

PROGRAMME d'e-learning  
**Collège des Enseignants en Neurochirurgie**

Prise en charge Neurochirurgicale de la Douleur

Responsable de l'e-module « Douleur » :  
**Philippe RIGOARD**

Responsables scientifiques du projet :  
**Jean-Luc BARAT & Philippe RIGOARD**

**Partie A :**  
Douleur

**Partie B :**  
Neurochirurgie  
lésionnelle  
de la douleur

**Partie C :**  
Neuromodulation  
de la douleur

**Partie D:**  
« Camp de base »

**Module 16 :**  
**Thérapies Intrathécales**

D.DUPOIRON

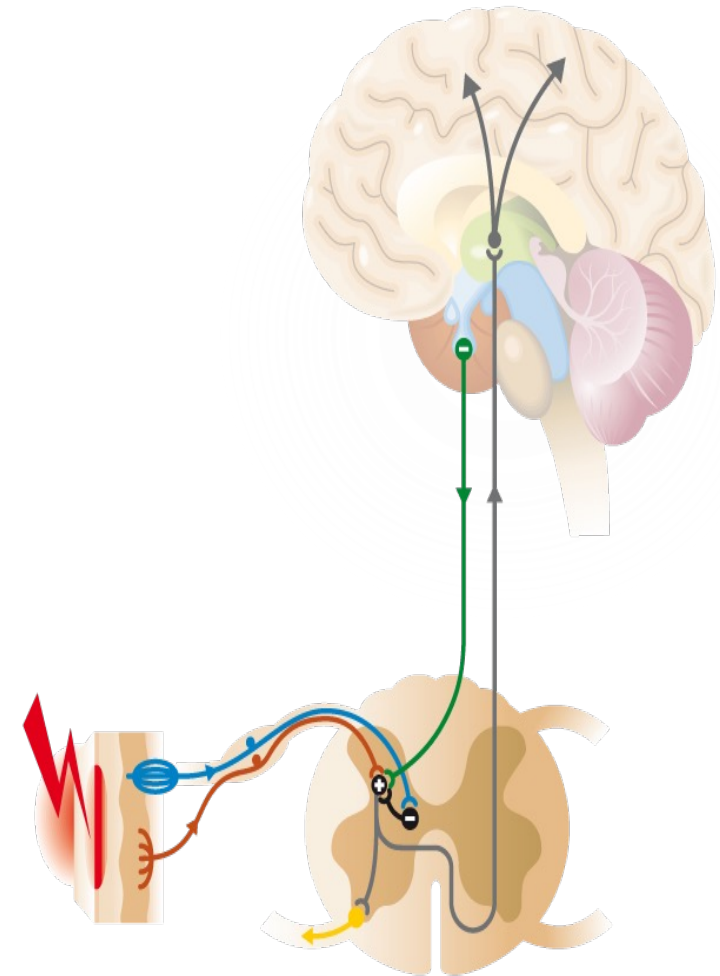


En partenariat avec:



# Principe de l'Analgésie Intrathécale

- ▶ *Distribuer les antalgiques au plus près de la moelle épinière afin de diminuer les doses administrées et les effets secondaires du traitement.*



# Bases Physiologiques : Voies de la douleur

- **Message nociceptif**

- Fibre A $\delta$  et C

- **Relais Spinal :**

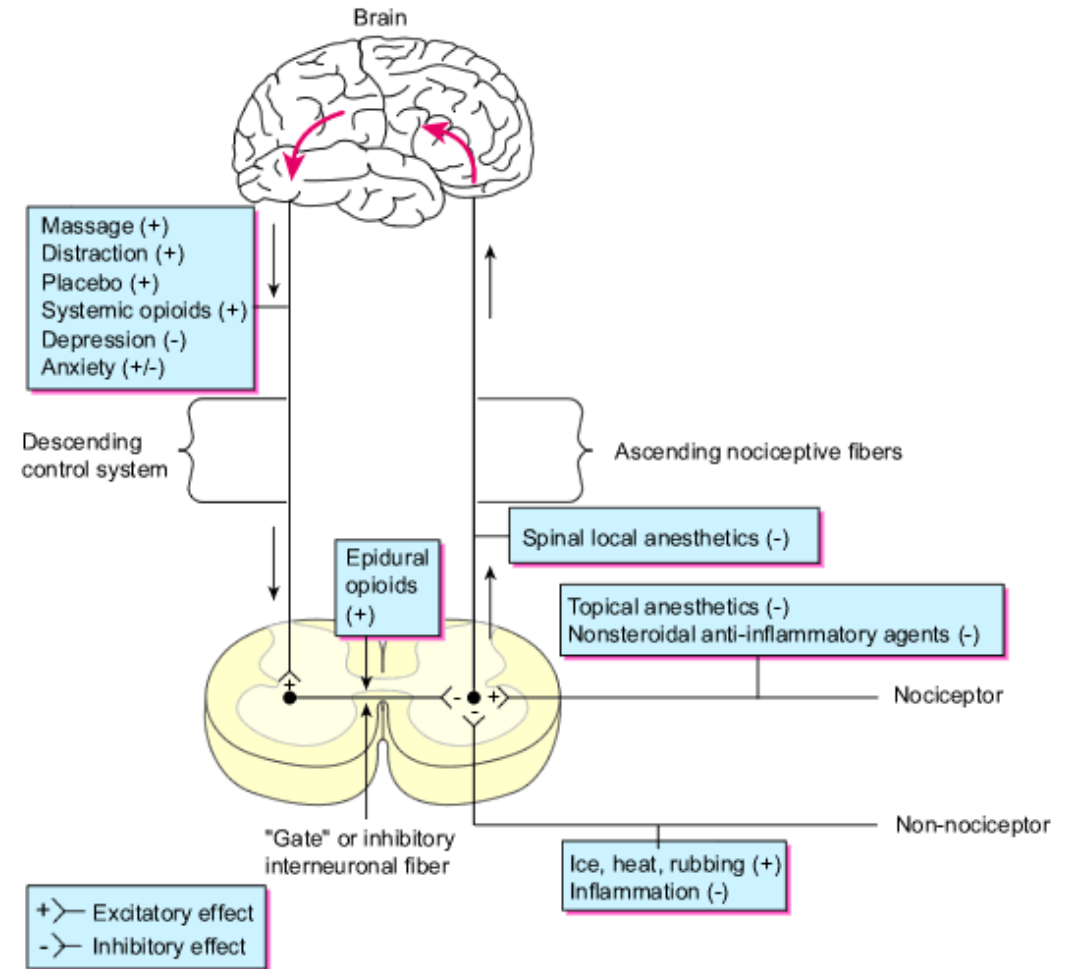
- corne postérieure de la moelle
- Inter neurones : enképhalines

- **Contrôle descendant**

- Gate Control : modulation

- **Modulation :**

- Physique (massage)
- Émotionnelle (anxiété)
- Mentale (focalisation)



# Bases Physiologiques

Théorie du Gate control

- Melzack et wall

Endorphines :  
Enképhaline

- Kosterlitz et Waterfield

1973

1983

1965

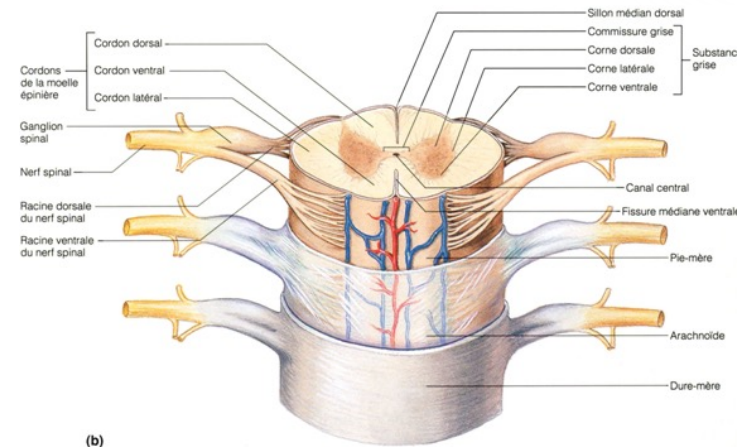
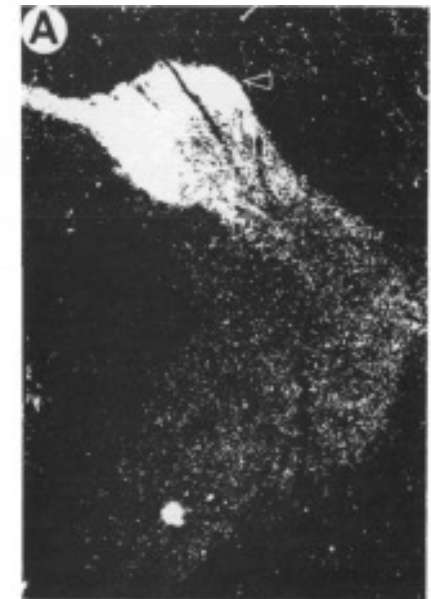
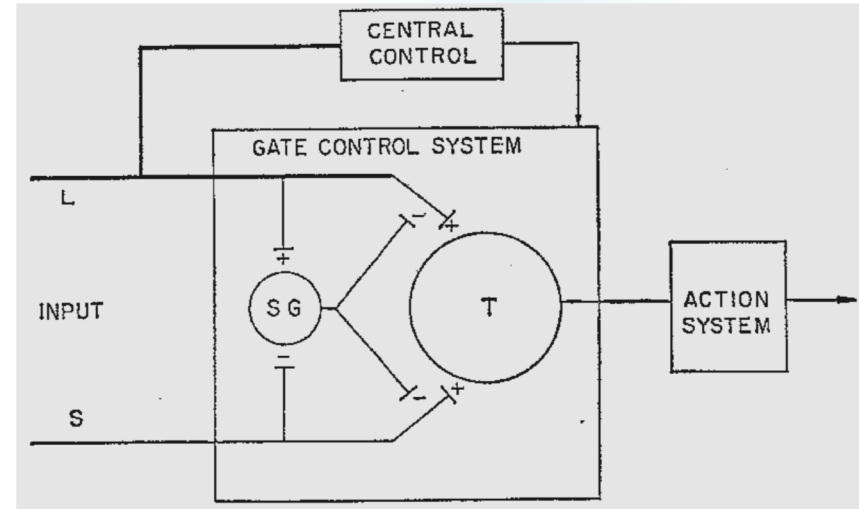
1975

Récepteurs morphiniques

- Perth et Snider

distribution médullaire des récepteurs opioïdes

- Atweh et Kuhar



Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 1965. **150**(3699): p. 971-9.  
 Pert, C.B. and S.H. Snyder, *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue*. Science, 1973. **179**(4077): p. 1011-4.  
 Kosterlitz, H.W. and A.A. Waterfield, *In vitro models in the study of structure-activity relationships of narcotic analgesics*. Annu Rev Pharmacol, 1975. **15**: p. 29-47.  
 Atweh, S.F. and M.J. Kuhar, *Distribution and physiological significance of opioid receptors in the brain*. Br Med Bull, 1983. **39**(1): p. 47-52

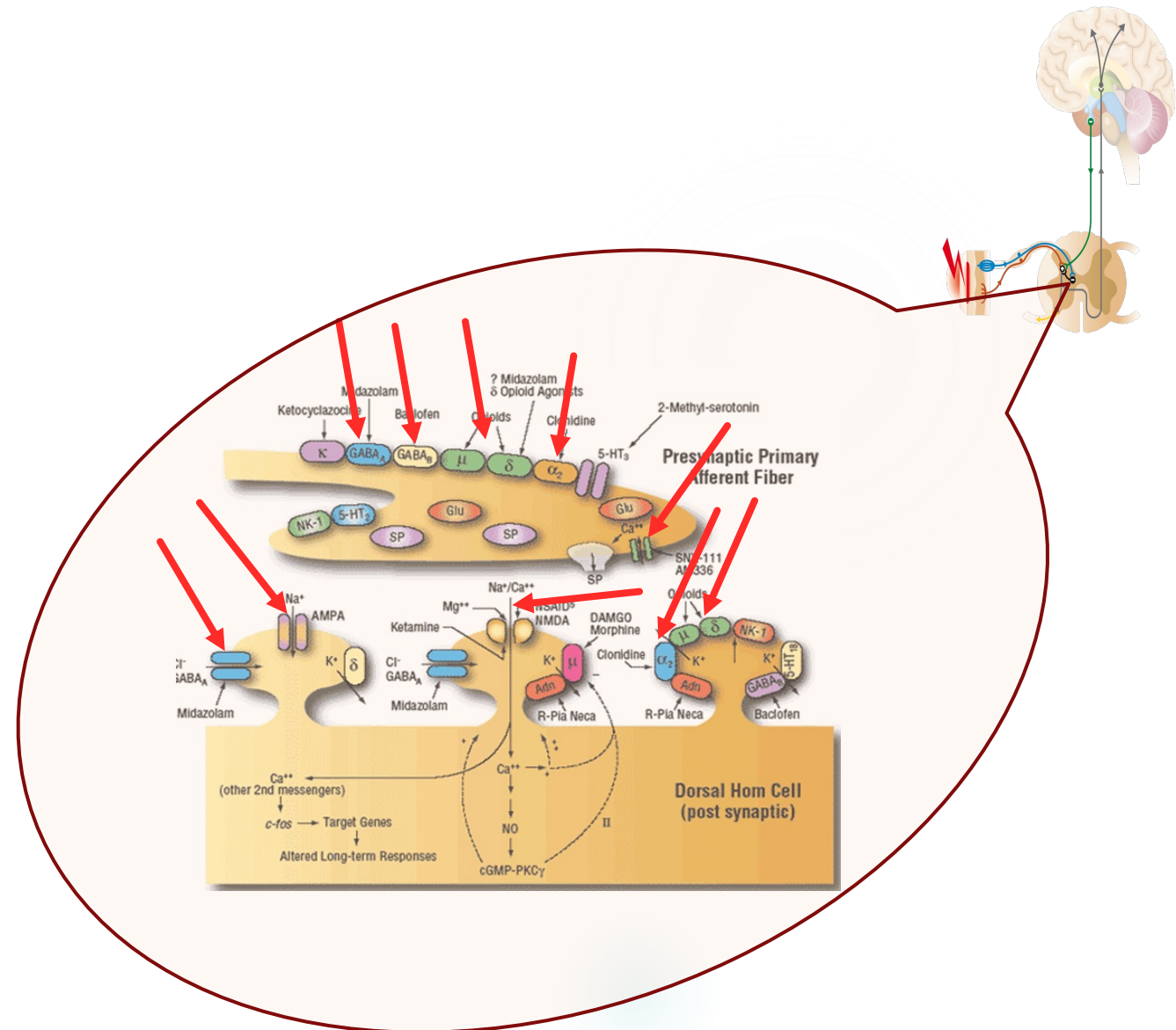
# Récepteurs médullaires

## Pré-synaptiques

- Morphiniques :  $\mu$  et  $\delta$
- $\alpha_2$  adrénergique : clonidine
- GABA a : Midazolam
- GABA b : Baclofène
- Canaux  $Ca^{++}$  : ziconotide

