pédiatrique ont reçu du sufentanil. Parmi eux, 12 sont âgés de 1 à 18 ans, 5 ont plus de 18 ans et 2 ont moins de un an.

Parmi les 12 patients pouvant être inclus dans l'étude rétrospective, 4 enfants ont reçu du sufentanil dans le cadre de douleurs de fin de vie, et pour 3 autres patients, les dossiers médicaux étaient introuvables. L'étude rétrospective se base donc sur une cohorte de cinq patients.

Les patients inclus dans cette étude ne sont que des garçons âgés de 3, 5 (deux enfants), 6 et 14 ans (médiane : 5 ans).

Le tableau suivant récapitule l'histoire de leur maladie ainsi que leur état clinique au moment de l'administration de sufentanil.

Parmi ses cinq patients, trois étaient atteints d'une tumeur solide d'origine embryonnaire : néphroblastome (patient n°1) et neuroblastome (patients n°2 et 5), et deux patients sont atteints d'une tumeur liquide : lymphome de Burkitt (patient n°3) et leucémie aiguë lymphoblastique (patient n°5).

Trois patients (n°1, 2 et 4) ne présentaient aucune atteinte hépatique, rénale ou cardiaque, tandis que les patients n°3 et 5 avaient développé une cholestase par influence directe des tumeurs sur le foie et les voies biliaires.

Aucun d'entre eux n'avait déjà reçu d'opioïdes, et parmi les médicaments qu'ils recevaient conjointement au sufentanil, aucune interaction ne semblait apparaître.

Tableau XII : Caractéristiques physiopathologiques et médicales des patients inclus dans l'étude rétrospective au moment de l'administration de sufentanil par voie intraveineuse

Patient	Sex	Date de naissance	Pathologie cancéreuse initiale	Antécédents médicaux
1	M	24/08/2006	Néphroblastome stade IV métastatique	Pas insuffisance hépatique ni rénale
2	M	11/11/2003	Neuroblastome surrénalien gauche stade IV métastatique	Pas insuffisance hépatique ni rénale
3	M	18/07/2004	Lymphome de Burkitt stade III	Cytolyse et cholestase par compression tumorale des voies biliaires à la 1 ^{ère} cure d'opioïdes, pas d'insuffisance rénale, fonction cardiaque normale
4	M	02/06/1995	LAL BIII, atteinte testiculaire, SNC+	Pas insuffisance hépatique ni rénale
5	M	28/10/2004	Neuroblastome abdominal surrénalien droit	Cholestase par infiltration tumorale

Les douleurs observées peuvent avoir deux origines :

- soit liée à la tumeur cancéreuse par compression des organes,
- soit liée au traitement anticancéreux.

Ainsi, deux patients (n°1 et 5) présentent des douleurs abdominales par infiltration tumorale tandis que les douleurs chez les trois autres patients (n°2, 3 et 4) sont induites par la chimiothérapie.

Toutes les douleurs sont continues sur 24h avec des accès paroxystiques diurnes ou nocturnes, aux repas ou lors de la mobilisation. Elles ont nécessité la mise en place de traitements antalgiques de paliers 1, 2 et 3 selon la classification de l'OMS. Ces données sont résumées dans le tableau XIII. Il est à noter que les différents antalgiques peuvent être administrés conjointement.

Tableau XIII : Traitements antalgiques mis en place selon l'origine et l'intensité de la douleur

Patient	Origine de la douleur	Caractéristiques de la douleur	Traitement antalgique	Réponse à la morphine	Raisons du relais par sufentanil
1	Abdominale par compression tumorale	Continue sur 24H avec accès paroxystiques nocturnes	Paracétamol, perfalgan, nalbupine, phloroglucinol, solumédrol, péthidine	Analgesie insuffisante	Analgesie insuffisante
2	Mucite et pharyngite post chimiothérapie	Continue, accès douloureux aux repas	Morphine IV, nutrition parentérale	Intolérance, vomissement	Analgesie insuffisante et intolérance
3	Mucite grade III – IV lors des deux cures d'opioïdes	Continue et accès paroxystiques nocturnes et aux repas (lors des deux cures)	Nalbuphine, morphine IV, néfopam, perfalgan (lors des deux cures)	Douleur mal contrôlée (lors des deux cures)	Analgesie insuffisante (lors des deux cures)
4	Mucite grade III	Continue, accès douloureux lors aux repas et de traitement per os	Néfopam, rivotril, péthidine, bain de bouche + xylocaïne	Douleur contrôlée mais aggravation de la mucite avec progression des douleurs	Analgesie insuffisante
5	Douleurs abdominales par compression de voies biliaires	Continue avec augmentation lors des soins	Paracétamol, nalbuphine, position antalgique, morphine IV	Douleur mal contrôlée	Analgesie insuffisante

Chez quatre patients (n°1, 3, 4 et 5), le relais de la morphine par le sufentanil est justifié par des douleurs insuffisamment contrôlées par la morphine ou la pethidine en voie intraveineuse. Chez le patient n°2, l'administration de morphine a été à l'origine d'une intolérance avec absence d'analgesie et apparition de vomissements, justifiant le relais par le sufentanil.

Le tableau XIV résume les résultats sur la douleur suite à l'administration de sufentanil. Chez ces cinq patients, le sufentanil a permis de soulager correctement les patients jusqu'à la résolution de l'origine de leur douleur, c'est-à-dire par une régression significative des mucites à un stade où l'emploi d'opioïdes de palier 3 n'est plus nécessaire, ou par une diminution importante de la masse tumorale par action de la chimiothérapie ou par chirurgie. Dans la plupart des cas et bien que celle-ci soit faite, la cotation des évaluations n'est pas transcrite dans le dossier où figurent principalement les commentaires et observations cliniques des médecins et infirmiers.

Tableau XIV : Influence des administrations de sufentanil sur la douleur

Patient	Posologie initiale du sufentanil	Réponse antalgique	Evolution de la douleur	Conséquences	Durée totale
1	1,5µg/h (0,2µg/kg/h)	Insuffisante, persistance de douleurs	Amélioration par rapport à la péthidine, diminution des douleurs suite à la chimiothérapie (diminution volume tumoral)	Prescription d'antalgiques de paliers 1 et 2 en systématique et augmentation des bolus, massage, trimébutine	14 jours
2	Non précisée dans le dossier	Nette amélioration	Diminution importante des douleurs jusqu'à la résolution de la mucite		10 jours
3	Non précisée dans le dossier	Nette amélioration	Diminution des douleurs après augmentation de la posologie	Poursuite du sufentanil jusqu'à résolution de la mucite	N°1 : 6 jours N°2 : 8 jours
4	Non précisée dans le dossier	Soulagement	Régression jusqu'à résolution de la mucite	Arrêt du sufentanil après résolution de la mucite	5 jours
5	2µg/h (0,1µg/kg/h)	Diminution de l'intensité douloureuse, HEDEN <3	Diminution de la douleur, amélioration de l'état clinique	Administration du sufentanil jusqu'à diminution de la masse tumorale	14 jours

L'administration de sufentanil à la place de la morphine par voie intraveineuse a été suivie par une nette régression de l'intensité des douleurs chez quatre des cinq patients. La douleur présente chez le patient n°1 a été améliorée suite à la chimiothérapie permettant une diminution de la tumeur.

Lors de l'administration de sufentanil, aucun effet indésirable imputable à cette molécule n'est apparu chez trois patients (n°1, 2 et 3). Les deux autres patients (n°4 et 5) ont présenté des effets indésirables typiques des opioïdes, à savoir nausées, vomissements, constipation et dépression respiratoire. Ces effets indésirables ont été résolus par l'utilisation de traitements symptomatiques et par l'arrêt progressif des doses de sufentanil. Il est à noter que ces effets indésirables n'ont pas été à l'origine d'un arrêt de l'administration de sufentanil.

