

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2014

N°

THÈSE

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Par

Hélène HUON DE KERMADEC épouse FERRE

Née le 18 août 1986 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2014

**INTERET ET PLACE DE L'ANALGESIE INTRATHECALE CHEZ LES
PATIENTS PORTEURS DE DOULEURS REFRACTAIRES,
DANS LE CADRE D'UN CANCER BRONCHOPULMONAIRE OU D'UN
MESOTHELIOME PLEURAL MALIN.**

L'EXPERIENCE DE NANTES ET ANGERS.

Président du jury : Monsieur le Professeur Julien NIZARD

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle KUHN-BOUGOUIN
Madame le Docteur Caroline JEZZINE

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA
Monsieur le Professeur Roger ROBERT
Monsieur le Docteur Denis DUPOIRON

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Julien Nizard.

Vous avez accepté de présider ce jury. En apportant votre expertise sur ce travail, vous m'avez aidée à l'améliorer, et je vous en suis très reconnaissante. La prise en charge de la douleur étant la mission du Centre Fédératif Douleur-Soins palliatifs et de support-Ethique que vous dirigez, je vous remercie vivement pour votre présence.

A Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna.

Vous avez accepté d'être membre de ce jury. Votre place de responsable des Services d'Oncologie médicale de l'Institut Cancérologique de l'Ouest vous amène à être auprès des patients atteints de néoplasie, mais également auprès des étudiants. Je vous remercie pour votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Roger Robert.

Vous avez accepté très rapidement de remplacer le Professeur Olivier Hamel, récemment indisponible. Votre place de neurochirurgien est précieuse au sein de ce jury. Soyez assuré de toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Denis Dupoiron.

Vous me faites l'honneur de venir d'Angers pour être membre de ce jury en tant qu'anesthésiste. Vous m'avez accueillie dans votre service pour me transmettre votre expérience et me permettre d'utiliser les données de vos nombreux patients implantés. Vous m'avez accompagnée tout au long de ce travail que vous avez jugé avec attention. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Emmanuelle Kuhn-Bougouin et Madame le Docteur Caroline Jezzine.

Vous avez accepté de diriger ce travail de thèse. Votre disponibilité, vos conseils avisés, votre patience et la qualité de votre encadrement m'ont accompagnée tout au long de sa réalisation. Merci pour votre soutien, votre optimisme, et la grande richesse de ce que vous m'avez transmis lorsque j'ai pu travailler avec vous auprès des patients. Soyez assurées de ma plus grande reconnaissance, et du bonheur que j'ai eu à travailler avec vous.

Aux personnes qui luttent contre la douleur, que ce soient les professionnels de santé, les chercheurs ou les proches des patients.

Aux médecins et membres des équipes soignantes qui m'ont montré l'exemple d'une médecine humaine et rigoureuse.

Aux patients qui nous font confiance et qui méritent une prise en charge optimale de la douleur.

Aux membres du Centre Laennec, à mes co-externes et co-internes, pour tous ces bons moments passés ensemble.

A mes parents, mes grands-parents, mes sœurs, mes amis, mes beaux parents, mes beaux frères et belles sœurs, avec qui partager la vie est une joie.

A Mélaine, mon mari si génial.

« Sois sage, ô ma Douleur, et tiens-toi plus tranquille »

Charles Baudelaire, Les fleurs du mal

Introduction	5
I. Contexte	8
A. Spécificités de la douleur thoracique.....	8
1. Rappel anatomique de l'innervation thoracique.....	8
a) Les nerfs	8
b) Le dôme pleural	8
c) Le diaphragme.....	9
d) L'extension aux viscères intra-thoraciques	9
2. Les différents syndromes douloureux thoraciques.....	9
a) Douleurs par atteinte des structures pariétales	10
b) Douleurs par atteinte des structures viscérales	13
B. La douleur réfractaire	14
C. Effets secondaires des morphiniques.....	16
D. Altération de la qualité de vie.....	17
II. Analgésie intrathécale.....	19
A. Définition.....	19
B. Recommandations concernant l'analgésie intrathécale dans les douleurs cancéreuses	20
a) Les recommandations françaises.....	20
b) Les recommandations internationales	21
C. Contre indications.....	22
D. Matériel.....	23
E. Les différentes molécules utilisables par voie intrathécale.....	23
1. La morphine	25
2. Les anesthésiques locaux.....	26
3. Les agonistes adrénergiques : la clonidine (Catapressan®).....	26
4. Les antagonistes des canaux calciques voltage-dépendants de type N : le ziconotide (Prialt®).....	27
5. Autres molécules	27
F. Balance bénéfices/risques	28
1. Les effets secondaires liés au traitement	28
2. Les complications liées à la technique	29
G. Modalités actuelles de prise en charge	30