## Post-synaptiques

- $\alpha_2$  adrénergique : clonidine
- GABA a : Midazolam
- Morphiniques :  $\mu$  et  $\delta$
- NMDA : Kétamine
- Canaux sodiques : Anest. Locaux



# Mécanismes d'action des traitements péri médullaires

## ▶ Action directe sur les récepteurs médullaires

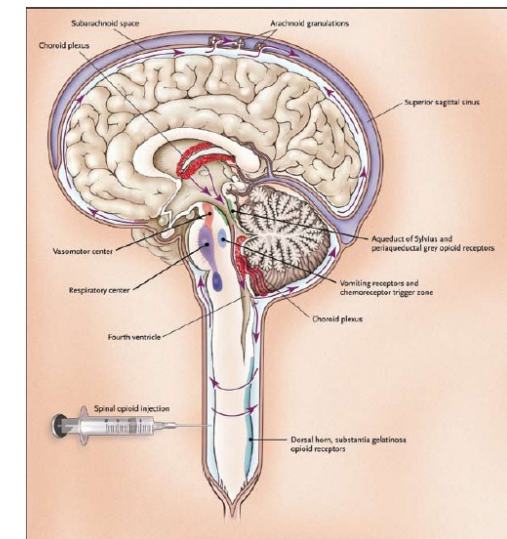
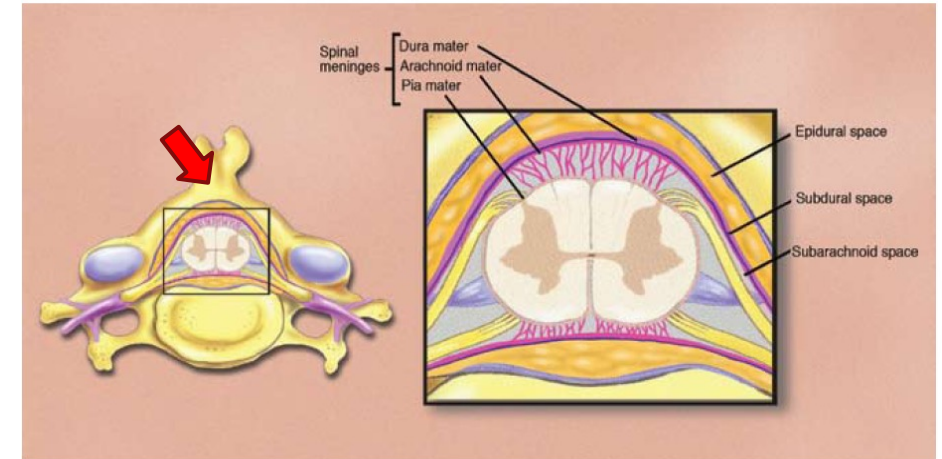
- ▶ Structures à traverser
  - ▶ +/- dure-mère
  - ▶ Arachnoïde
  - ▶ LCR
  - ▶ Pie-mère
  - ▶ Substance blanche

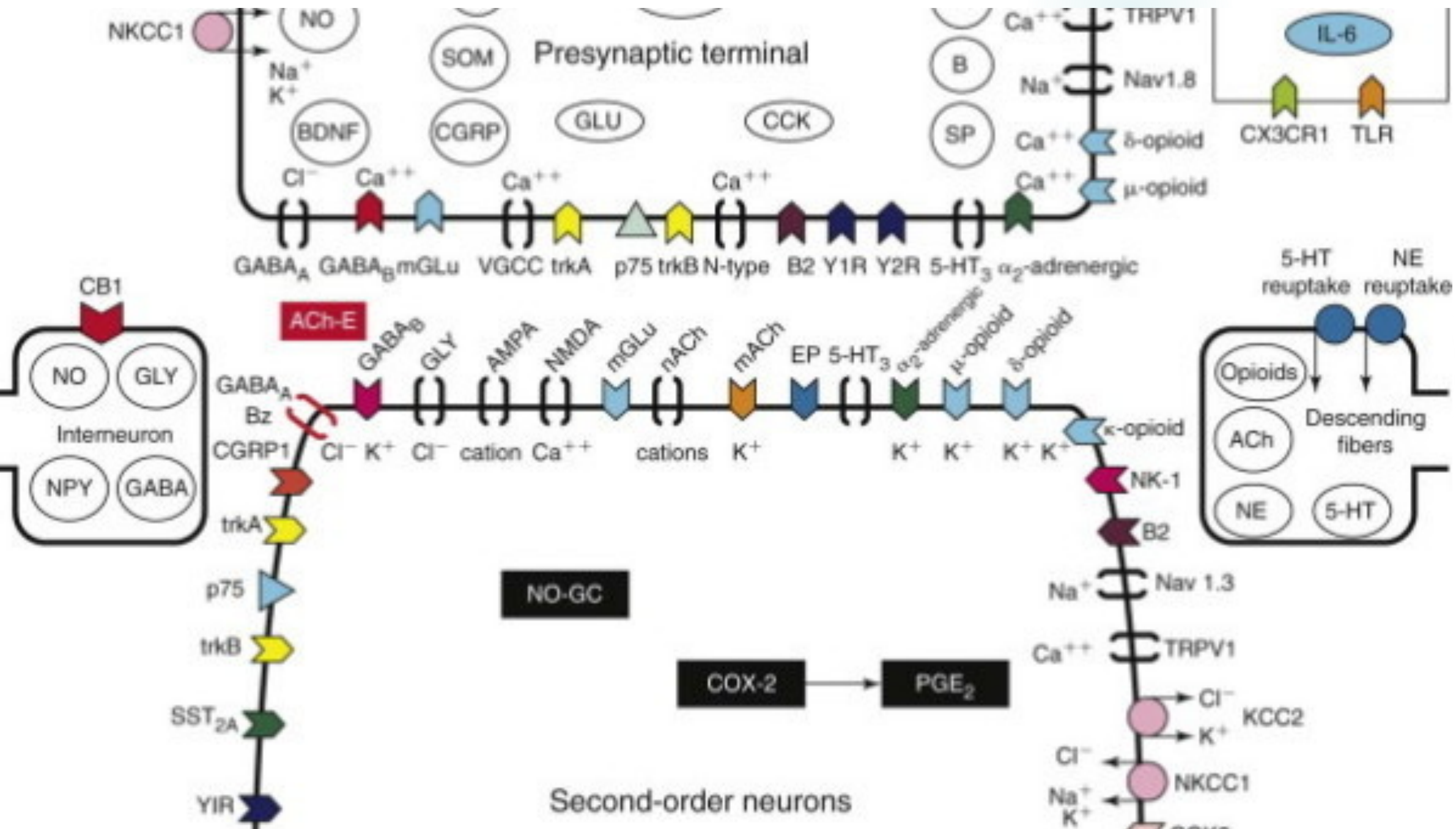
## ▶ Action générale

- ▶ Recapture par le système vasculaire
- ▶ Drogues lipophiles ++

## ▶ Diffusion Rostro – caudale

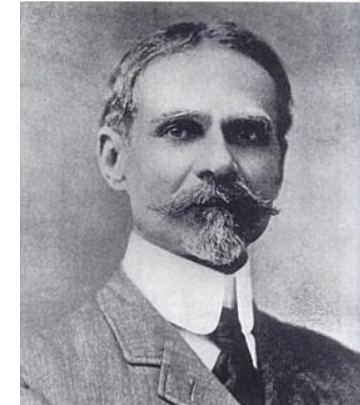
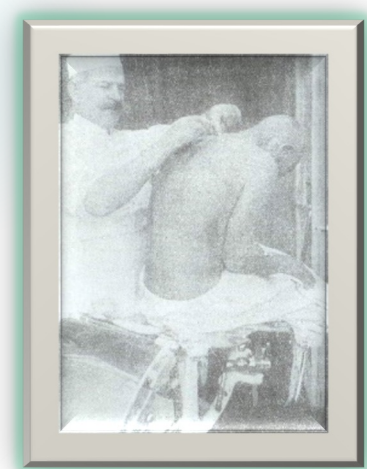
- ▶ Mouvements passifs
- ▶ Niveau d'injection
- ▶ hydrosolubilité ++





# Historique

- ▶ 1885 : Corning
  - ▶ Inject cocaïne intrathécale ou péridurale ?
- ▶ 1898 August Bier
  - ▶ 6 Patients : cocaïne
- ▶ 1976 : Yaksh et Rudy
  - ▶ Premier essai animal
- ▶ 1979 : Wang
  - ▶ Premier essai clinique humain
  - ▶ 8 patients / Cathéter externe
- ▶ 1981: Onofrio et Yaksh - Mayo Clinic
  - ▶ Infusaid 400
- ▶ 1991 : validation FDA des pompes *Synchromed*
- ▶ 2009 : Remboursement en France





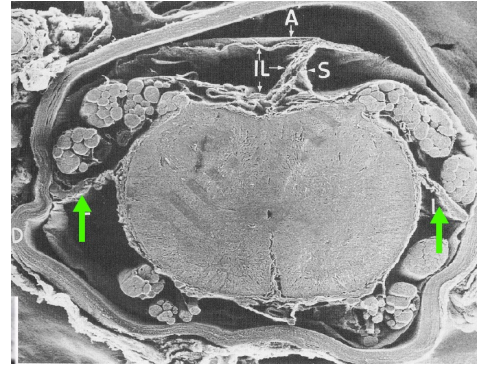
# Circulation du LCR

Review

## Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid

Marin Bulat\*, Marijan Klarica

University of Zagreb School of Medicine, Department of Pharmacology and Croatian Institute for Brain Research, 10 000 Zagreb, Croatia



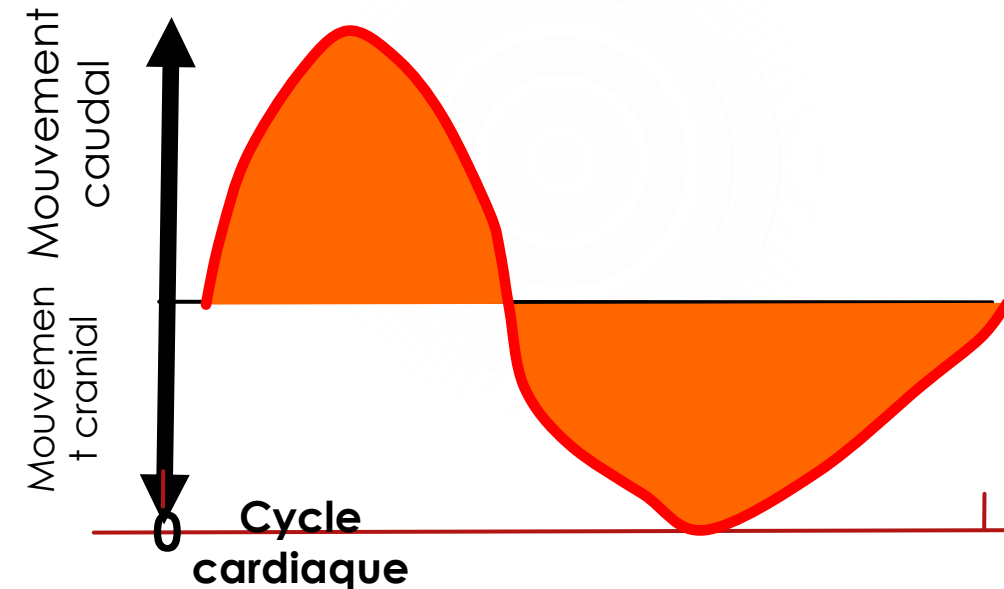
- Circulation pulsatile
  - Rôle de la fréquence cardiaque
  - Rôle des mouvements respiratoires
- Diffusion différente suivant les métamères

According to the traditional hypothesis, the cerebrospinal fluid (CSF) is secreted inside the brain ventricles and flows unidirectionally along subarachnoid spaces to be absorbed into venous sinuses across arachnoid villi and/or via paraneural sheaths of nerves into lymphatics. However, according to recent investigations, it appears that interstitial fluid (ISF) and CSF are formed by water filtration across the walls of arterial capillaries in the central nervous system (CNS), while plasma osmolytes are sieved (retained) so that capillary osmotic counterpressure is generated, which is instrumental in ISF/CSF water absorption into venous capillaries and postcapillary venules. This hypothesis is supported by experiments showing that water, which constitutes 99% of CSF and ISF bulk, does not flow along CSF spaces since it is rapidly absorbed into adjacent CNS microvessels, while distribution of other substances along CSF spaces depends on the rate of their removal into microvessels: faster removal means more limited distribution. Furthermore, the acute occlusion of aqueduct of Sylvius does not change CSF pressure in isolated ventricles, suggesting that the formation and the absorption of CSF are in balance. Multidirectional distribution of substances inside CSF, as well as between CSF and ISF, is caused by to-and-fro pulsations of these fluids and their mixing. Absorption of CSF into venous sinuses and/or lymphatics under the physiological pressure should be of minor importance due to their minute surface area in comparison to the huge absorptive surface area of microvessels.