La durée totale du traitement par sufentanil varie de 5 à 14 jours (médiane : 9 jours). L'arrêt du sufentanil, par décroissance progressive de la posologie, a été réalisé rapidement, en un à deux jours chez ces cinq patients.

6.3.2 Elaboration de la fiche de recueil

Suite aux résultats de l'étude rétrospective, il a été jugé faisable de mettre en place une étude prospective. Après définition des paramètres à analyser et grâce aux données recueillies dans les dossiers médicaux, la fiche de recueil, base de l'étude prospective, a pu être établie [Annexe 5].

Cette fiche se présente sous la forme d'un dossier de trois pages représentant trois parties.

La première partie correspond à l'identité du patient, à la pathologie cancéreuse, aux éventuels traitements antérieurs par opioïdes, aux caractéristiques de la douleur actuelle ainsi qu'à sa prise en charge et aux réponses cliniques du patient face à ces traitements. Cette première partie renseigne également sur les motifs de rotation des opioïdes vers l'utilisation de sufentanil et de la réponse globale de l'analgésie procurée par le sufentanil.

La seconde partie, destinée au profil de tolérance du sufentanil, permet de relever l'éventuelle apparition d'effets indésirables survenant lors de l'administration de sufentanil ainsi que les traitements symptomatiques employés et leur efficacité.

Enfin, sur la troisième partie concernant le profil d'efficacité du sufentanil, seront renseignées les évaluations de l'intensité de la douleur traduisant l'analgésie procurée par ce médicament, ainsi que les actions menées suite à ces mesures.

6.3.3 Mise en place de l'étude prospective

L'étude prospective a débuté en octobre 2009, pour une durée indéterminée. L'étude durera le temps nécessaire à l'obtention d'un nombre de patients suffisant pour que les résultats, notamment l'équianalgésie, soient significatifs.

Le personnel soignant a été prévenu du début de l'étude par visite dans les services de soins. Des explications sur les objectifs et les modalités de l'étude leur ont été données. Plusieurs exemplaires de la fiche de recueil ont été déposés dans les deux services concernés.

A l'occasion d'une instauration de traitement par sufentanil intraveineux et après inclusion du patient, il est rappelé au personnel soignant de remplir la fiche de recueil.

Afin de compléter le recueil des informations (lecture du dossier médical et infirmier, photocopies des bilans biologiques et feuilles de traitement en cours), une personne de la pharmacie va consulter le dossier du patient.

Chaque fiche de recueil est ensuite récupérée par une personne de la pharmacie pour l'analyse des résultats.

6.3.4 Bilan intermédiaire

Entre octobre 2009 et mars 2010, seuls deux patients ont pu être inclus dans l'étude.

Les autres patients étaient soit adultes, soit greffés médullaires, soit pris en charge dans le cadre de soins palliatifs.

Les deux sujets inclus sont une fille et un garçon, âgés de 16 ans.

La patiente A est atteinte d'une leucémie aiguë myéloïde de type 1 (LAM1), traitée selon le protocole de chimiothérapie ELAM02. Le patient B présente une tumeur rhabdoïde surrénalienne métastatique traité selon le protocole EUROEWING99-VIDE.

Aucun des patients n'avait antérieurement été traité par opioïdes et les médicaments qu'ils recevaient ne présentaient pas d'interactions avec la morphine ou le sufentanil.

Tableau XV : Caractéristiques physiopathologiques et médicales des patients inclus dans l'étude prospective au moment de l'administration de sufentanil par voie intraveineuse

patient	sexe	Date de naissance	Pathologie initiale	Antécédents médicaux
A	F	30/12/1993	LAM1	Pas insuffisance hépatique ou rénale, fonction cardiaque dans les normes
B	M	12/08/1993	Tumeur rhabdoïde surrénalienne stade IV métastatique	Pas insuffisance hépatique ou rénale, fonction cardiaque dans les normes

L'origine de la douleur chez la patiente A est une mucite de grade III-IV probablement induite par la chimiothérapie (intrathécale triple constituée d'injections de méthotrexate, aracytine C et hémisuccinate d'hydrocortisone ; associée à une cure de cytotoxiques par voie intraveineuse composée de mitoxantrone et d'aracytine C).

La douleur du patient B a pour origine l'infiltration tumorale au niveau du membre inférieur droit et du dos.

Ces deux patients souffrent de douleurs continues, accentuées par des accès paroxystiques survenant lors de repas ou à la mobilisation. Elles sont initialement prises en charge par différents médicaments antalgiques, récapitulés dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Caractéristiques des douleurs et prise en charge initiale

Patient	Origine de la douleur	Caractéristiques	Traitement antalgique	Réponse à la morphine	Raisons du relais par sufentanil
A	Mucite post-chimiothérapie	Continue sur 24h avec accès paroxystique lors des repas	Paracétamol, tramadol, nalbuphine, morphine IV	Inefficacité	Douleur non soulagée malgré augmentation des doses de morphine
B	Douleur dans membre inférieur droit liée au cancer	Continue et hyperalgique à la mobilisation	Paracétamol, codéine, tramadol, nalbuphine, morphine IV	Inefficacité	Douleur mal contrôlée et apparition d'une intolérance

La patiente A semble présenter une résistance à la morphine puisque les augmentations de doses de cette molécule ne permettent pas d'obtenir une analgésie suffisante et qu'aucun effet indésirable n'est apparu.

Pour ces deux patients, il a été décidé, puisque la morphine en intraveineux s'avère inefficace, de la relayer par le sufentanil. Quelques heures après l'instauration de ce nouveau traitement, l'intensité de la douleur a nettement diminué chez les deux patients.

Tableau XVII : Influence générale de l'administration du sufentanil sur les douleurs

Patient	Posologie initiale du sufentanil	Réponse antalgique Evolution de la douleur	Conséquences	Durée totale
A	8µg/h (0,18µg/kg/h)	Amélioration en quelques heures avec diminution de l'intensité douloureuse	Sufentanil prescrit jusqu'à résolution de la mucite	14 jours
B	5µg/h (0,09µg/kg/h)	Diminution de l'intensité douloureuse en 3h au début puis augmentation des douleurs par progression de la maladie	Poursuite de l'administration de sufentanil et ajustement posologique jusqu'à résolution de l'origine de la douleur par mise en place d'un traitement anticancéreux	15 jours

Les cotations de l'intensité douloureuse de la patiente A ont été correctement inscrites dans son dossier médical, tandis que pour le patient B, certaines ne l'ont pas été. Dans ce cas, seuls les commentaires du personnel soignant a permis d'analyser la réponse antalgique après administration du sufentanil.

Pour la patiente A, le relais de la morphine par le sufentanil a été suivi d'une réelle amélioration de la douleur [Annexe 6]. Ainsi, dès l'administration du sufentanil (le 29/09/2009), la douleur fut moins présente voire absente avec une cotation à 0 sur l'échelle EVA. Par ailleurs, lors de l'arrêt de la perfusion de cet opioïde et malgré la présence d'autres antalgiques (tramadol), la douleur est réapparue. Compte tenu de la régression de la mucite, il a été décidé de ne pas réintroduire d'opioïdes de palier 3.

Suite aux administrations de sufentanil, différents effets indésirables typiques des opioïdes sont apparus, comme nausées, constipation [Tableau XVIII]. Ceux-ci ont été pris en charge par des traitements symptomatiques comme la trimébutine ou l'ondansétron.