III. Patients et méthodes	32
A. Sélection des patients	32
B. Elaboration du recueil de données	33
C. Analyse statistique des données.....	34
IV. Résultats	35
A. Patients	35
1. Inclusion des patients	35
2. Démographie	36
3. Répartition par pathologie	37
4. Performance Status.....	38
5. Caractérisation des douleurs.....	39
B. Evaluation de la procédure	39
1. Mise en place de l'analgésie intrathécale	39
2. Niveau d'implantation du cathéter	40
3. Durée d'hospitalisation.....	41
C. Evaluation de la douleur et des effets secondaires	42
1. La douleur.....	42
2. Effets secondaires liés au traitement	43
D. Qualité de vie.....	44
E. Utilisation des pompes et sites intrathécaux	45
1. Durée d'utilisation et adéquation du choix de la technique selon le pronostic	45
2. Incidents liés à la procédure	46
a) Incidents post-opératoires	46
b) Incidents lors de l'utilisation de l'analgésie intrathécale	47
3. Nombre de consultations et hospitalisations en lien avec l'analgésie intrathécale ...	47
F. Produits utilisés	48
V. Discussion.....	50
A. Analyse des résultats	50
1. Réduction de la douleur et autres intérêts de l'analgésie intrathécale.....	51
2. Des événements indésirables acceptables	52
3. Une bonne adéquation entre le pronostic et la mise en oeuvre	52

4. Un recours tardif à la technique	54
B. Perspectives	55
1. La qualité de vie des patients	55
2. Articulation entre oncologues et algologues	56
3. Vers une démocratisation de l'analgésie intrathécale pour une meilleure autonomie des patients	57
C. Critique de la méthode et difficultés rencontrées lors de l'étude	58
Conclusion.....	60
Annexe : Livret d'information pour les patients	61
Bibliographie	69

INTRODUCTION

Pendant trop longtemps la douleur a été vécue comme une fatalité. Et pourtant, l'évolution des connaissances et une dynamique pluriprofessionnelle nous donnent les moyens permettant de l'atténuer dans la plupart des cas.

Au cours de la pathologie cancéreuse, la douleur est un symptôme fréquent.

Ainsi, sa prévalence était de 53% chez 1507 patients atteints de cancer traités en ambulatoire, interrogés en 2010 dans le cadre d'une étude effectuée par l'Institut National du Cancer (1).

A un stade avancé, cette fréquence augmente (prévalence de 75%), et peut devenir plus intense voire insupportable. Dans une étude européenne menée auprès de 5084 personnes atteintes de cancer, 3% des patients présentant des douleurs au minimum plusieurs fois par mois évaluaient leur douleur comme étant la pire qu'ils puissent imaginer (2).

La douleur cancéreuse peut résulter de l'extension tumorale, des sites métastatiques, être due aux procédures diagnostiques et thérapeutiques, ou entrer dans le cadre d'une complication secondaire à la maladie.

Nous allons nous intéresser aux douleurs provoquées par les cancers broncho-pulmonaires, « à petites cellules » et « non à petites cellules », et par les mésothéliomes pleuraux malins.

Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules représentent 85% des cancers broncho-pulmonaires, dont les formes les plus fréquentes sont l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules (3).

En France, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire, estimée en 2011, est de 39 500 nouveaux cas par an, 70 % des cas survenant chez l'homme. L'âge moyen au moment du diagnostic est estimé à 65 ans chez l'homme et à 64 ans chez la femme. Avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15 %, le cancer broncho-pulmonaire est un cancer de mauvais pronostic. Environ 70 à 80 % des cancers sont diagnostiqués à des stades avancés. Il représente la

première cause de décès (toutes causes confondues) chez l'homme entre 45 et 64 ans en France. En 2011, plus de 29 000 décès lui sont imputables, ce qui représente près de 20 % des décès par cancer (3).

Le mésothéliome pleural malin (tumeur développée à partir des cellules mésothéliales atteignant la plèvre) est un cancer rare en France. Près de 70 % des cas surviennent chez l'homme. Sa survie relative à 5 ans est de l'ordre de 7 %. En 2005, plus de 1 090 décès lui sont imputables. La médiane de survie est de 9 à 12 mois (3).

Malgré le respect strict des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant la prise en charge de la douleur (rotation des opioïdes, voie parentérale avec autocontrôle, traitement spécifique des accès douloureux paroxystiques), et le recours aux co-analgésiques, ce symptôme reste mal soulagé chez 15% des patients (4). On parle de douleur réfractaire ou d'échec de traitement antalgique conventionnel, soit par inefficacité soit par mauvaise tolérance du traitement avec altération de la qualité de vie.

La douleur pleuropulmonaire spécifique aux tumeurs bronchopulmonaires en fait souvent partie.

Mais, face à cette réalité complexe de la prise en charge de la douleur, nous nous devons de chercher à améliorer les symptômes de ces patients, comme le préconise le plan cancer 2009-2013, en articulation avec le plan douleur 2006-2010 (5)(6).

Cette lutte contre la douleur répond à un objectif humaniste, éthique et de dignité de l'homme. En tant que soignant, c'est une priorité. Ambroise Paré ne disait-il pas « Guérir parfois, soulager souvent, consoler toujours » ?