# Principes :

## Pharmacocinétique du LCR

- La circulation du LCR est **passive**
- les mouvements du LCR sont **pulsatiles**
  - Générés par la pression et de la fréquence cardiaque
  - Egalement par les mouvements respiratoires
  - La Diffusion est différente suivant les métamères
- La diffusion des traitements est lente
- La diffusion varie en fonction
  - Du Volume de l'injectat
  - Du Débit de la pompe
  - Du Niveau d'injection
  - Du poids moléculaire



# Etude de la Distribution intrathécale des Antalgiques

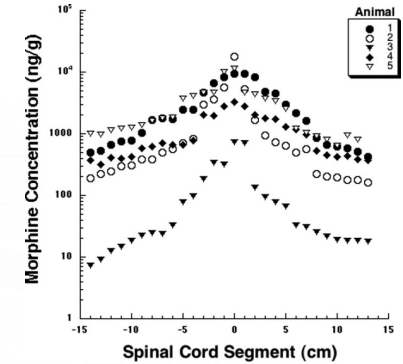
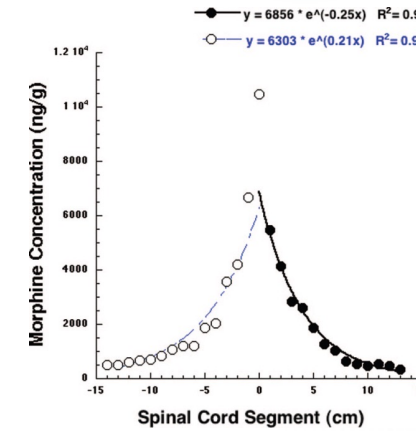
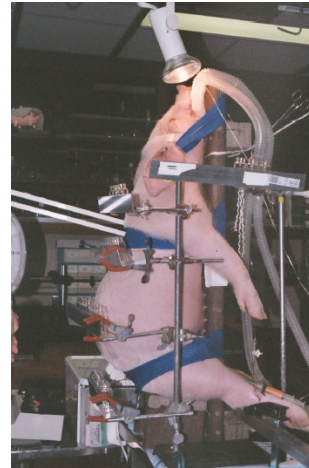
▶ Limitée autour de l'extrémité du Cathéter

▶ Morphiniques (10) :

- ▶ 5 Cochons pendant 14 Jours /Dosage médullaire
- ▶ Distribution limitée à quelques cms

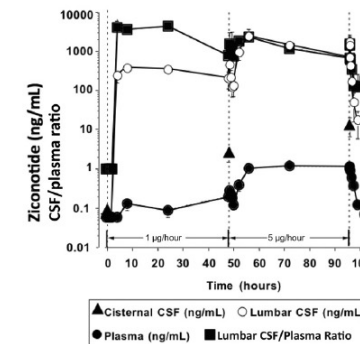
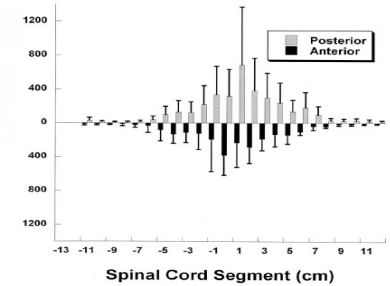
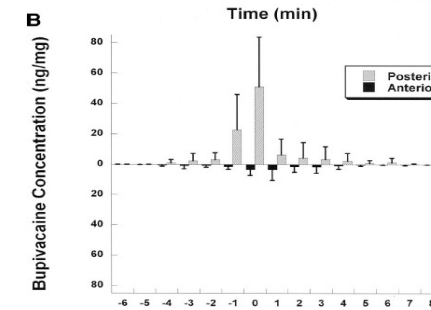
▶ Les anesthésiques locaux (11) :

- ▶ Vitesse d'injection
  - ▶ Diffusion antérieure pour les vitesses élevées
  - ▶ Diffusion Limitée à 5- 6 cm autour de l'extrémité du cathéter
- ▶ Varie en fonction
  - ▶ Type de produit :Liposolubilité / Baricité /PM
  - ▶ Facteurs Individuels : Sexe /Age et Position



▶ Ziconotide (12) :

- ▶ Injection bolus lombaire
  - Concentration cisternale < 1% concentration Lombaire

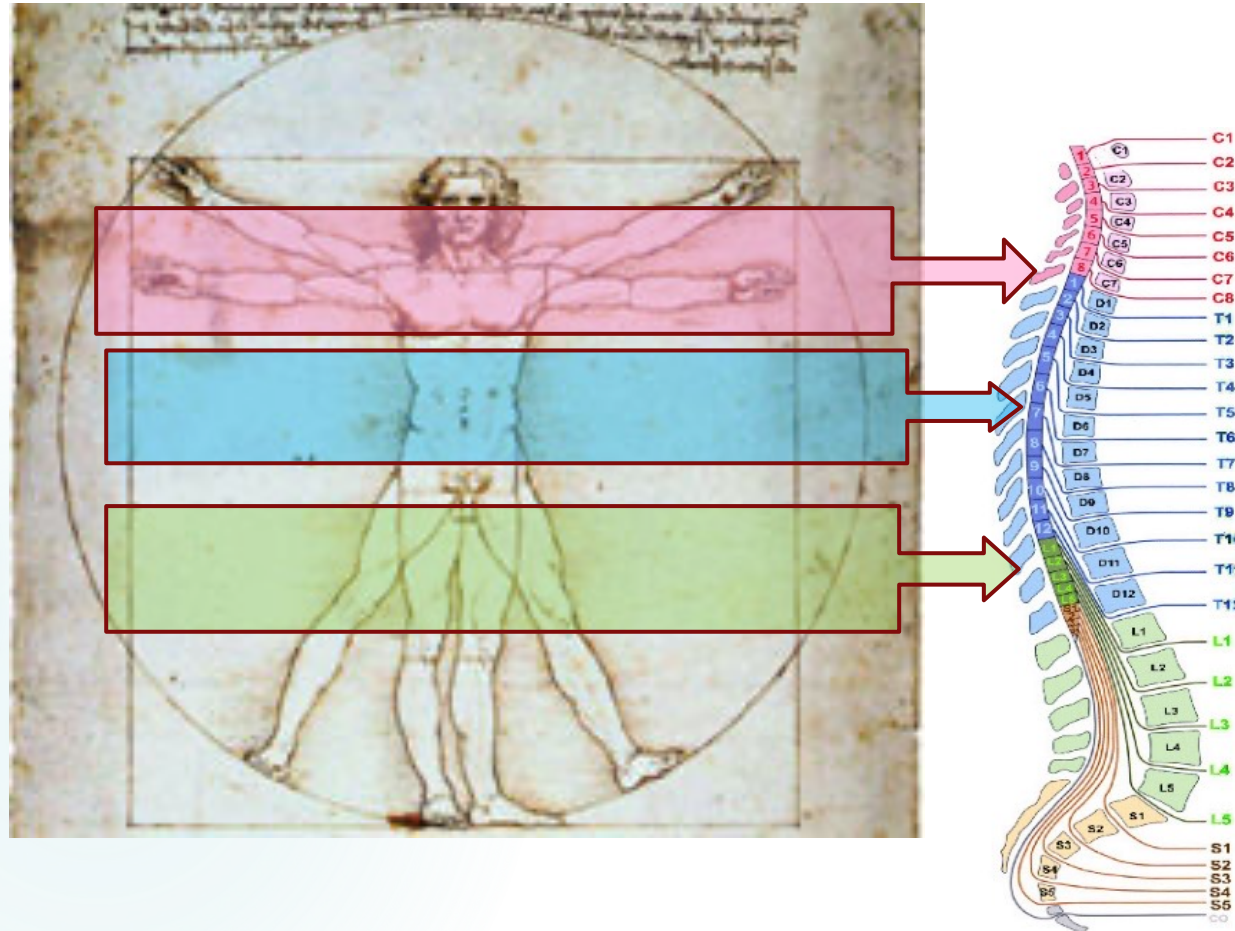


**Table 4.** Ratio of Lumbar : Cisternal : Plasma Ziconotide Concentrations Measured Concurrently at 48 Hours After Intrathecal Infusion of 1- and 5-µg Ziconotide.

	Lumbar Mean ± SEM	Cisternal Mean ± SEM	Plasma Mean ± SEM
Post 1 µg/hour	1 ± 0	0.0171 ± 0.0114	0.0007 ± 0.0004
Post 5 µg/hour	1 ± 0	0.0153 ± 0.0082	0.0026 ± 0.0021

SEM, standard error of the mean.

# Conséquences sur le Positionnement du cathéter



Cathéter postérieur est au niveau adéquat

# Traitements intrathécaux : opioïdes

## Morphine <sup>(13)</sup>

- ▶ Biodisponibilité adaptée
- ▶ Longue durée d'action
- ▶ Recapture faible
- ▶ Grande expérience clinique
- ▶ Solutions adaptées : 20 – 40 - 50mg/ml
- ▶ Pas d'adjuvants
- ▶ Stabilité 90 jours dans les pompes
- ▶ 1<sup>ere</sup> Molécule dans les consensus

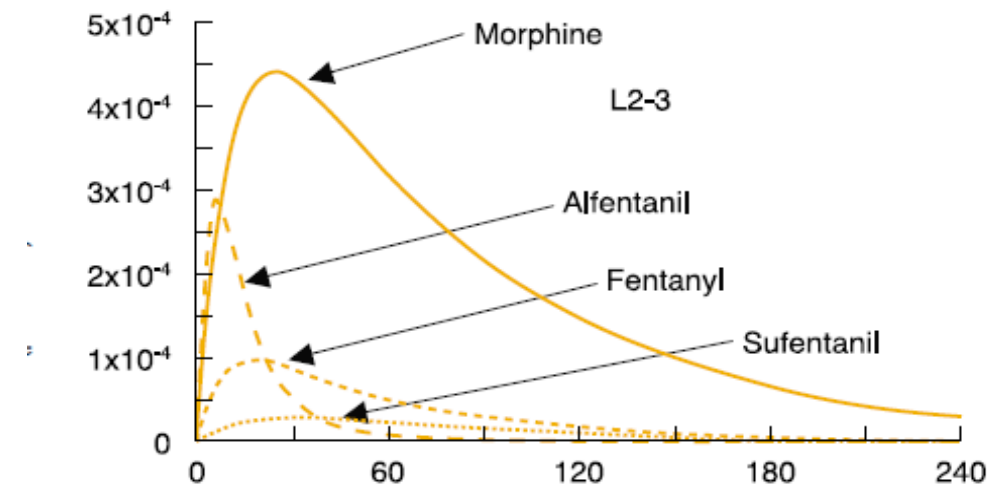
## Hydromorphone

- ▶ Non disponible en France

## Fentanyl-sufentanil

- ▶ Molécules très lipophiles
- ▶ Drogue de 2<sup>ème</sup> intention intrathécal
- ▶ Rapport activité IV – Intrathécal 1/10 à 1/20
- ▶ Jamais utilisées seules
- ▶ Taux de recapture important par la circulation générale

		lipophilie	délag action	durée action
morphine	lente	1	30-60 mn	*12-24 h
hydromorphone	Intermédiaire	1,4	20-30 mn	*6-12 h
fentanyl	Rapide	580	5- 15 mn	*2-4 h
sufentanyl	Rapide	1270	5- 15 mn	*2-4 h



# Traitements intrathécaux : Les anesthésiques locaux

- ▶ **Mode d'action : Blocage des canaux sodiques** (14)
  - ▶ Agissent sur les douleurs nociceptives et neuropathiques
  - ▶ Ont une action synergique avec les morphiniques
  - ▶ Ont un début d'action Rapide : 3mn
  - ▶ Sont stables dans les préparations : >40 jours