Tableau XVIII : Effets indésirables observés lors de l'administration de sufentanil

Patient	Effets indésirables liés au sufentanil	Traitements symptomatiques
A	Constipation, cauchemars	Macrogol 3350, trimébutine
B	Constipation, nausées, vomissements, somnolence, cauchemars	Macrogol 3350, trimébutine, métopimazine, ondansétron

Les effets indésirables observés ont progressivement disparu suite à la diminution de la posologie du sufentanil. De plus, chez ces patients, ces effets n'ont pas été à l'origine de l'arrêt de l'administration de sufentanil.

6.4 Discussion

La mise en place de cette étude se justifie par le manque de données dans la littérature sur l'emploi du sufentanil lors des traitements contre la douleur chez les enfants et adolescents cancéreux.

Les résultats de la recherche bibliographique ont abouti à des informations sur l'utilisation du sufentanil chez les enfants notamment lors des douleurs per-opératoires et non dans les douleurs cancéreuses. Celles obtenues chez les adultes sont plus nombreuses et concernent également la prise en charge de la douleur cancéreuse.

L'analyse de ces données et la réalisation de l'étude rétrospective ont permis de cibler les différents paramètres à recueillir pour comprendre l'effet de l'administration du sufentanil dans la population pédiatrique.

Les sept patients inclus dans les deux études (rétrospective et prospective) sont six garçons et une fille, âgés de 3 à 16 ans (médiane : 10 ans). Aucun d'entre eux ne présentait d'atteintes hépatique, rénale ou cardiaque mais le faible nombre de patients ne permet pas d'établir l'influence de ces atteintes sur l'utilisation du sufentanil dans la population pédiatrique ni de définir un profil particulier de patient recevant du sufentanil.

L'inclusion de seulement sept patients peut s'expliquer par une efficacité suffisante des autres antalgiques administrés, notamment de la morphine, molécule de référence dans la prise en charge de la douleur.

La douleur de ses sept patients peut avoir deux origines. Une mucite secondaire à la chimiothérapie pour quatre patients sur sept (n°2, 3, 4 et A) et le cancer lui-même (compression par la tumeur, métastase) chez trois patients sur sept (n°1, 5 et B).

Cette douleur a tout d'abord nécessité un traitement par morphine intraveineuse. L'analgésie procurée par ce médicament s'est révélée insuffisante pour six patients (n°1, 2, 3, 5, A et B) tandis que pour le patient n°4, la morphine a correctement soulagé la douleur au début de la prise en charge mais suite à son intensification, cette molécule s'est révélée insuffisamment puissante. Après la mise en place du traitement par sufentanil, tous les patients ont été correctement soulagés. Ceci laisse supposer que le sufentanil semble plus efficace que la morphine dans ces pathologies puisqu'il permet d'aboutir à une absence de douleur, contrairement à la morphine. Cette notion est d'autant plus flagrante pour la patiente A où la cotation de l'intensité douloureuse a été inscrite dans le dossier. L'administration de sufentanil a entraîné une cotation à 0 sur l'échelle EVA durant ce traitement puis une augmentation de la douleur à son arrêt.

Dans notre cohorte, la durée médiane du traitement par sufentanil est de 12 jours (5-15). Cette durée est trop courte pour déterminer ou non l'apparition d'une tolérance au sufentanil, car, d'après la littérature, une tolérance n'est susceptible d'apparaître qu'à partir de 21 jours de traitement. Toutefois, l'arrêt du traitement par cette molécule a pu s'effectuer en un à deux jours, indiquant qu'aucune tolérance ni dépendance n'existait après une durée médiane de 12 jours. De plus, sur cette courte durée, aucune augmentation de doses n'a été nécessaire, preuve de l'absence de tolérance pharmacologique.

Chez trois patients, aucun effet indésirable n'est apparu après instauration du traitement par sufentanil, contrairement aux quatre autres patients qui en ont développés. Ces effets, typiques des opioïdes, étaient majoritairement constipation, nausées, vomissements. L'emploi de traitements symptomatiques (laxatifs, anti-émétiques) ou la diminution de la posologie de sufentanil ont permis la régression de ses désagréments. Aucun de ces effets indésirables n'a été à l'origine d'une interruption du traitement antalgique.

Les résultats de cette étude sont limités principalement par le faible nombre de patients inclus. En effet, cette cohorte ne permet pas de conclure sur l'influence de différents paramètres sur le métabolisme du sufentanil ni sur son profil d'efficacité ou de tolérance.

La détermination de l'équianalgésie s'avère délicate. Le défaut de retranscription des informations dans les dossiers médicaux indique que la fiche de recueil de l'étude prospective doit être corrigée pour y faire apparaître clairement les doses de morphine intraveineuse administrées avant le relais par le sufentanil. Le personnel soignant sera de nouveau sensibilisé à l'importance des informations inscrites dans le dossier du patient et au

remplissage de la fiche de recueil, avec si besoin de multiples visites dans les services de soins pour assurer un suivi correct.

Afin d'obtenir des résultats significatifs, le nombre de patients doit être plus important. Pour cela, l'étude va se poursuivre à l'hôpital d'enfants le temps nécessaire et selon les résultats obtenus, il pourrait être envisagé d'étendre cette étude à d'autres centres hospitaliers.

Conclusion

La mise en place de cette étude, observationnelle, monocentrique, en ouvert, du profil d'efficacité et de tolérance du sufentanil dans la prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'enfant et l'adolescent, se révèle utile pour la compréhension des pratiques médicales dans le traitement des douleurs en pédiatrie.

En effet, les recommandations internationales préconisent l'administration de morphine en première intention. Mais en cas d'échec, le choix de la nouvelle ligne de traitement est laissé aux prescripteurs. Compte tenu du faible nombre de données bibliographiques pour la population pédiatrique, ce choix s'avère délicat.

A l'hôpital d'enfants de Nancy, ce choix s'est porté vers le sufentanil, molécule puissante et pouvant être administrée par voie intraveineuse. Cette décision se justifie sur la base d'observations cliniques.

L'étude prospective semble prometteuse car elle permettra d'inclure des patients selon des critères définis et de relever des informations spécifiques.

Liste des abréviations

5HT :	sérotonine
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AMPA :	α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
AMPc :	adénosine monophosphate cyclique
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé
CCK :	cholécystokinine
CCKB :	récepteur de la cholécystokinine de type B
CGRP :	peptide lié au gène de la calcitonine
CREB :	cAMP responsive element-binding protein
DEGR :	Douleur Enfant Gustave Roussy
ELAM02 :	protocole de traitement des leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant et de l'adolescent
EVA :	échelle visuelle analogique
FST :	faisceau spinothalamique
GABA :	acide gamma-aminobutyrique
HEDEN :	hétéro-évaluation douleur enfant
IV :	intraveineux
LAM1 :	leucémie aiguë myéloïde de type 1
M-3-G :	morphine 3 glucuronide
M-6-G :	morphine 6 glucuronide
NADH :	nicotinamide adénine dinucléotide
NMDA :	N-méthyl-D-Aspartate
NRPG :	noyau réticulaire paragigantocellulaire
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAF :	platelet activated factor
PAG :	substance grise périaqueducule
PaO ₂ :	pression artérielle en oxygène
PCA :	patient control analgesia
PKA :	protéine kinase de type A
PO :	per os
SNC :	système nerveux central
VIP :	peptide vasoactif intestinal

Liste des figures

Figure 1: Génèse neurochimique de la douleur périphérique (soupe inflammatoire) [32]	16
Figure 2 : Réflexe d'axone [32]	17
Figure 3 : Entrée des afférences douloureuses dans la corne postérieure de la moelle épinière [32]	18
Figure 4 : Inhibition segmentaire [59].....	20
Figure 5 : Effets des opioïdes sur les voies de la douleur [3].....	21
Figure 6 : Mécanisme d'action des opioïdes au niveau cellulaire [3].....	22
Figure 7 : Structures cérébrales impliquées dans la perception de la douleur [27].....	25
Figure 8 : Contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales [59]	26
Figure 9 : Contrôle inhibiteur descendant déclenché par stimulation nociceptive [59].....	27
Figure 10 : Structure chimique de la morphine.....	43
Figure 11 : Elimination de la morphine chez le cirrhotique insuffisant hépatique grave [48].	48
Figure 12 : Décroissance des concentrations de morphine et de morphine-6-glucuronide (M6G) en fonction du degré d'insuffisance rénale [48]	48
Figure 13 : Structure chimique du sufentanil	49

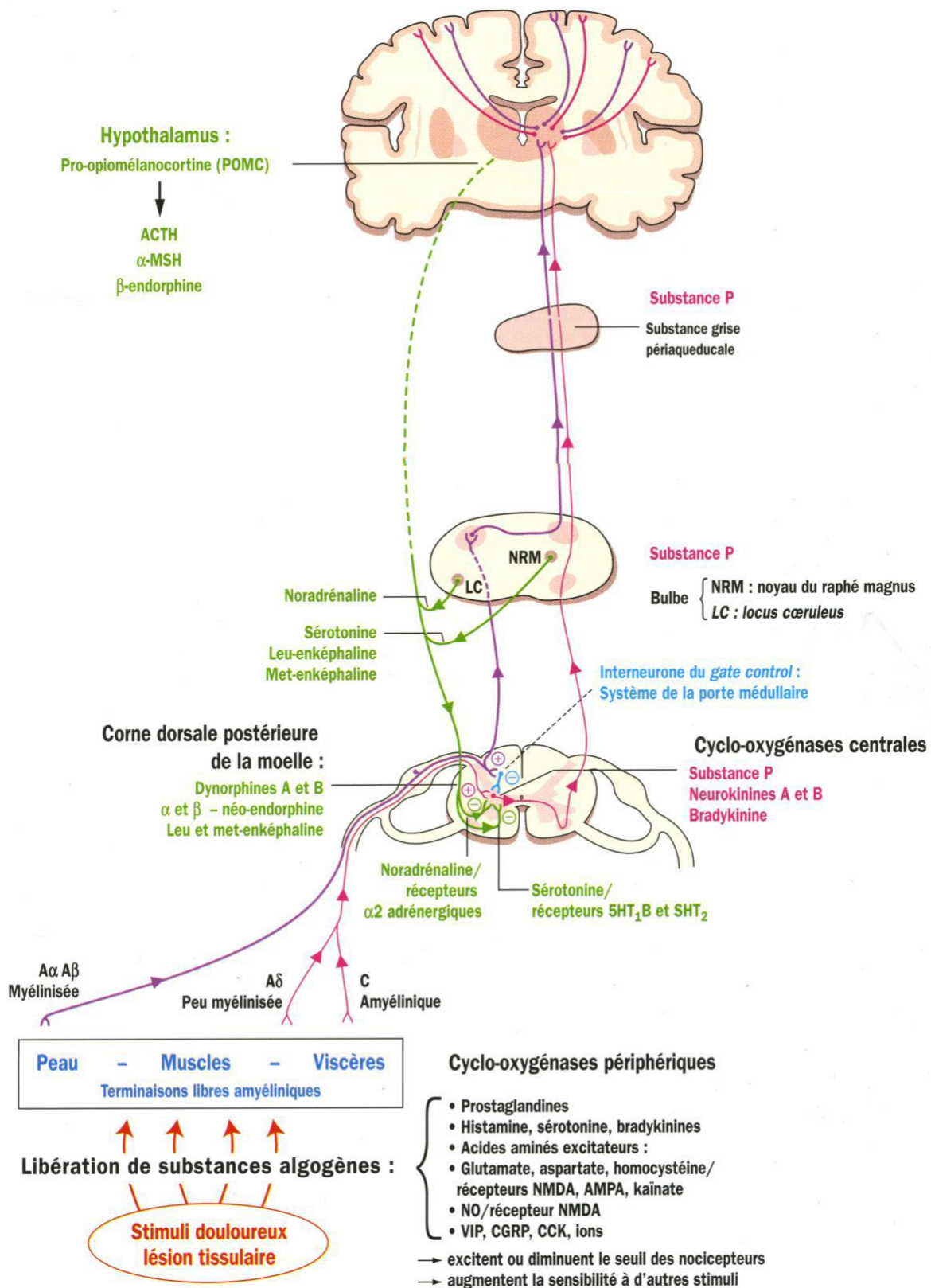
Liste des tableaux

Tableau I: Influence de l'affinité des opioïdes pour leur récepteur et variations des actions induites [3].....	23
Tableau II : Caractéristiques comparatives des polyneuropathies sensitives induites par la chimiothérapie anticancéreuse [13].....	30
Tableau III : Classification des douleurs neuropathiques iatrogènes [13]	31
Tableau IV : Classification des douleurs neuropathiques d'origine tumorale [13].....	33
Tableau V : Comparaison des douleurs par excès de nociception et neuropathiques.....	34
Tableau VI : Ordre d'équivalence des doses de morphine selon la voie d'administration	44
Tableau VII: Variations de la cinétique du sufentanil en fonction de l'âge des enfants [29]...	52
Tableau VIII : Propriétés physicochimiques de la morphine, du fentanyl et du sufentanil [46]	56
Tableau IX : Exemples de traitements médicamenteux des principaux effets indésirables de la morphine [49,56].....	59
Tableau X : Principaux médicaments inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 [66] ..	61
Tableau XI : Pourcentages d'inhibition du métabolisme du fentanyl, sufentanil et alfentanil après inhibition des isoenzymes des cytochromes P 450 [32]	62
Tableau XII : Caractéristiques physiopathologiques et médicales des patients inclus dans l'étude rétrospective au moment de l'administration de sufentanil par voie intraveineuse	69
Tableau XIII : Traitements antalgiques mis en place selon l'origine et l'intensité de la douleur	70
Tableau XIV : Influence des administrations de sufentanil sur la douleur	71
Tableau XV : Caractéristiques physiopathologiques et médicales des patients inclus dans l'étude prospective au moment de l'administration de sufentanil par voie intraveineuse	73
Tableau XVI : Caractéristiques des douleurs et prise en charge initiale.....	74
Tableau XVII : Influence générale de l'administration du sufentanil sur les douleurs	74
Tableau XVIII : Effets indésirables observés lors de l'administration de sufentanil	75

Liste des annexes

Annexe 1 : Voies de la douleur et substances modulatrices [27].....	83
Annexe 2 : Echelle HEDEN.....	84
Annexe 3 : Echelle EVA	85
Annexe 4 : Feuille de prescription de la morphine en pompe PCA.....	86
Annexe 5 : Fiche de recueil des informations lors d'administration de sufentanil par voie intraveineuse chez les enfants et adolescents atteints d'un cancer	88
Annexe 6 : Evolution de l'intensité douloureuse chez la patiente A en fonction du traitement antalgique	91

Annexe 1 : Voies de la douleur et substances modulatrices [27]