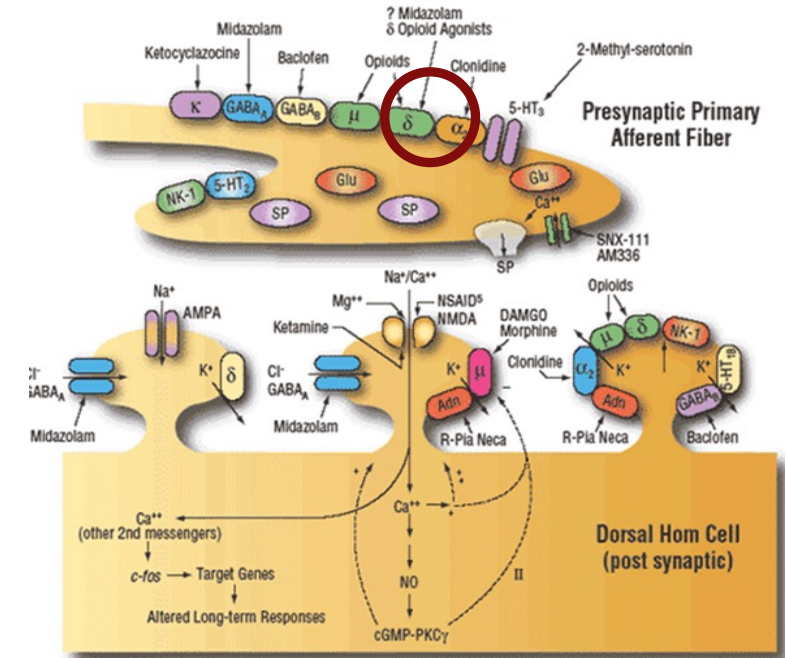
## ▶ Molécules :

### ▶ Bupivacaïne

- ▶ Puissance élevée
- ▶ Drogue de référence internationale
- ▶ Doses Intrathécal : 3 – 30mg/24 h
- ▶ Non disponible en France aux concentrations utiles

### ▶ Ropivacaïne :

- ▶ Un peu moins puissante , Moins cardiotoxique
- ▶ plus hydrophile
- ▶ Pas d'études à long terme
- ▶ Intrathécal : 5 -40 mg/j



**Table I.** Chemical and physical properties of the three considered long-acting local anaesthetics.

	Bupivacaïne	Ropivacaïne	Levobupivacaïne
Molecular weight	288	274	288
pK <sub>a</sub>	8.1	8.1	8.1
Liposolubility	30	2.8	30
Partition coefficient	28	9	28
Protein binding (%)	95	94	95

# Problème de la concentration des Anesthésiques Locaux

Ropivacaïne : 10mg/ml

Bupivacaïne : 40mg/ml

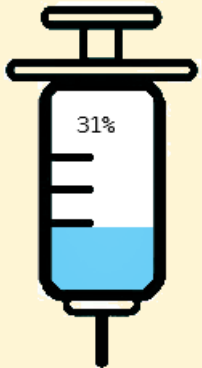
Produit	Dose /j
Morphine 50mg/ml	8 mg/j
Naropeine 10mg/ml	18 mg/j
Prialt 100µg/ml	0,5 µg/j

Durée min  jour



Produit	Dose /j
Bupivacaïne 40mg/ml	18 mg/j
Morphine 50mg/ml	8 mg/j
Prialt 100µg/ml	0,5 µg/j

Durée min  jour



Intervalle de remplissage multiplié par 2 avec la bupivacaïne concentrée !



Qui sommes-nous ?

Actualités

Disponibilité des produits de santé

Vos démarches

Documents de référence

Informations de sécurité

Dossiers thématiques

Espace presse

Contactez-nous



< Retour

BUPIVACAINE SYNTHETICA 4%, SOLUTION À DILUER INJECTABLE

## BUPIVACAINE SYNTHETICA 4%, solution à diluer injectable

PUBLIÉ LE 24/12/2021 - MISE À JOUR LE 11/01/2022



### Spécialité(s) pharmaceutique(s)

BUPIVACAINE SYNTHETICA 4%, solution à diluer injectable

### Substance active

Bupivacaïne

### Laboratoire

Sintetica

### Critères d'octroi

- > Patients présentant des douleurs non contrôlées par les autres antalgiques ou anesthésiques locaux disponibles par voie intrathécale
- > dans certaines situations palliatives très avancées

### Autres informations

- > La voie intrathécale n'est pas recommandée dans le RCP. Son utilisation seule ou en association est recommandée par « [The Polyanalgesic Consensus Conference \(PACC\): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines \(2016\)](#) »
- > [Consulter le RCP suisse](#)
- > Médicament réservé à l'usage hospitalier
- > Prescription réservée aux médecins en soins palliatifs ou spécialisés dans la prise en charge de la douleur



# Traitements intrathécaux : le ziconotide

## ▶ molécule (15)

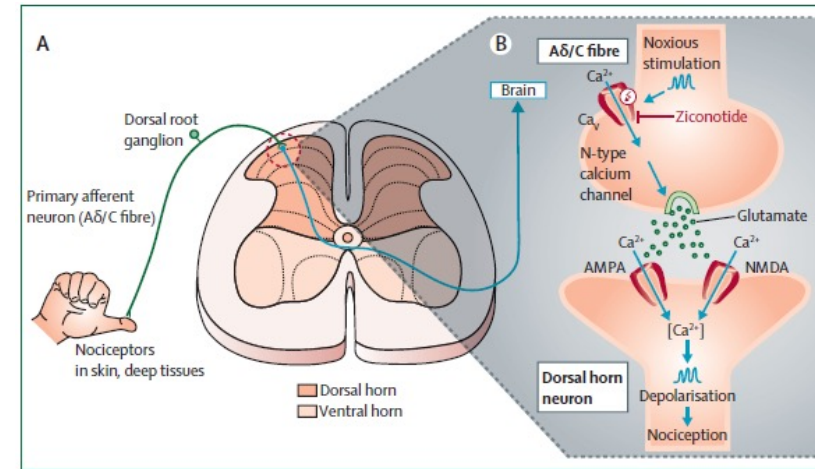
- ▶ Petit peptide de 25 acides aminés (a.a.), Poids Moléculaire : 2639 d
- ▶ Molécule très hydrosoluble
- ▶ ½ vie dans le LCR\* est 4,5 h et 1,4 h dans le Plasma\*\*.
- ▶ Éliminé par des peptidases ubiquitaires.

## ▶ Mode d'action

- ▶ Blocage des canaux calciques voltages dépendants
- ▶ Diminution de la sécrétion de glutamate

## ▶ Efficacité

- ▶ Prouvée par 3 essais randomisés (16-17-18)
- ▶ Extrêmement puissante : 1 à 21µg/ jour
- ▶ Pas de tachyphylaxie décrite
- ▶ Taux élevé d'effets indésirables
- ▶ Prévention
  - ▶ dose initiale faible et titration lente
  - ▶ Association synergique avec morphine



	N	Dose Moyenne Ziconotide	% E.I.	E.I. Modérés	E.I. Graves	Arrêts Traitement
Staats (2004)	72/40	?	97%	70%	30%	17%
Rauck (2006)	112/108	6,12	92%	83%	11,6%	5,4%
Wallace (2006)	169/86	?	94%	94%	23%	14%

# Associations et Hiérarchie des traitements

► Pourquoi des Associations ?

- Agir sur différents modulateurs du signal
- diminuer les doses et les effets secondaires

► Associations synergiques

- Morphine - ziconotide (19)
- Morphine - Anesthésiques Locaux

► Choix des traitements

- Fonction douleurs et de la pathologie
- Guide des PACC : Poly Analgesic Consensus Conférence (20)
- Associations sont validées en 1<sup>ere</sup> Ligne en cancérologie

**Table 14.** Cancer or Other Terminal Condition-Related Pain With Diffuse Nociceptive or Neuropathic Pain.

Line 1A	Ziconotide			Morphine	
Line 1B	Hydromorphone			Morphine or hydromorphone + bupivacaine	
Line 2	Hydromorphone or morphine + clonidine			Morphine or hydromorphone + ziconotide	
Line 3	Hydromorphone or morphine or fentanyl + bupivacaine + clonidine	Ziconotide + bupivacaine		Ziconotide + clonidine	Hydromorphone or morphine or fentanyl + bupivacaine + ziconotide
Line 4	Sufentanil + ziconotide	Baclofen	Sufentanil + bupivacaine	Sufentanil + clonidine	Bupivacaine + clonidine + ziconotide
Line 5	Sufentanil + bupivacaine + clonidine		Sufentanil + bupivacaine + ziconotide		Sufentanil + clonidine + ziconotide
Line 6	Opioid* + bupivacaine + clonidine + adjuvants <sup>†</sup>				

\*Opioid (all known intrathecal opioids).  
<sup>†</sup>Adjuvants include midazolam, ketamine, octreotide.

**Table 16.** Noncancer-Related Pain With Localized Nociceptive or Neuropathic Pain.

Line 1A	Ziconotide			Morphine	
Line 1B	Fentanyl			Fentanyl + bupivacaine	
Line 2	Fentanyl + clonidine		Hydromorphone or morphine + bupivacaine	Fentanyl + bupivacaine + clonidine	Bupivacaine
Line 3	Fentanyl + ziconotide + bupivacaine		Morphine or hydromorphone + clonidine	Ziconotide + clonidine or bupivacaine or both	Bupivacaine + clonidine
Line 4	Sufentanil + bupivacaine or clonidine	Baclofen		Bupivacaine + clonidine + ziconotide	
Line 5	Sufentanil + bupivacaine + clonidine			Sufentanil + ziconotide	

# Evaluation

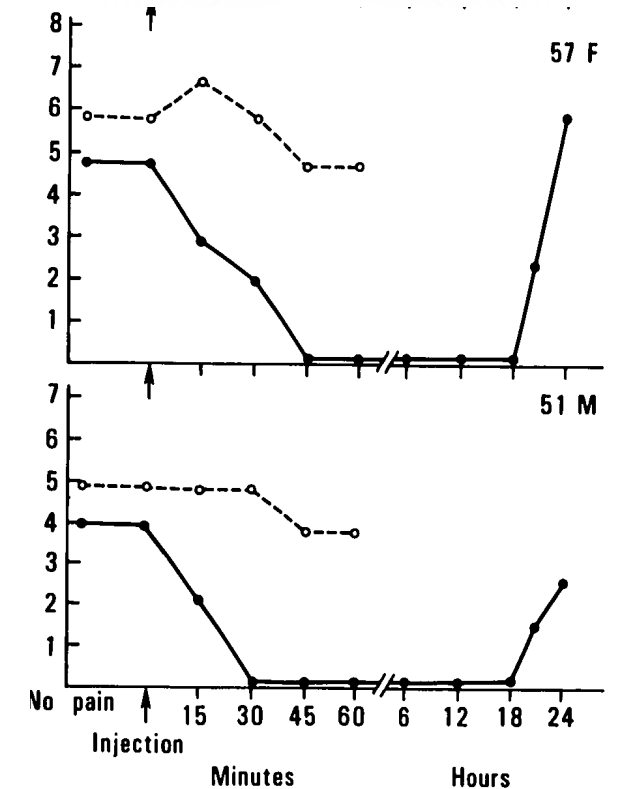
Anesthesiology  
50:149-151, 1979

## Pain Relief by Intrathecally Applied Morphine in Man

JOSEF K. WANG, M.D.,\* LEE A. NAUSS, M.D.,\* JUERGEN E. THOMAS, M.D.†

TABLE 1. Clinical Results with Intrathecally Applied Morphine

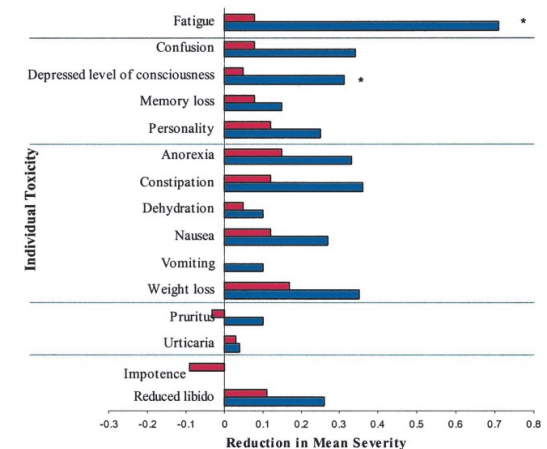
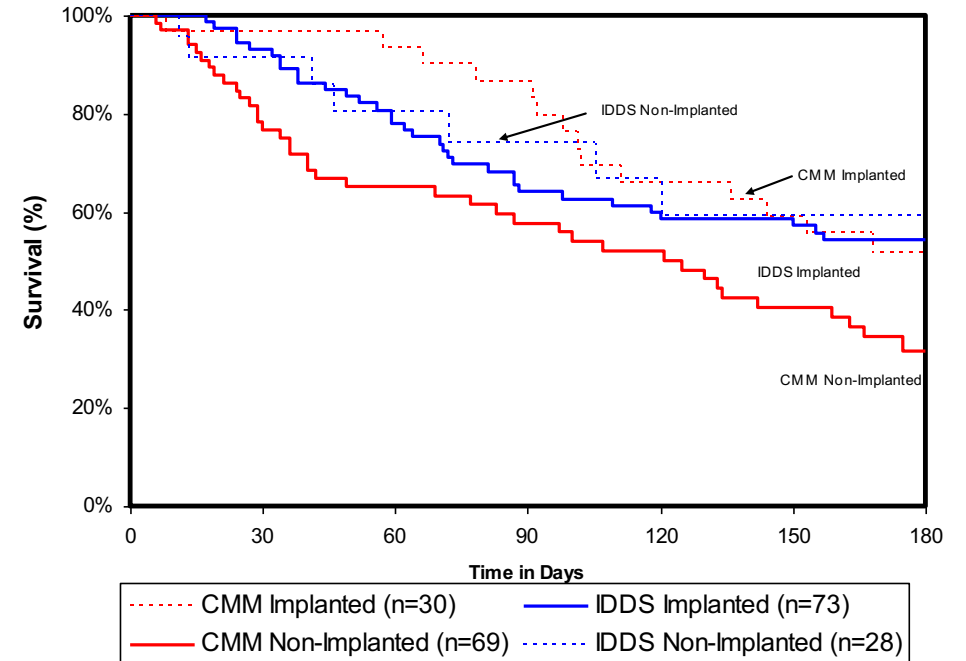
	Age (Years), Sex	Number of Injections	Agent and Dose (mg)	Pain	
				Mean Change in Intensity (Scale of 0 to 10)	Mean Duration of Relief (Hours)
Patient 1	56, M	3	Morphine (0.5)	7, 1	18
				Saline solution	6, 1
Patient 2	60, M	2	Morphine (0.5)	7, 1	12
			Saline solution	8, 8	No relief
Patient 3	57, F	2	Morphine (0.5)	5, 0	22
			Saline solution	6, 5	No relief
Patient 4	68, M	2	Morphine (1.0)	5, 0	20
			Saline solution	5, 4	No relief
Patient 5	66, M	2	Morphine (0.5)	5, 1	14
			Saline solution	6, 7	No relief
Patient 6	71, M	2	Morphine (0.5)	3, 1	10
			Saline solution	3, 1	8
Patient 7	51, M	3	Morphine (1.0)	4, 0	24
			Saline solution	5, 4	No relief
Patient 8	62, M	1	Morphine (0.5)	4, 0	21
			Saline solution	5, 5	No relief