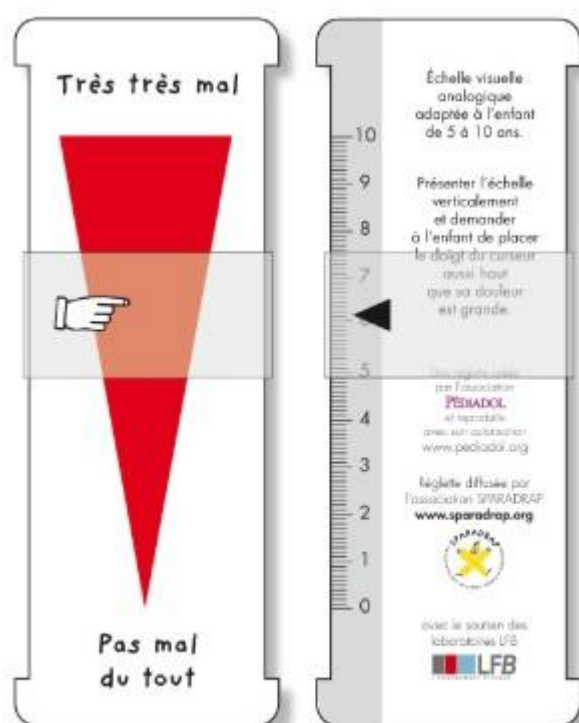


GRILLE D'HETERO - EVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ L'ENFANT : Score HEDEN

				COTATION		
				Date : / /		
<i>Signes de douleur</i>	0	1	2			
Plaintes somatiques (EVD)	<i>Aucune</i>	<i>Se plaint d'avoir mal</i>	<i>Plainte avec geignements, cris, ou sanglots, ou supplications</i>			
Intérêt pour le monde extérieur (APM)	<i>L'enfant s'intéresse à son environnement</i>	<i>Perte d'enthousiasme, intérêt pour activité en y étant poussé</i>	<i>Inhibition totale, apathie, indifférent et se désintéresse de tout</i>			
Position antalgique (SDD)	<i>L'enfant peut se mettre n'importe comment, aucune position ne lui est désagréable</i>	<i>L'enfant a choisi à l'évidence une position antalgique</i>	<i>Recherche sans succès une position antalgique, N'est jamais bien installé</i>			
Lenteur et rareté du mouvement (APM)	<i>mouvements larges, vifs, rapides, variés</i>	<i>Latence du geste, mouvements restreints, gestes lents et initiatives motrices rares</i>	<i>Enfant comme figé Immobile dans son lit, alors que rien ne l'empêche de bouger</i>			
Contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise (SDD)	<i>Examen et mobilisation sans problème</i>	<i>Demande de « faire attention », protège la zone douloureuse, retient ou guide la main du soignant</i>	<i>Accès impossible à la zone douloureuse ou opposition à toute initiative du soignant pour la mobilisation</i>			
TOTAL						

EVD : expression volontaire de douleur ; SDD : Signes directs de douleur ; APM : atonie psychomotrice.

Annexe 3 : Echelle EVA



© Association SPARADRAP

Médecine Infantile II
Secteur :

Opioïde utilisé :

PRESCRIPTION DE POMPE PCA

Nom :

Prénom :

Médecin prescripteur :

(1 ampoule de NARCAN à disposition prêt de la pompe)

<u>Date et heure</u>	<u>Volume résiduel</u>	<u>Concen- tration</u>	<u>Dose de base horaire</u>	<u>Dose de charge</u>	<u>Dose des bolus</u>	<u>Fréquence des bolus</u>	<u>Limite par heure(s)</u>	<u>Nombre de bolus</u>	<u>Dose totale recue</u>
								<u>Faits :</u> <u>Demandés :</u> <u>Remise à 0 :</u>	
								<u>Faits :</u> <u>Demandés :</u> <u>Remise à 0 :</u>	
								<u>Faits :</u> <u>Demandés :</u> <u>Remise à 0 :</u>	
								<u>Faits :</u> <u>Demandés :</u> <u>Remise à 0 :</u>	
								<u>Faits :</u> <u>Demandés :</u> <u>Remise à 0 :</u>	
								<u>Faits :</u> <u>Demandés :</u> <u>Remise à 0 :</u>	

SURVEILLANCE : respiratoire (fréquence respiratoire/4h, +/- SaO2), neurologique (sommolence, sédation), digestive (constipation, nausées/vomissements), vésicale (diurèse/12h), cutanée (prurit).

CONSIGNES : En cas d'anomalies des paramètres de surveillance respiratoire (fréquence respiratoire <c/min, SaO2 <%) ou neurologique (sommolence excessive), arrêt immédiat de la PCA et appel du médecin de garde.

En cas d'anomalies des autres paramètres de surveillance, signalement au médecin de garde.

(aide à la prescription au dos de la feuille / NARCAN 0.4mg/ml : 10ug/kg ou 1/2 à 1 ampoule IVL)

Consignes de surveillance et règles de prescription en cas d'effets secondaires liés aux opioïdes :

1) Surveillance respiratoire :

Le risque de dépression respiratoire est indissociable de l'effet antalgique de l'opioïde utilisé.

La surveillance de la SaO₂ (discontinue ou continue) est impérative en cas d'administration d'une dose de base, d'association médicamenteuse, de risque ventilatoire pré-existant à la prescription, ou chez le nouveau-né et nourrisson.

La surveillance s'effectue avant tout sur la fréquence respiratoire (toutes les 3 à 4h) :

- 50 c/min chez le nouveau-né
- 40 c/min vers l'âge de 2 ans
- 25 c/min vers l'âge de 6 ans
- 20 c/min vers l'âge de 12 ans
- 15 c/min chez l'adolescent et à l'âge adulte.

⇒ L'appel du médecin de garde est immédiate en cas de fréquence respiratoire :

- 
- < 8 c/min chez l'adolescent.
 - < 12 c/min chez le grand enfant (> 8 ans).
 - < 15 c/min chez le petit enfant (4 à 7 ans).
 - < 25 c/min avant 3 ans.

⇒ NARCAN (= naloxone : antagoniste des récepteurs mu → antidote des opioïdes forts (morphine, fentanyl, sufentanyl, nubain)) :
ampoules de 0.4mg/ml à diluer dans 9ml d'EPPI ou sérum physiologique, et injecter 1ml/1ml en IVL jusqu'à retour des paramètres à la normale (posologie de 10µg/kg correspondant grossièrement à ½ ampoule chez le petit enfant et 1 ampoule chez le grand enfant).

2) Surveillance neurologique :

Il existe des échelles de sédation (éveillable facilement, très somnolent,...) : Les difficultés à réveiller l'enfant (nécessité de stimulations verbales importantes ou tactiles) nécessitent un avis médical immédiat. La survenue de rêves bizarres ou de cauchemars inhabituels fait partie des signes de surdosage aux opioïdes.

3) Surveillance « autre » :

L'utilisation d'un agoniste-antagoniste des récepteurs mu permet la plupart du temps de diminuer les effets secondaires induits par les opioïdes, notamment le prurit, voire la rétention urinaire : NUBAIN 1/10^{ème} de la dose de morphine en IVL toutes les 6h si besoin, ou 0,05 à 0,1 mg/kg/j IV continue.

L'utilisation d'un opioïde impose la mise en place d'un traitement laxatif systématique.

Les opioïdes peuvent être responsables de nausées/vomissements lors de la mise en route ou de l'augmentation de posologie des traitements, justifiant alors de l'utilisation en premier lieu de sétrons (ZOPHREN 0,5mg/kg/j en 1 à 2 injections).

Annexe 5 : Fiche de recueil des informations lors d'administration de sufentanil par voie intraveineuse chez les enfants et adolescents atteints d'un cancer

Etude observationnelle pilote monocentrique du profil d'efficacité et de tolérance du sufentanil dans la prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'enfant et l'adolescent

Période d'étude : octobre 2009 – octobre 2010

Objectifs : évaluer l'efficacité et la tolérance du sufentanil et déterminer l'équianalgésie morphine-sufentanil

Critères d'inclusion	Critère d'exclusion
Traitement par sufentanil Douleur nociceptive aiguë et/ou chronique	Douleur neuropathique

Identification du patient

Etiquette du patient

Poids :

Taille :

Pathologie cancéreuse

Date du diagnostic :

Diagnostic initial :

Protocole de chimiothérapie actuel :

Par le passé, le patient a-t-il déjà présenté :

- ☐ Un traitement par la morphine : date :
☐ Cela avait-il été efficace : oui non
☐ Si non, pourquoi :

- ☐ Un traitement par le sufentanil : date :
☐ Cela avait-il été efficace : oui non
☐ Si non, pourquoi :

Caractéristiques initiales de la douleur

- Cause évoquée de la douleur :
- Caractéristiques de la douleur (si présence, cochez la case) :

☐ Douleur continue sur 24h ☐ Douleur nociceptive : ☐ Localisations : ☐ Douleur neuropathique : ☐ Localisations : ☐ Allodynie ☐ Hyperalgie	☐ Accès paroxystiques : ☐ Nocturne ☐ Diurne ☐ Fréquence : _____ par heure ☐ Douleurs augmentées et/ou provoquées par les soins
--	---

Avant le début de l'administration du sufentanil, le patient a-t-il d'autres traitements antalgiques?

Palier I	Palier II	Palier III
☐ Paracétamol ☐ AINS ☐ Néfopam (Acupan®)	☐ Codéine ☐ Tramadol (Topalgic®, Contramal®) ☐ Nalbuphine (Nubain®)	☐ Morphine PO / IV (Actiskenan®, Skenan®) ☐ Hydromorphone (Sophidone®) ☐ Oxycodone (Oxycontin®) ☐ Péthidine ☐ Fentanyl (Durogésic®)

Autres traitements antalgiques :

Raisons du passage au sufentanil :

- ☐ Analgésie insuffisante
☐ Apparition d'une intolérance à la morphine :
 • Si oui, signes observés :
☐ Effets indésirables dus aux antalgiques précédents :
 • Si oui, lesquels :

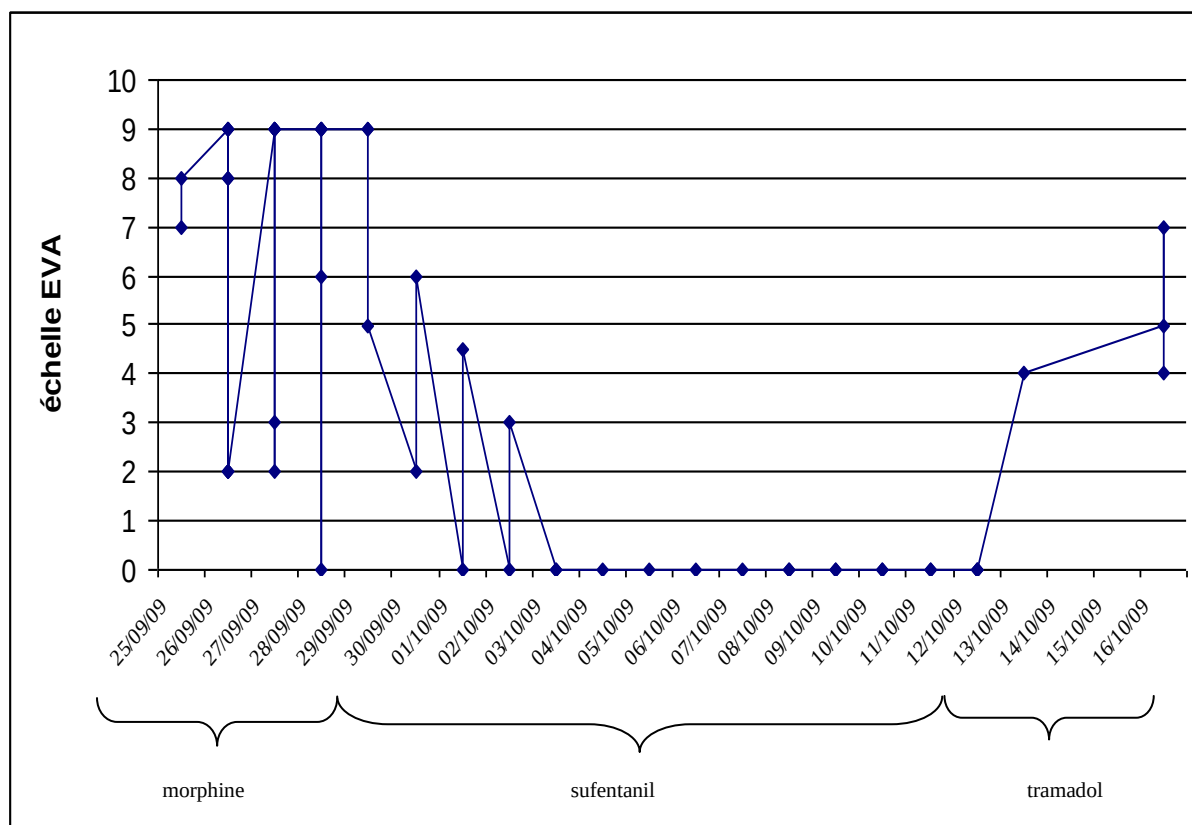
Lors du traitement par sufentanil :

- ☐ Douleur correctement contrôlée : oui non
 • Si non, stratégie thérapeutique employée :
☐ Apparition d'une intolérance au sufentanil : oui non
 • Si oui, quels signes :

Effets indésirables observés lors du traitement par sufentanil:

Effets indésirables observés	date	heure	Eventuelle modification de la dose de sufentanil	Traitement symptomatique mis en place
Constipation				
Nausées / vomissements				
Prurit				
Somnolence				
Confusion				
Dépression respiratoire				

Annexe 6 : Evolution de l'intensité douloureuse chez la patiente A en fonction du traitement antalgique