# Evaluations Analgesie Intrathécale

## ▶ Etude Multicentrique : T.J Smith, Randomisée : 202 patients

- ▶ Dose équivalent morphine : 250 mg/J
- ▶ Diminution douleur :
  - ▶ VAS : 7,8 avant IDDS
  - ▶ VAS : 3,19 après IDDS **p<0,001**
- ▶ Amélioration non significative de la survie
  - ▶ Non Implantés : 101 Jrs
  - ▶ Implantés : 167 Jrs ns
- ▶ Diminution des effets secondaires



# Evaluation Analgesie Intrathécale

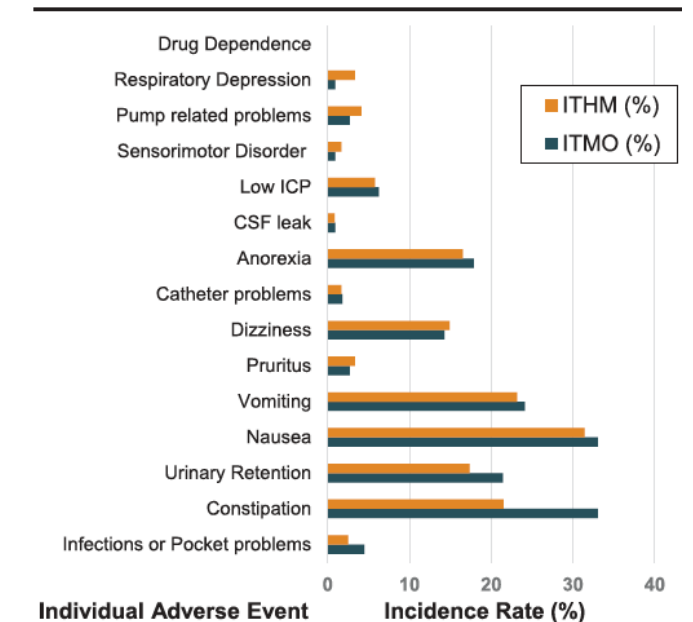
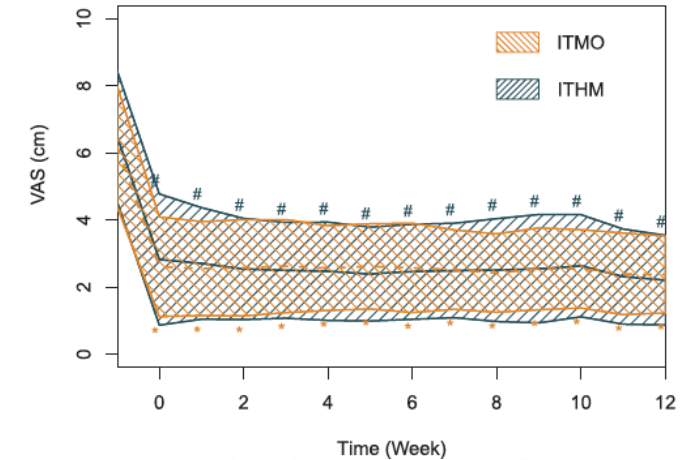
PAIN

Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain: a multicenter, randomized, single-blind, controlled noninferiority trial

Ke Ma<sup>a</sup>, Yi Jin<sup>b</sup>, Lin Wang<sup>c</sup>, Zhi-Ying Feng<sup>d</sup>, Tao Song<sup>e</sup>, Xiao-Qiu Yang<sup>f</sup>, Fu-Qiang Chen<sup>g</sup>, Bao-Lin Duan<sup>h</sup>, You-Qing Huang<sup>i</sup>, Guang-Lun Xie<sup>j</sup>, Hong-Guang Bao<sup>k</sup>, Kun Wang<sup>l</sup>, Jiang-Tao Xu<sup>m</sup>, Yan Lu<sup>n</sup>, Yan-Qing Liu<sup>o\*</sup>

21

- ▶ Nouvelle étude randomisée par MA Ke : 2021
  - ▶ N= 233
- ▶ IT Hydromorphone versus Morphine
- ▶ Résultats
  - ▶ > 50% de diminution de la douleur
  - ▶ pour 70% dans chaque groupe
- ▶ Diminution significative des AEs



# Evaluations Publications récentes

	Type	cancer	N	EMO (mg/d)	Device	IT treatment	Evaluation before Implantation	Evaluation D1	D30	D90	Overall survival
<b>Sayed(14)</b>	retrospective	All	160		internal	morphine- bupivacaine	median =7.1		4,25	4,75	65 Days
<b>Zheng(15)</b>	prospective	All	53	452.9	external	morphine - ropivacaine	median=8,5		3	4	6,9 months
<b>Mastenbroek (16)</b>	retrospective	All	9	358	external	Bupivacaine- morphine- clonidine	mean 8,2	2,4			77 days
<b>Carvajal(17)</b>	follow up	Pancreatic	93	360	internal and external	morphine - ropivacaine - ziconotide/clonidine	median = 8		2	3	82 days

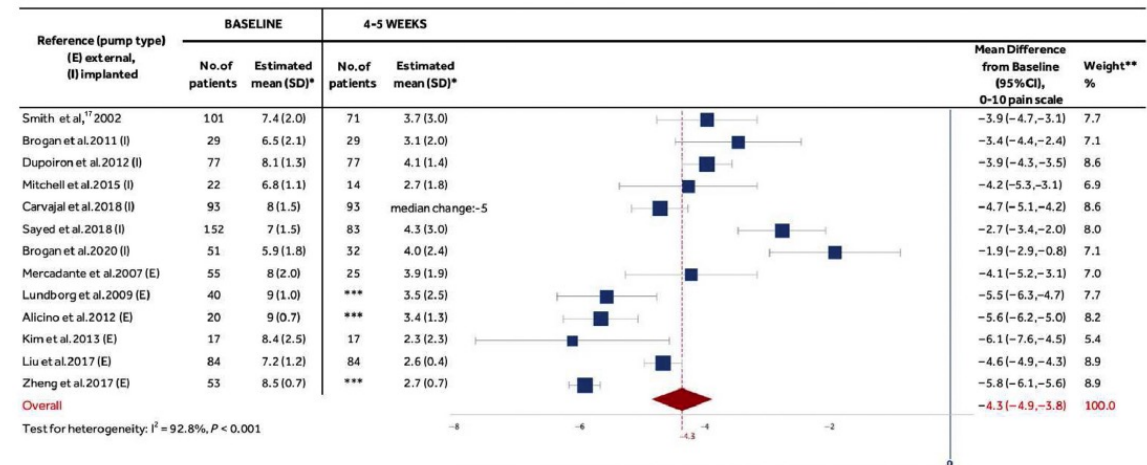
- 29 Etudes
- De 5 jours à 12 mois de suivi
- 201 à 6200 mg/jour équivalent morphine avant traitement
- Evaluation après 6- 12 mois
- Moyenne de diminution de la douleur
  - 0-10 : **-3.3** [95% CI -4.6,-2.0; p<0.001]

Received: September 20, 2021 Accepted: November 8, 2021

<https://doi.org/10.1016/j.neurom.2021.12.004>

## Management of Cancer-Related Pain With Intrathecal Drug Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies

Christophe Perruchoud, MD<sup>1</sup>; Denis Dupoirion, MD<sup>2</sup>; Bianca Papi, MSc<sup>3</sup>; Alessandra Calabrese, PhD<sup>4</sup>; Shane E. Brogan, MB BCh<sup>5</sup>



# Etude de suivi des patients implantés pour Cancer pancréatique

▶ N = 93

▶ Différence significative Avant /Après implantation

▶ Après 1 semaine

▶ median, -6 [IQR, -7 to -4]; P < .001

▶ Après 1 mois

▶ median, -5 [IQR, -6 to -3]; P < .001),

▶ Après 3 mois

▶ median, -6 [IQR, -7 to -4]; P < .001

▶ 70 patients (78.7%) avaient une douleur  $\leq 3$  après 1 semaine

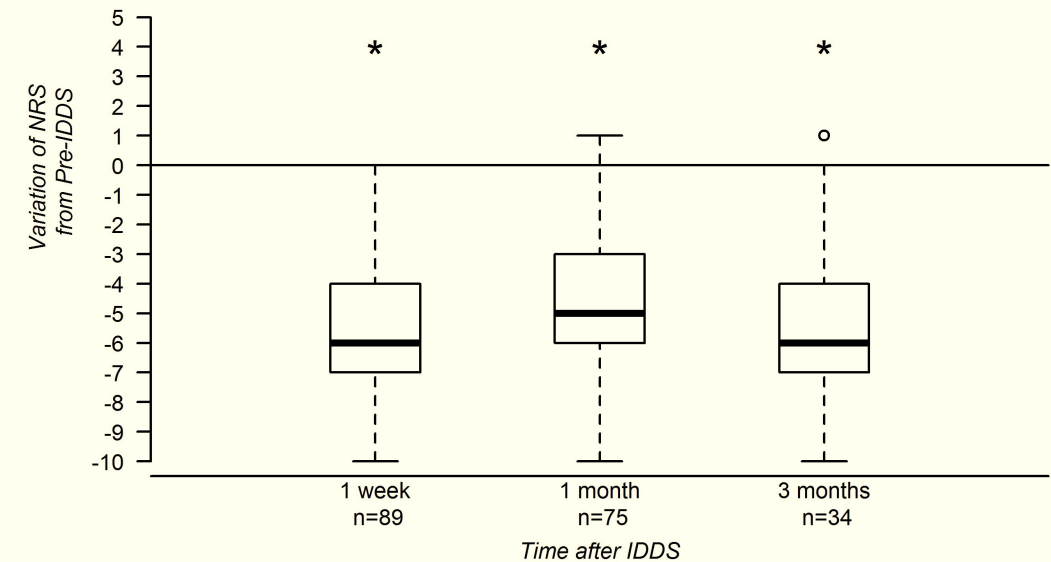
▶ Au moins 50% de réduction chez 77 patients (86.5%) après 1 semaine

▶ 63.0% des patients reprennent une chimiothérapie dans le mois après IT



## Intrathecal Drug Delivery Systems for Refractory Pancreatic Cancer Pain: Observational Follow-up Study Over an 11-Year Period in a Comprehensive Cancer Center

Gabriel Carvajal, MD,\* Denis Dupoirion, MD,\* Valerie Seegers, MD,† Nathalie Lebrec, MD,\* François Boré, MD,\* Pierre-Yves Dubois, MD,\* Damien Leblanc, MD,\* Thierry Delorme, MD,\* and Sabrina Jubier-Hamon, MD\*





# Utilisation de la voie intrathécale

## ▶ Intérêts de la voie Intrathécale

- ▶ Diminution des doses antalgiques
- ▶ Gain en puissance d'action

Doses equi analgésiques morphine			
Orale	IV	Péridurale	Intrathécale
300mg	100mg	10 mg	1mg

- ▶ Utilisation d'analgésiques spécifiques non morphiniques
- ▶ Amélioration de la tolérance
- ▶ Amélioration qualité de vie
- ▶ Maintien à domicile
- ▶ Amélioration de la survie en cancérologie ?