Bibliographie

1. ANAES, *Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë chez l'enfant d'un mois à 15 ans, Recommandations pour la pratique clinique*, 2000
2. Autret-Leca E, Beau Salinas F, et al, *Particularité de l'évaluation des médicaments en pédiatrie et son application à la prescription en pédiatrie*, Swiss Paediatrics 2007, <http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol13/n3/pharmaped-fr.htm>
3. Beaulieu P, *La douleur chronique et son traitement - La pharmacologie des médicaments opioïdes*, 14 septembre 2006, Université de Montréal - CHUM
4. Béziaud N, Laval G, *Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les patients relevant de soins palliatifs*, Médecine Palliative - Soins de Support - Accompagnement - Ethique, 2009 ; 8 : S5-34
5. Binhas M, Krakowski I et al, *Douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte : mise au point sur les recommandations concernant les traitements médicamenteux*, Ann Fr Anesth Reanim, 2007 ; 26 : 502-515
6. Bonnabry P, Desmeules J et al, *Le métabolisme comme source de variabilité de l'efficacité et de la toxicité des analgésiques*, Douleurs et Analgésie, 1998; 2 : 77-82
7. Boulton AJ, Wilson N et al, *Haemodynamic and plasma vasopressin responses during high-dose fentanyl or sufentanil anaesthesia*, Can Anaesth Soc J, 1986 ; 33 (4) : 475-483
8. Bourdon O, Brion F, *Prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'enfant*, Ann Pharm Fr, 2006 ; 64 : 17-22
9. Centre National d'information sur le médicament, Anticancéreux – Cisplatine - 6è éd : Monographie, Tome XXIX, 2008 : 219
10. Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur, *La douleur de l'enfant en cancérologie*, février 2007. Site internet à consulter : www.cnrdr.fr
11. Chauvin M, *Sufentanil*, éditions techniques – Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Anesthésie Réanimation, 3è Fr, 36-371-A-10, 1993, 7p
12. Clairambault J, Basdevant C et al, *Rythmes d'administration et optimisation d'un schéma chronothérapeutique théorique, Exemple du traitement par l'oxaliplatine de l'ostéosarcome de Glasgow chez la Souris*, projet BANG & INSERM E 0354 LMD, ENS & Université Paris XIII, mai 2005. Site internet à consulter : rbc.vjf.inserm.fr/documents/JC-OptimTherap-130605.ppt
13. Clère F, *Douleurs neuropathiques liées au cancer : mieux les connaître pour mieux les soulager !* Médecine Palliative 2004 ; 3 :204-213
14. Collins JJ, Berde CH, et al, *Massive opioid resistance in an infant with a localized metastasis to the midbrain periaqueductal gray*, Pain, 1995 ; 63 : 271-275
15. Davis PJ, Stiller RL et al, *Pharmacokinetics of sufentanil in adolescent patients with chronic renal failure*, Anesth Analg, 1988 ; 67 : 268-271
16. De Leon-Casasola OA, Lema MJ, *Epidural bupivacaine/sufentanil therapy for postoperative pain control in patients tolerant to opioid drugs into CSF and unresponsive to epidural bupivacaine/morphine*, Anesthesiol, 1994 ; 80 : 303-309
17. Delvecchio L, Bettinello S et al, *Comparing the efficacy and safety of continuous epidural analgesia in abdominal and urological surgery between two opioids with different kinetic properties : morphine and sufentanil*, Minerva Anestesiologica, 2008 ; 74- : 69-76

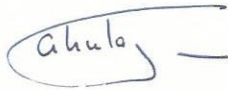
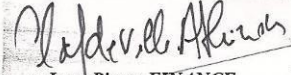
18. Derhia DJR *et al*, *Adverse events of opioid analgesic drugs*, Br J Anesth, 1987 ; 59 : 61-77
19. Dhonneur G, Cerf C *et al*, *Le sufentanil doit-il remplacer le fentanyl en réanimation ?*, MAPAR, 2000, 719-728
20. Ducrotté P, *Constipation et traitements par les opioïdes. Physiopathologie et prise en charge*, Douleurs Evaluation - Diagnostic - Traitements, 2009 ; 10 : 171-177
21. Ethuin F, Boudaoud S *et al*, *Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients*, Intensive Care Med, 2003; 29 : 1916-1920
22. Faura CC, Collins SL, *et al*, *Systematic review of factors affecting the ratio of morphine and its major metabolites*, Pain, 1998 ; 74 : 43-53
23. Faure S, *Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse*, Actualités Pharmaceutiques, 2008 ; 470 : 10-20
24. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, *Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer*, mise à jour septembre 2003
25. Gatbois E, Annequin D, *Prise en charge de la douleur chez l'enfant d'un mois à 15 ans*, Journal de pédiatrie et de puériculture, 2008 ; 21 : 20-36
26. Gebhart GF, *Some mechanistic insights into opioid tolerance*, Anesthesiol, 1990 ; 73 : 1141-1147
27. Giniès P, *Atlas de la douleur, de la douleur imagée à la prescription image*, Houdé, LEN Médical, 1999
28. Golianu B, Krane E *et al*, *Pediatric acute pain management*, Pediatric clinics of north America, 2000 ; 47(3) : 559-587
29. Greeley WJ, De Bruijn NP *et al*, *Changes in sufentanil pharmacokinetics within the neonatal period*, Anesth Analg, 1988 ; 67 : 86-90
30. Groenendaal D, Freijer J *et al*, *Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the EEG effects of opioids : the role of complex biophase distribution kinetics*, Eur J Pharm Sci, 2008 ; 34 : 149-163
31. Guay J, Gaudreault P *et al*, *Pharmacokinetics of sufentanil in normal children*, Can J Anaesth, 1992 ; 39 (1) : 14-20
32. Guirimand F, Le Bars D, *Physiologie de la nociception*, Ann Fr Anesth Reanim, 1996 ; 15 : 1048-1079
33. Guitton J, Buronfosse T *et al*, *Possible involvement of multiple cytochrome P450S in fentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil*, Biochem Pharmacol, 1997 ; 53 : 1613-1619
34. Hashiguchi Y, Molina PE, *et al*, *Modulation of metabolic effects of morphine-6-glucuronide by morphine-3-glucuronide*, Brain Res Bull, 1995 ; 38(4) : 325-329
35. Helmers JH, Noorduyn H *et al*, *Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation*, Can J Anaesth, 1989 ; 36 (5) : 494-497
36. Jacq-Aigrain E, *Pharmacogénétique en pédiatrie*, Arch Pediatr 2001 ; 8 Suppl 2 : 342-344
37. Kaiser JM, Husson MC *et al*, *Evaluation de la douleur chez l'enfant, Traitements de la douleur 2ème édition*, Revue d'information sur le médicament, Dossier du CNHIM, 2000, XXI, 5-6, 62-66
38. Knotkova H, Perry G, *et al*, *Opioid rotation : The science and the limitations of equianalgesic dose table*, J Pain Symptom Manage, 2009 ; 38 (3) : 426-439

39. Le Bars D, Willer JC, *Physiologie de la douleur*, Encyclopédie Médico-Chirurgicale (2004) ; 36-020-A-10
40. Launay-Vacher V, Karie S, et al, *Treatment of pain in patients with renal insufficiency : the world health organization three-step ladder adapted*, J Pain, 2005 ; 6(3) : 137-148
41. Lebel A, *Cancer pain and palliative care in children*, Techniques in regional anesthesia and pain management, 2005, 9 : 145-151
42. Loichot C, Grima M, *Médicaments chez l'enfant*, Faculté de Médecine de Strasbourg, module pharmacologie générale, chapitre 12, 2005. Site internet à consulter : www-ulpmed.u-strasbg.fr
43. Lungmann G, Gordh T et al, *Pain in paediatric oncology : interviews with children, adolescents and their parents*, Acta Paediatr, 1999 ; 88 : 623-630
44. Lungmann G, Gordh T et al, *Pain variations during cancer treatment in children : a descriptive study*, Pediatr Hematol Oncol 2000, 17:211-21
45. Mann C, Giniès P, *PCA et douleur du cancer*, Douleurs et Analgésie, 2007 ; 1 : 12-15
46. Marec-Bérard P, Delafosse C et al, *Douleurs et tumeurs osseuses malignes de l'enfant et de l'adolescent*, Arch Ped, 2005 ; 12 : 191-198
47. Maurette P, *Morphiniques : Pharmacologies comparées*, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Bordeaux
48. Mazoit JX, *Prise en charge de la douleur post-opératoire chez le malade porteur d'une insuffisance hépatique ou d'une insuffisance rénale*, Evaluation et traitement de la douleur, éditions scientifiques et médicales Elsevier et SFAR, 2000 ; 51-63
49. McNicol E, Horowicz-Mehler N et al, *Management of Opioid side effects in cancer related and chronic non cancer pain : a systematic review*, J Pain, 2003 ; 4 (5) : 231-256
50. McQuay H, *Dose optimisation in pain control*, International Congress Series 1220, 2001 : 99-115
51. Mercadante S, Arcuri E, *Opioids and renal function*, J Pain, 2004 ; 5(1) : 2-19
52. Meumot Y, *Pharmacologie des antalgiques chez l'enfant*, Diplôme Universitaire Anesthésie pédiatrique février 2009
53. Miser AW, Dothage JA et al, *The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population*, Pain, 1987 ; 29 : 73-83
54. Moore RA, Yang SS et al, *Hemodynamic and Anesthetic effects of sufentanil as the sole anesthetic for pediatric cardiovascular surgery*, Anesthesiol, 1985 ; 62 : 725-731
55. Murphy EJ, *Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease*, Anaesth Intensive Care, 2005 ; 33 (3) : 311-322
56. Orbach D, Azib S, *Prise en charge des effets secondaires des morphiniques en pédiatrie : Revue de la littérature et propositions pratiques*, Douleurs, 2006 ; 7 (HS2) : 2S135
57. Orbach D, Schmitt C et al, *Les douleurs liées au cancer chez l'enfant*, Douleurs, 2007 ; 8 (2) : 81- 89
58. Paix A, Coleman A et al, *Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion for morphine intolerance in cancer pain management*, Pain, 1995 ; 63 : 263-269
59. Payen JF, *Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur*, Faculté de Médecine de Grenoble, 2002. Site internet à consulter : www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/
60. Pichard-Léandri E, Poulain P et al, *Stratégie du traitement de la douleur cancéreuse chez l'enfant*, Rev Méd Interne, 1995 ; 16 : 708-716

61. Pichard-Léandri E, *Soins palliatifs et douleurs rebelles : rotation des morphiniques, alternatives*, 8^{ème} journées UNESCO, La douleur de l'enfant, quelles réponses ?, 13 décembre 2000. Site internet à consulter : www.pediadol.org
62. Portas M, Marty JY et al, *Douleurs réfractaires de l'enfant cancéreux : place de l'analgésie péridurale*, Arch Pediatr, 1998 ; 5 : 851-860
63. Portenoy RK, Hagen NA, *Breakthrough pain : definition, prevalence and characteristics*, Pain, 1990 ; 41 : 273-281
64. Reynolds L, Rauk R et al, *Relative analgesic potency of fentanyl and sufentanil during intermediate term infusions in patients after long term opioid treatment for chronic pain*, Pain, 2004 ; 110 : 182-188
65. Ricard C, Tichit R et al, *Onco-hématologie pédiatrique : Spécificités des douleurs et de leurs traitements*, Douleurs, 2006, 7(HS2), 2S48
66. Richebé P, Rivat C et al, *Kétamine à faible doses : antihyperalgésique, non analgésique*, Ann Fr Anesth Rea, 2005 ; 24 (11-12) : 1349-1359
67. Samer C, Piguet V et al, *Polymorphisme génétique et interactions médicamenteuses : leur importance dans le traitement de la douleur*, Can J Anaesth, 2005 ; 52 (8) : 806-821
68. Sauleau P, *Physiologie de la douleur*, Service des explorations fonctionnelles de neurologie
69. Skarke C, Geisslinger G, et al, *Is morphine-3-glucuronide of therapeutic relevance?*, Pain, 2005 ; 116 : 177-180
70. Sosnowski M, Yaksh TL, *Differential cross-tolerance between intrathecal morphine and sufentanil in the rat*, Anesthesiol, 1990 ; 73 : 1065-1066
71. Tegeder I, Lötsch J et al, *Pharmacokinetics of opioids in liver disease*, Clin Pharmacokinet, 1999 ; 37 (1) : 17-40
72. Vidal 2009, *Résumé des caractéristiques du produit – Morphine*, 1471-1476
73. Vidal 2009, *Résumé des caractéristiques du produit – Sufenta[®]*, 2186-2187
74. Wood C, *Prise en charge de la douleur aiguë de l'enfant*, Médecine palliative, février 2007, 6 ; 35-45
75. Wood C, Teisseyre L et al, *Développement cognitif de l'enfant et douleur – Approche de l'enfant malade et/ou douloureux selon son développement cognitif*, Centre National de Ressources de Lutte contre la Douleur, Hôpital Robert Debré, Unité de traitement de la douleur
76. Zernikow B, Meyerhoff U et al, *Pain in pediatric oncology – children's and parents' perspectives*, Eur J Pain, 2005 ; 9 : 395-406
77. Zernikow B, Michel E et al, *Pediatric palliative care : use of opioids for the management of pain*, Paediatr Drugs, 2009, 11 (2) : 129-151

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 mars 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par TRIGORY Laetitia <u>Sujet</u> : Etude observationnelle pilote monocentrique du profil d'efficacité et de tolérance du sufentanil dans la prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'enfant et l'adolescent – Mise en place et bilan intermédiaire <u>Jury</u> : Président : M. le Professeur AULAGNER Gilles Juges : Mme le Professeur UBEAUD-SEQUIER Geneviève, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, Laboratoire Innovation thérapeutique, Pharmacien Hôpital Hautepierre – CHU Strasbourg Docteur MANSUY Ludovic, Pédiatre, Service Hématologie, Hôpital d'enfants – CHU Nancy Mme HENN-MENETRE Sophie, Pharmacien, Hôpital d'enfants – CHU Nancy	Vu, Nancy, le 15 février 2010 Le Président du Jury Le Directeur de Thèse M. AULAGNER Gilles Mme HENN-MENETRE Sophie  
Vu et approuvé, Nancy, le 01 MARS 2010 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,  Francine PAULUS 	Vu, Nancy, le 10.3.2010 Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,  Jean-Pierre FINANCE C. CARDEVILLE-ATKINSON N° d'enregistrement : 3219.

RESUME

Etude observationnelle pilote monocentrique du profil d'efficacité et de tolérance du sufentanil dans la prise en charge de la douleur cancéreuse chez l'enfant et l'adolescent – Mise en place et bilan intermédiaire

Cette étude, évaluant l'utilisation du sufentanil dans la prise en charge de la douleur cancéreuse chez les enfants et adolescents, a pour objectif de définir le profil d'efficacité et de tolérance ainsi que le rapport d'équianalgésie du sufentanil par rapport à la morphine. Le sufentanil ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication mais il est pourtant employé à l'hôpital d'enfants du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

La faisabilité de l'étude prospective et les paramètres à recueillir ont été évalués grâce aux données bibliographiques et à la réalisation d'une étude rétrospective effectuée entre janvier et septembre 2009.

L'étude prospective, mise en place en octobre 2009, est observationnelle, en ouvert, et concerne les patients âgés de 1 à 18 ans atteints d'un cancer. Le critère principal d'inclusion des patients est l'administration intraveineuse de sufentanil.

Les paramètres physiopathologiques, les traitements médicamenteux et la survenue d'effets indésirables concomitants sont recueillis afin d'évaluer leur influence sur l'administration de sufentanil.

Malgré le faible nombre de patients inclus (sept patients, études rétrospective et prospective réunies), il ressort de ces études que le sufentanil apporterait un niveau antalgique correct dans des situations où la morphine est insuffisamment puissante. De par cette faible cohorte, il n'est pas possible de conclure sur le profil d'efficacité et de tolérance du sufentanil.

L'étude prospective se poursuivra donc jusqu'à obtention d'une cohorte suffisante de patients. Par la suite et en fonction des résultats obtenus, une extension de ce projet pourrait être envisagée dans les autres centres hospitaliers.

MOTS CLES : sufentanil, pédiatrie, douleur cancéreuse, étude, efficacité, tolérance

AUTEUR : Laetitia TRIGORY