## ▶ Inconvénients de la voie Intrathécale

- ▶ Méthode invasive
  - ▶ Risques techniques
  - ▶ Risques infectieux
- ▶ Diffusion limitée dans le LCR
  - ▶ Importance de la position du KT
  - ▶ Douleurs diffuses
- ▶ Coût de la technique
  - ▶ Prix des pompes ( 7000 € )
- ▶ Difficultés de mise en œuvre
  - ▶ Equipe formée
  - ▶ Etat du patient
- ▶ Lourdeur du suivi

# Indications

## ▶ Cancérologie

### ▶ **Douleur rebelle**

- ▶ Nociceptive – Neuropathique ou mixte
- ▶ Doses élevées morphiniques >200mg/J  
Equiv. Morph. Oral

### ▶ **Effets indésirables graves**

- ▶ Somnolence
- ▶ Nausées -vomissements

### ▶ **Localisations particulières**

- ▶ Amélioration qualité vie comme objectif primaire
  - ▶ Cancer du Pancréas
  - ▶ Localisations pelviennes
    - ▶ Utérus / Colo –Rectaux

## ▶ Douleurs non cancéreuses

### ▶ **Douleurs chroniques rebelles**

- ▶ Depuis plus de 6 mois
- ▶ Résistantes aux traitements oraux optimisés
- ▶ Après évaluation psychologique

### ▶ **Techniques alternatives**

- ▶ Neurostimulation
  - ▶ Douleurs neuropathiques uniquement
- ▶ Chirurgie ablativ
  - ▶ Drezotomie
  - ▶ Cordotomie spino – thalamique
  - ▶ Techniques non réversibles

# Sélection des patients (voir module 19 « sélection des patients »)

27

## ▶ Réunion multidisciplinaire

- ▶ Validation indication
- ▶ Validation du type de pompe en oncologie

## ▶ Test préalable d'efficacité

- ▶ Intérêt controversé
- ▶ Inutile en oncologie
- ▶ Pathologie non cancéreuse
  - ▶ Efficacité prouvée du traitement
  - ▶ Test non prédictif
  - ▶ Différence de cinétique d'administration du test et de la pompe

## ▶ Contre-indications

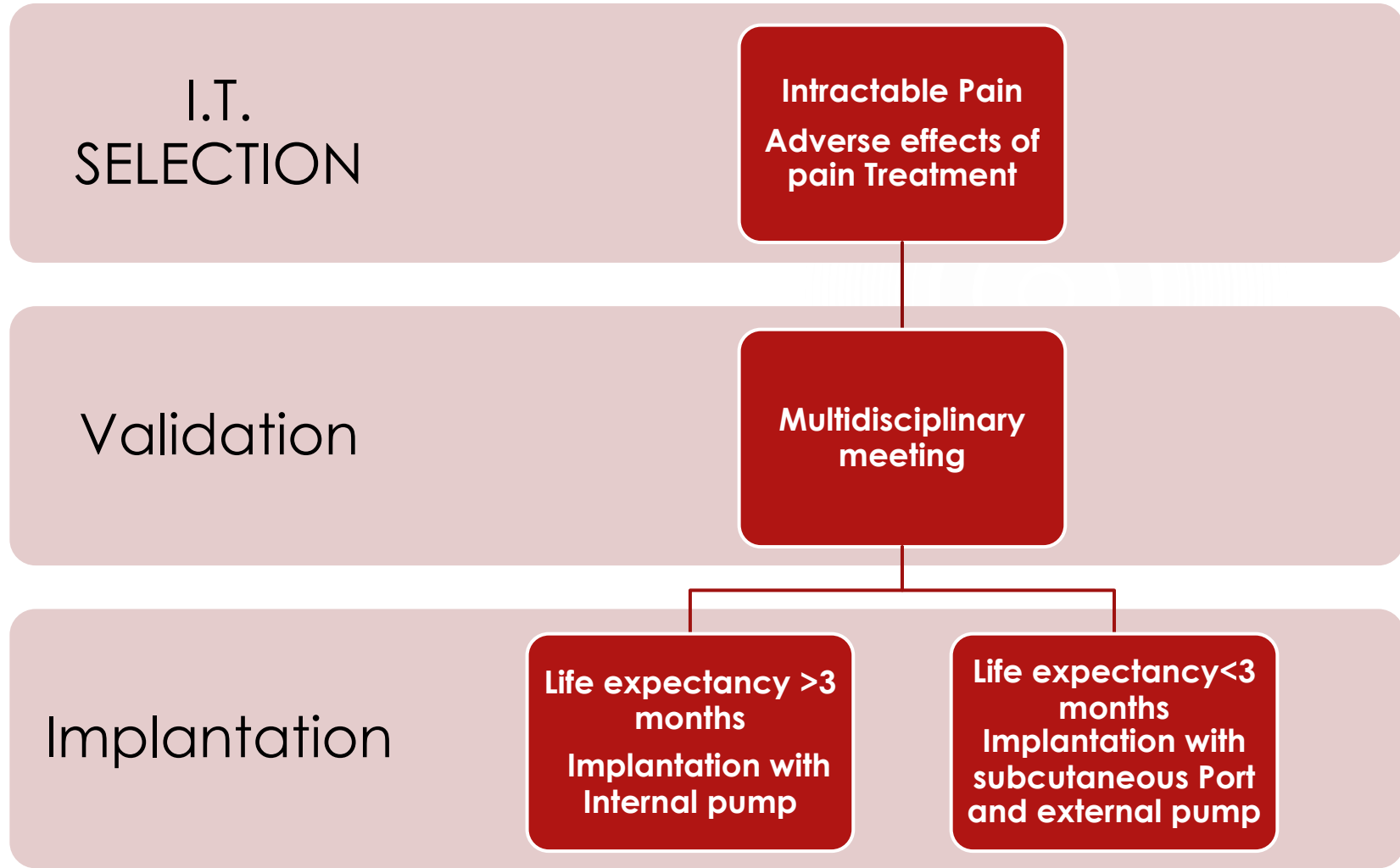
### ▶ Mécaniques

- ▶ Hypertension intracrânienne
- ▶ Obstacles à la circulation LCR
  - ▶ Compression médullaire
  - ▶ Tumeur intra canalaire

### ▶ Liées au patient

- ▶ Troubles neuropsychiques
- ▶ Infection
- ▶ Aplasie
- ▶ Troubles de la coagulation

# Sélection des patients



# Utilisation tardive

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE  
Volume 21, Number 2, 2018  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jpm.2017.0517

## Opioid Neurotoxicity Treated with Intrathecal Drug Delivery System Implant

Thomas P. Pittelkow, DO, MPH<sup>1,2</sup> Kelly L. Wu, MD,<sup>2</sup>  
Jacob J. Strand, MD,<sup>2</sup> and Susan M. Moeschler, MD<sup>1</sup>

29

- ▶ T. Pittelkow ( Mayo Clinic )
  - ▶ 1 patient sur 2 en cancérologie est sous traité
  - ▶ Les patients sont adressés tardivement en consultation douleur
  - ▶ L'utilisation de l'intrathécal est essentielle pour des soins de support de haute qualité

# Challenges de l'intrathécal dans les douleurs réfractaires du Cancer

30

## Problèmes liés au patient

- Espérance de vie courte
- Immuno-dépression
- Traitements immunosuppresseurs
  - Chimio
  - Stéroïdes...

## Problèmes liés à la douleur

- Localisations multiples
- Douleurs mixtes
- Niveau élevé de douleur
- Evolution rapide de la douleur

## Problèmes avec les médecins référents

- Patients vus tard dans l'évolution du cancer
- Les techniques invasives souvent vues comme agressives en soins palliatif...



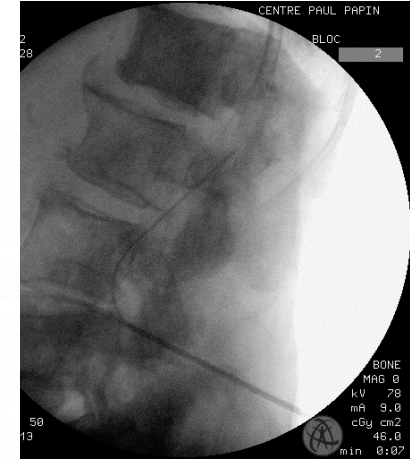
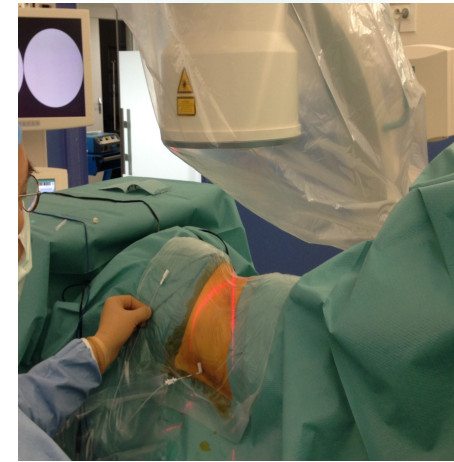
# Matériel et technique

## ► Implantation

- Généralement sous anesthésie générale
- Sous contrôle radiologique
- Cathéter guidé **en arrière** du cordon médullaire
- Au niveau des métamères impliquées

## ► Le Matériel

- Un seul type de pompe interne en France
  - Synchromed II® : 20 – 40 ml
  - Programmable : débit continu + bolus
- Pompe externe
  - Reliée à un cathéter externalisé ou à un réservoir sous cutané
  - Réservée aux tests et aux patients aux espérance de vie courte



# Complications liées à la technique

(voir aussi module 22 « complications »)

32

## ▶ Chirurgicales

- ▶ Plaie médullaire
  - ▶ Exceptionnelle
  - ▶ Ponction thoracique ++
  - ▶ Surveillance neuro + scanner / IRM
- ▶ Hématome
  - ▶ Loge ++
  - ▶ Gestion des anticoagulants
- ▶ Hémorragie méningée
  - ▶ Rare
- ▶ Hématome sous dural





# Céphalées post ponction : complication la plus fréquente

## ▶ Incidence élevée( 0 – 60 %)

### ▶ Pourquoi ?

- ▶ Cachexie
- ▶ drogues Immunosuppressives
- ▶ Ponctions difficiles !

### ▶ Neuman <sup>(1)</sup> , Mayo clinic :

- ▶ 319 patients (23 %)

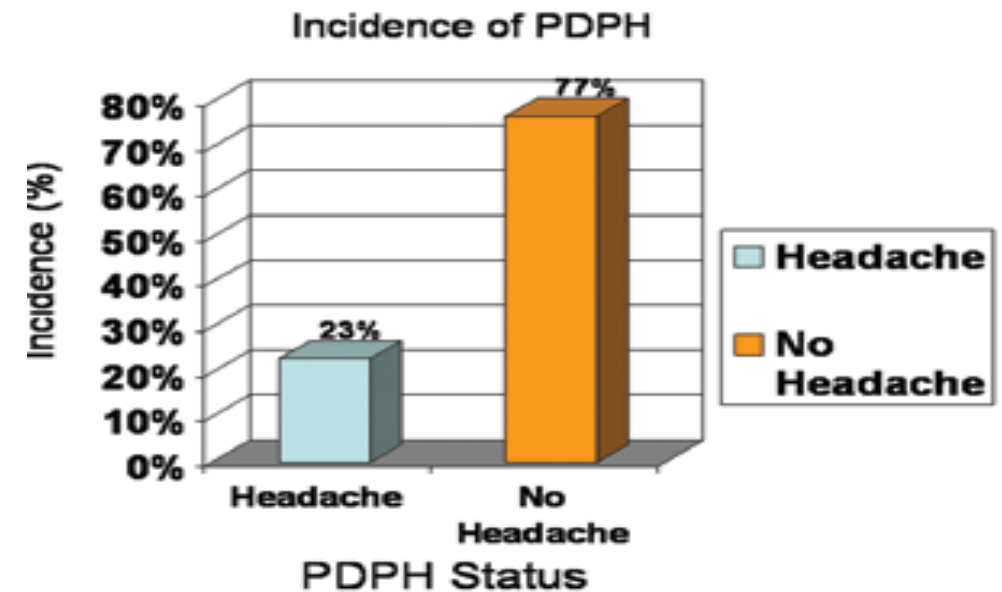
### ▶ Frequence élevée dans le cancer

- ▶ Hospit . Plus longue
- ▶ Diminution qualité de vie

## ▶ Traitement: Blood patch et Glue Patch (2)

### ▶ Intérêt limité , risque infectieux

### ▶ Case report de traitement par épidual Bio glue patch



1 -Neuman SA, Eldrige JS, Qu W, et al. Post dural puncture headache following intrathecal drug delivery system placement. Pain physician 2013;16: 101-107  
2-Freeman ED, Hoelzer BC, Eldrige JS, et al. Fibrin glue to treat spinal fluid leaks associated with intrathecal drug systems. Pain Pract 2014;14: 570-576

# BIOGHIP : Preventive BIO Glue Headache after Intrathecal Puncture

34

- ▶ Injection de Colle biologique (*Tisseel*®: 3ml )
  - ▶ Juste apres avoir enlevé l'aiguille de ponction
  - ▶ Sur le Trajet du catheter
- ▶ Etude retrospective comparative
  - ▶ CSF leakage syndrome
    - ▶ Taux, durée, severité
  - ▶ Avant Fibrin glue et après colle biologique
  - ▶ double lecture independante des dossiers



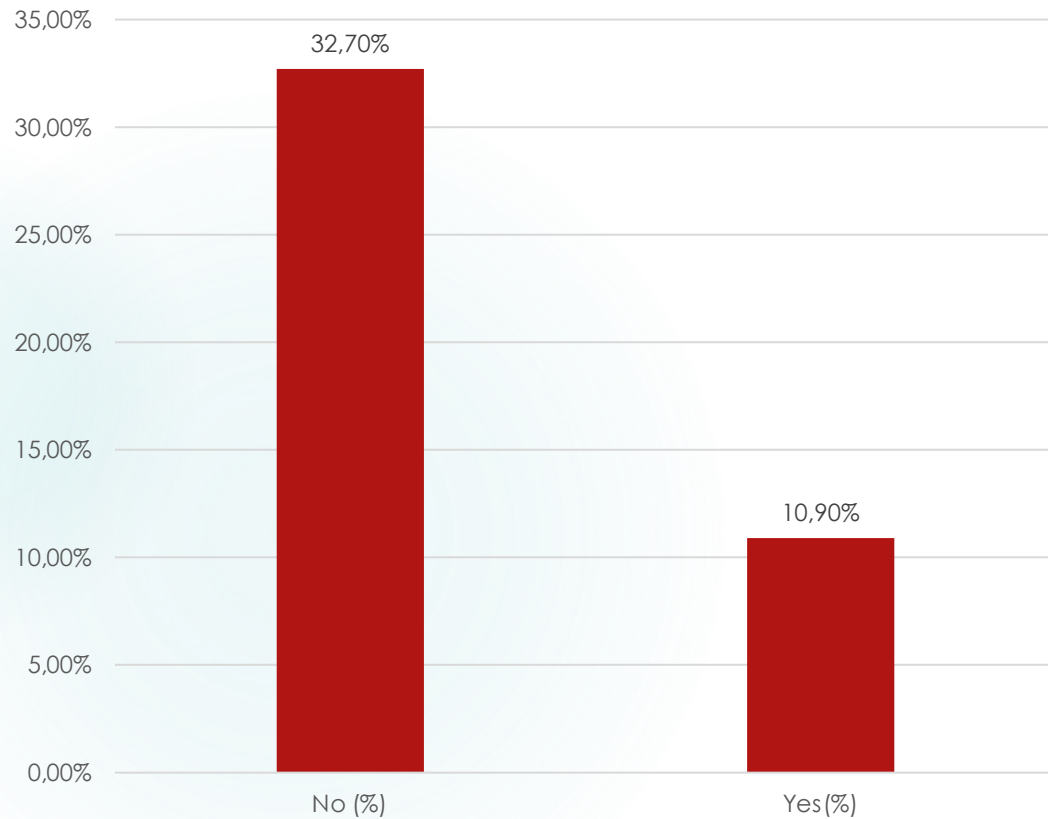
# Résultats

35

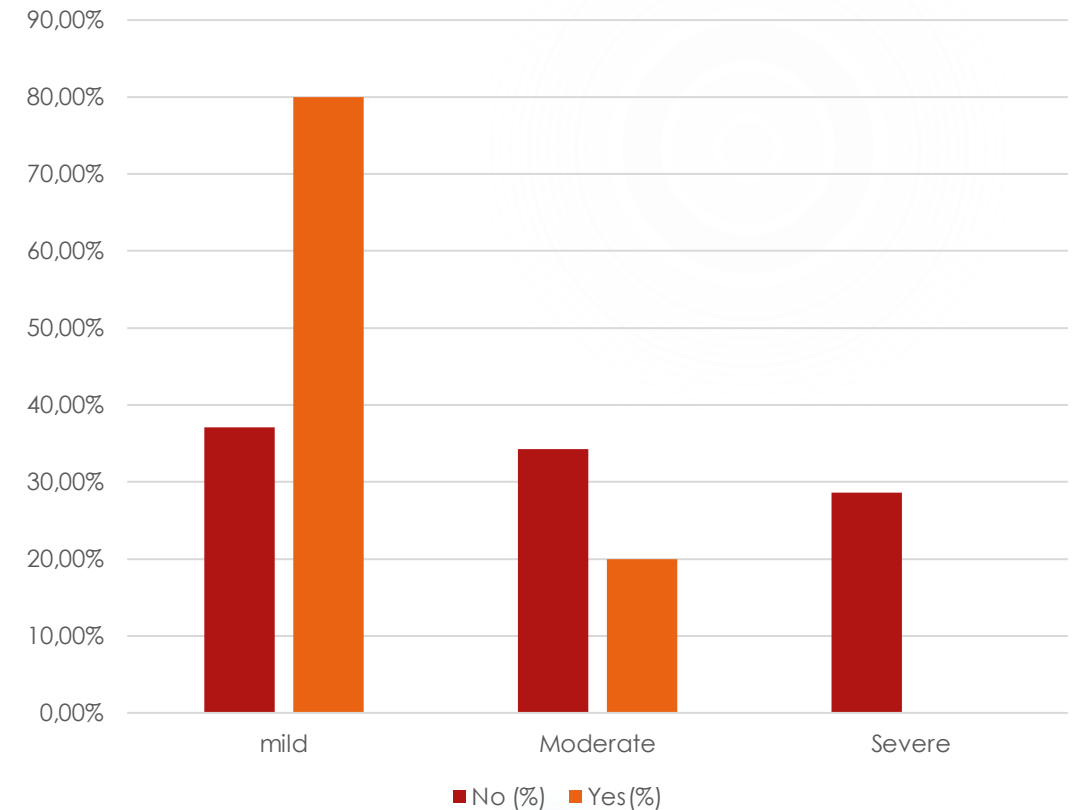
	Bioglue No	Bioglue Yes
N	107	92
Mean duration	5.2 D	2.8 D

P<0.001

Headache incidence

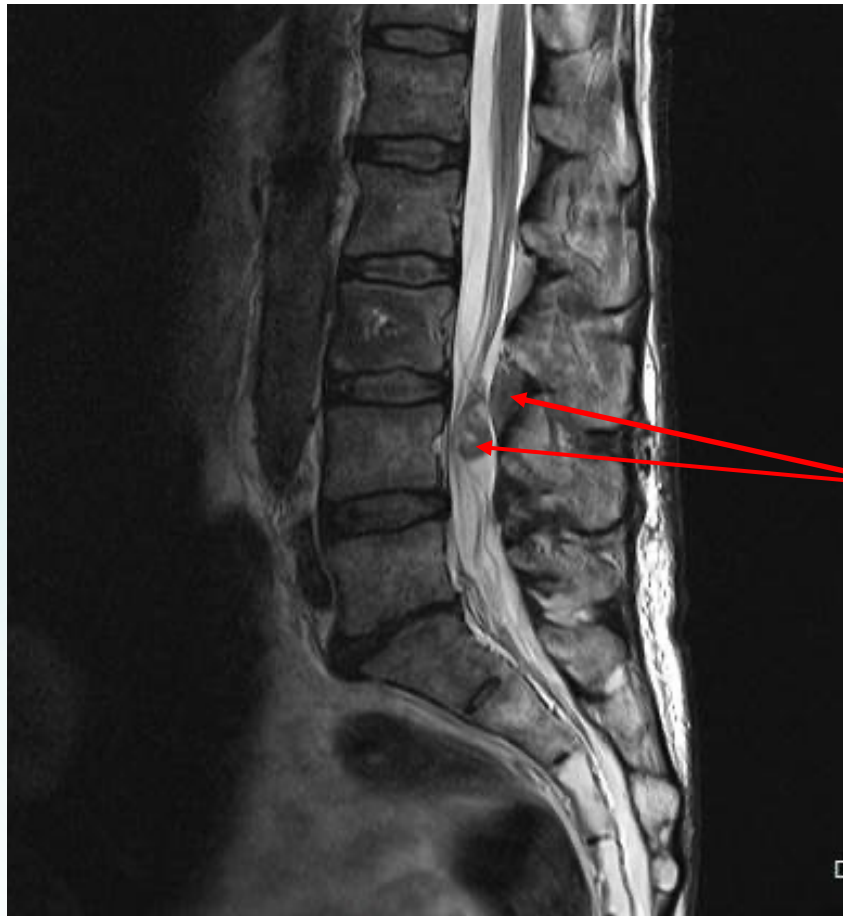


CSF Leakage severity



# Contrôle IRM

J+1



Fibrin glue

J+10



# Complications infectieuses

## Facteurs - Incidence

37

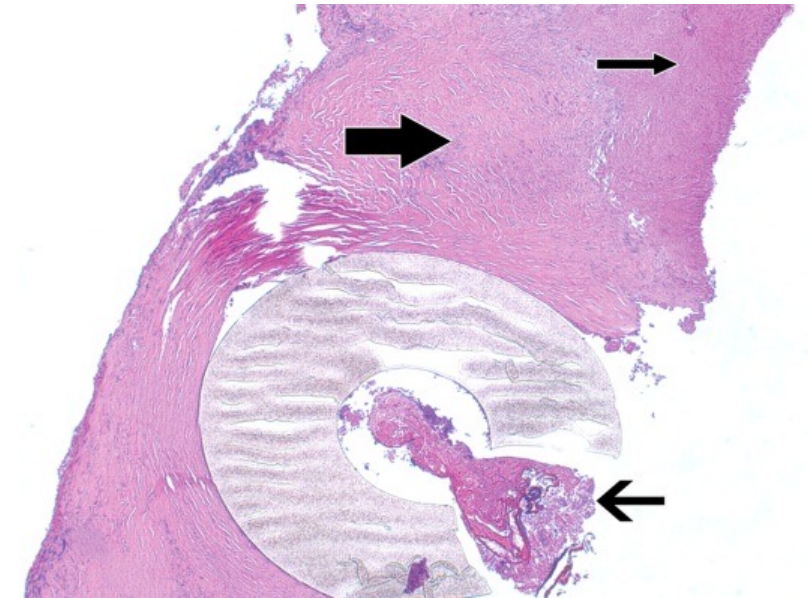
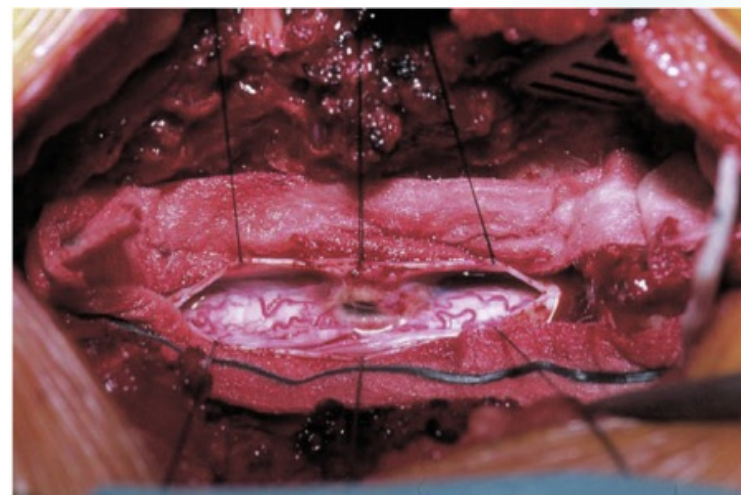
- ▶ **Asepsie opératoire**
  - ▶ Préparations
  - ▶ Manipulations
  - ▶ Pansements
- ▶ **Cachexie**
- ▶ **Traitements immuno suppresseurs**
  - ▶ Chimiothérapie
  - ▶ Corticothérapie
  - ▶ Radiothérapie locale
    - ▶ cicatrisation
- ▶ **Durée utilisation**
  - ▶ Uniquement pour pompe externe
- ▶ **Injections locales**
- ▶ **Incidence**
  - ▶ Sur les pompes : 2,5% (1)



# Granulome

## ► Peri catheter masse

- ▶ Incidence : 0, 5 à 1%(1)
- ▶ Pres de l'extrémité du catheter
- ▶ Temps dépendant
- ▶ Consistance
  - Fibroblaste et collagen
- ▶ Comment sont activés les fibroblastes
  - **Morphine** module la prolifération des fibroblastes
  - Importance de la concentration d'opioïdes
- ▶ Traitement
  - Ziconotide
  - Débit élevé
  - Faible concentration d'opioïdes



# Implantation cervicale

## ▶ **Implantation intraventriculaire**

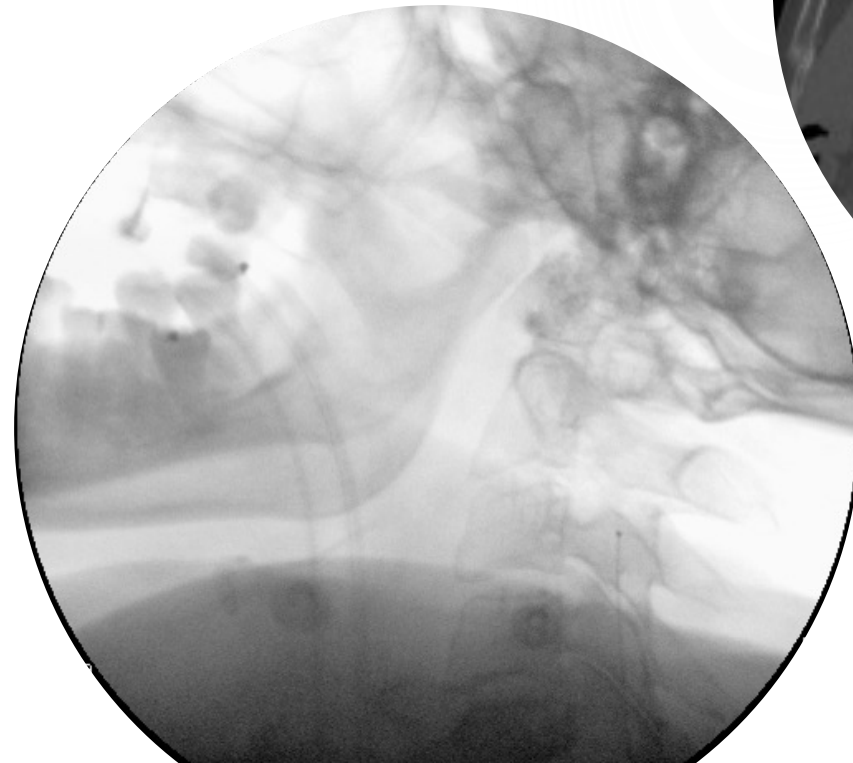
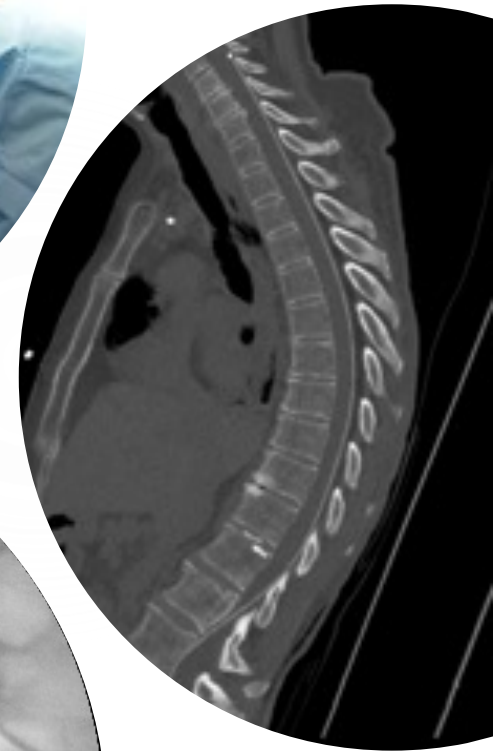
- ▶ Cathéter pose par le neurochirurgien sous neuro navigation

## ▶ **Implantation Cervicale ou cisternale**

- ▶ implantation chirurgicale de 2010 to 2013
  - ▶ Mini invasive laminectomie thoracique (T4)
- ▶ Voie lombaire percutanée depuis 2013
  - ▶ Nouveau cathéter
  - ▶ Aucun échec d'implantation ( N= 68 )
  - ▶ Mieux accepté par le patient

## ▶ **Aspects cliniques**

- ▶ Soins Intensifs pour débiter les traitements
- ▶ Monitoring des signes vitaux
- ▶ Sevrage de tous les traitements antalgiques systémiques
  - ▶ Pour mieux évaluer
  - ▶ Pour prévenir les surdosages



# La voie Intraventriculaire

## ▶ 5 patients

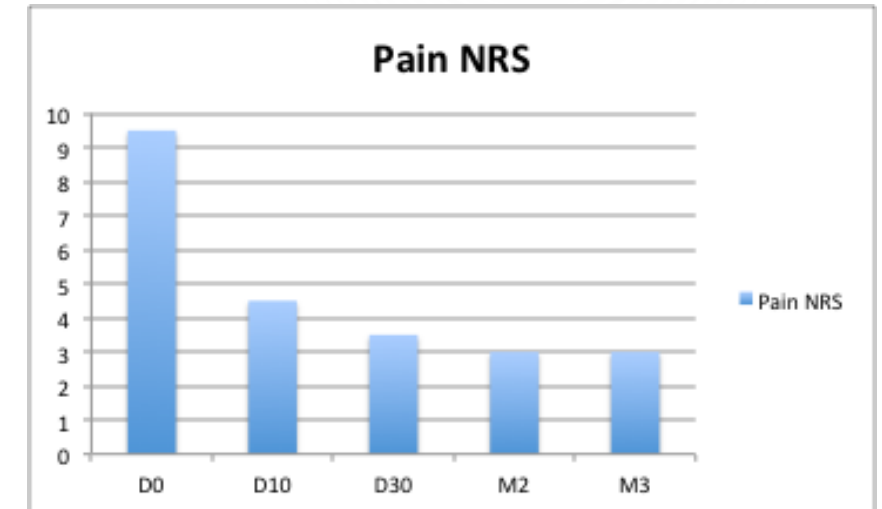
- ▶ 4 cancers et 1 post AVC thalamique
  - ▶ Douleurs diffuses ou céphaliques
- ▶ Conversion Ratio : **1/1000** ICV/OME
- ▶ Diminution de 60% de la douleur

Year	sex e	Age	primary tumor	Opioids level	pain	max morphine	Max ropivacaine	Max ziconotide	First oral morphine Equivalent/intraventricular
2011	M	65	Mouth	1200	mixed	4	2	0,96	0,001 %
2013	F	53	Breast	3600	mixed	8,64	4,3	1,92	0,0013%
2015	F	61	Meningioma	180	mixed	0,2	0	0,4	0,0013%
2017	F	64	Ethmoid	900	mixed	2,1	0	0,7	0,001%

## e Intracerebroventricular Pain Treatment with Analgesic Mixtures including Ziconotide for Intractable Pain

Hélène Staquet, MD<sup>1,2</sup>, Denis Dupoirion, MD<sup>1</sup>, Edmond Nader, MD<sup>1</sup>, and Philippe Menei, PhD<sup>1</sup>

40





# Résultats des cathéters cervicaux et cisternaux

## ► Soulagement

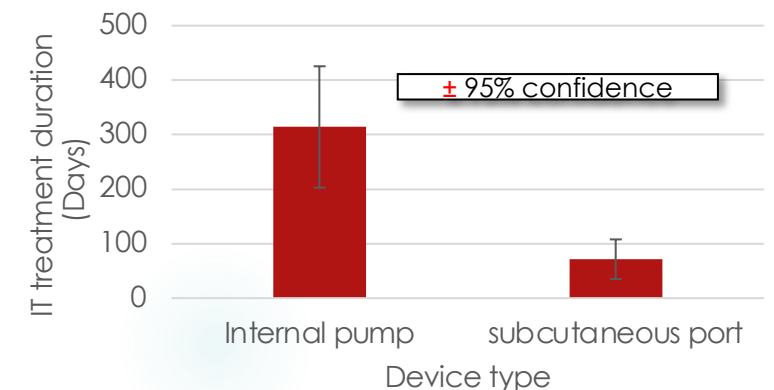
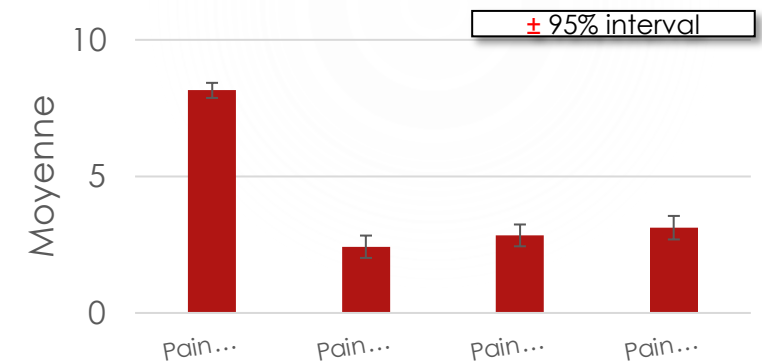
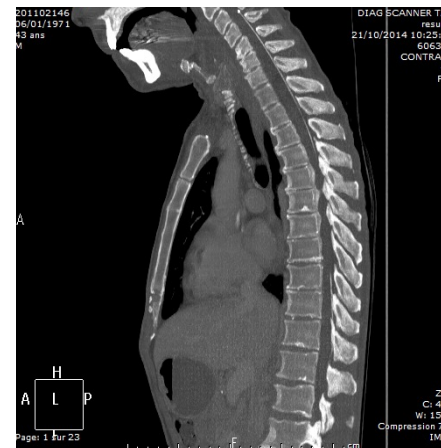
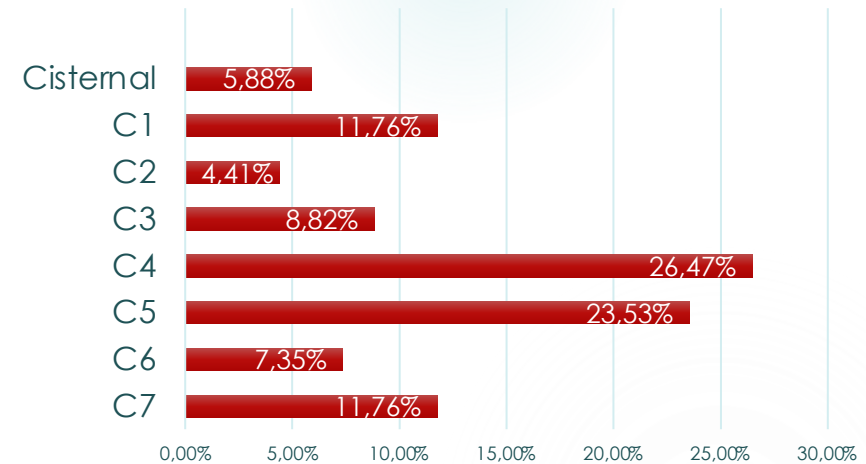
- Avant IT : 8,1+/- 1,13
- J 30 : 2,4+/- 1,6

## ► Durée du Suivre

- Pompe Interne : **314,1 Jours +/- 111**
- Pompe externe : **71,4 jours +/- 36**

## ► Complications

- 1 Infection
- 1 mobilisation du cathéter
- 1 Hématome





# Conclusion



- ▶ **L'analgésie intrathécale est une technique efficace**
  - ▶ Tous les types et les niveaux de douleur peuvent être ciblé
  - ▶ Le niveau de recommandation est élevé surtout en cancérologie
  - ▶ Le développement de la technique reste limité
    - ▶ Concurrence forte avec la Stimulation médullaire sur les douleurs non cancéreuses
    - ▶ Peu de centres d'implantation
    - ▶ Nécessité de bien appréhender les traitements
    - ▶ Importance d'une meilleure collaboration surtout avec les soins palliatifs en cancérologie
- ▶ **Nécessité d'avoir plus de données**
  - ▶ Les essais randomisés sont difficiles surtout en cancerologie
  - ▶ Intérêt des registres

# Quiz : questions

Question 1 :

- ▶ 1 - La diffusion des drogues dans le LCR est active
- ▶ 2 - La diffusion des drogues dans le LCR est passive
- ▶ 3 - La diffusion est modulée par la fréquence cardiaque
- ▶ 4 - La diffusion est modulée par la pression trans thoracique
- ▶ 5 - La diffusion est identique à tous les niveaux

# Quiz : réponses

Question 1 :

1 -La diffusion des drogues dans le LCR est active

**2 - La diffusion des drogues dans le LCR est passive**

**3 - La diffusion est modulée par la fréquence cardiaque**

**4 - La diffusion est modulée par la pression trans thoracique**

5 -La diffusion est identique à tous les niveaux

# Quiz : questions

Question 2 :

- 1- Le ratio Morphine Intrathecale/ Morphine orale est de 1/50
- 2 - Le Fentanyl est une drogue lipophile qui a une durée d'action longue par voie intrathecale
- 3 - Les anesthésiques locaux agissent sur les canaux sodiques
- 4- Le ziconotide est utilisable par voie systémique

# Quiz : réponses

Question 2 :

1- Le ratio Morphine Intrathecale/ Morphine orale est de 1/50

2 - Le Fentanyl est une drogue lipophile qui a une durée d'action longue par voie intrathecale

**3 - Les anesthésiques locaux agissent sur les canaux sodiques**

4- Le ziconotide est utilisable par voie systémique

# Quiz : questions

Question 3 :

- 1- Les associations de médicaments intrathécaux ne sont pas recommandées par la Poly analgesic conférence consensus (PAAC)
- 2- Les Associations sont validées en 1ere Ligne en cancérologie
- 3 -Le ziconotide et la morphine sont synergiques par voie intrathécale



# Quiz : réponses

Question 3 :

1- Les associations de médicaments intrathécaux ne sont pas recommandées par la Poly analgesic conférence consensus (PAAC)

**2- Les Associations sont validées en 1ere Ligne en cancérologie**

**3 -Le ziconotide et la morphine sont synergiques par voie intrathécale**

# Quiz : questions

Question 4 :

- 1 - La réalisation d'un test intrathécal est obligatoire en cancérologie
- 2 - L'indication d'une Analgésie intrathécale doit être validée par une réunion multidisciplinaire
- 3 - L'analgésie intrathécale est active uniquement sur les douleurs neuropathiques
- 4 - L'analgésie intrathécale est une alternative à la neurostimulation

# Quiz : réponses

Question 4 :

1 - La réalisation d'un test intrathécal est obligatoire en cancérologie

**2 - L'indication d'une Analgésie intrathécale doit être validée par une réunion multidisciplinaire**

3 - L'analgésie intrathécale est active uniquement sur les douleurs neuropathiques

**4 - L'analgésie intrathécale est une alternative à la neurostimulation**

# Quiz : questions

Question 5 :

- 1 - L'extrémité du cathéter doit être en avant du cordon médullaire
- 2 - L'extrémité du cathéter doit être en arrière du cordon médullaire
- 3 - Une extrémité du cathéter au niveau lombaire permet de traiter les douleurs cervicales
- 4 - La position du cathéter dans le canal rachidien n'influence pas l'efficacité des traitements

# Quiz : réponses

Question 5 :

1 - L'extrémité du cathéter doit être en avant du cordon médullaire

**2 - L'extrémité du cathéter doit être en arrière du cordon médullaire**

3 - Une extrémité du cathéter au niveau lombaire permet de traiter les douleurs cervicales

4 - La position du cathéter dans le canal rachidien n'influence pas l'efficacité des traitements