L'analgésie périmédullaire fait partie des techniques indiquées en 2010 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) dans les douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte (7).

Plus récemment en mars 2013, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), et la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) ont précisé : « Il faut réaliser une analgésie intrathécale dans les douleurs chroniques cancéreuses réfractaires malgré un traitement antalgique bien conduit suivant les recommandations de l'OMS, et chez les patients ayant des effets indésirables graves aux traitements antalgiques »(8).

Depuis les premiers essais cliniques chez l'homme en 1979, de nombreux travaux ont été publiés pour évaluer l'analgésie intrathécale en cancérologie en prouvant son efficacité. L'analgésie peut ainsi être obtenue avec des doses environ 300 fois plus faibles que celles utilisées par voie orale (9)(10)(14). Par exemple, l'essai multicentrique randomisé de Smith et al. (12)(13) a mis en évidence une diminution significative de la douleur de plus de 20 % à un mois chez 88.5 % des patients dans le groupe traité par pompe intrathécale (IT) contre 71,4% dans le groupe contrôle. Cette étude retrouve également une diminution de 50% de l'indice de toxicité du traitement antalgique dans le groupe intrathécal par rapport au groupe contrôle. Enfin, le taux de patients survivants à 6 mois est significativement supérieur dans le groupe IT (52%) par rapport au groupe contrôle (32%).

Malgré tout, cette technique reste peu utilisée en France (9), et l'implantation se fait souvent trop tardivement dans l'histoire de la symptomatologie douloureuse.

L'objectif de ce travail est de préciser la place de l'analgésie intrathécale, son efficacité sur la douleur pleuropulmonaire, ses bénéfices, et ses limites chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire ou de mésothéliome pleural malin en échec de traitement antalgique conventionnel à travers l'expérience entre 2006 et 2013 de Nantes et Angers.

L'objectif secondaire est d'évaluer le retentissement de l'analgésie intrathécale sur la qualité de vie du patient.

Les centres sont composés du CHU de Nantes et d'Angers et de l'Institut Cancérologique de l'Ouest (ICO) composé du centre Paul Papin d'Angers et du centre René Gauducheau de Nantes.

I. CONTEXTE

A. SPECIFICITES DE LA DOULEUR THORACIQUE

1. Rappel anatomique de l'innervation thoracique

La connaissance de l'innervation thoracique est indispensable à la compréhension des divers tableaux cliniques observés de douleur thoracique. Elle guide le choix de la technique invasive. Elle a été décrite par André Muller.(14)

a) Les nerfs

Les nerfs du tronc ont une origine médullaire et une distribution métamérique.

Par leur branche antérieure, ils constituent les nerfs intercostaux (au nombre de 12). Ils cheminent entre les muscles intercostaux avec le pédicule vasculaire dans la gouttière au bord inférieur de chaque côte et assurent l'innervation sensitive des vertèbres, côtes, muscles intercostaux, de la peau et particulièrement pour ce qui nous intéresse de la plèvre pariétale. La plèvre viscérale ne possède pas d'innervation sensitive tout comme les alvéoles.

Par leur branche postérieure, les nerfs somatiques assurent l'innervation de la partie postérieure des vertèbres c'est-à-dire des lames, des articulaires, des épineuses mais également des muscles paravertébraux et la peau en regard. Cette branche cutanée postérieure peut innervier des zones très à distance de son émergence qui sera détectée par le « palper-roulé ».

Les nerfs intercostaux sont également accompagnés d'une branche sympathique qui assure la vasomotricité, la piloérection et la sudomotricité. Des phénomènes sympathiques sont fréquemment constatés sur le gril costal en regard de la zone douloureuse.

b) Le dôme pleural

Le dôme pleural est à proximité du plexus brachial et particulièrement de ses branches

inférieures C8–T1, mais les muscles dentelé antérieur, supra et infra épineux ainsi que la scapula en arrière, le grand et le petit pectoral en avant reçoivent une innervation sensitive de C5 à C7.

c) Le diaphragme

Il tire son innervation pour son tiers périphérique des six derniers nerfs intercostaux (T6 – T9) ; tandis que sa partie centrale est innervée par les branches sensibles des phréniques qui se projettent sur la moelle de C3 à C5.

Cette double innervation explique que l'irritation du dôme diaphragmatique puisse être à l'origine de douleur scapulaire au même titre qu'une irritation sous diaphragmatique (par une péritonite par exemple), mais que l'envahissement de sa partie périphérique évoque des douleurs lombaires et de la paroi abdominale.

d) L'extension aux viscères intra-thoraciques

L'atteinte des viscères (cœur, péricarde, aorte, pédicules pulmonaires) emprunte la chaîne sympathique pour transmettre les messages nociceptifs et pénètre la moelle entre T1 et T4. Les bronches dépendent du sympathique, mais également du vague ; quant à l'œsophage, il dépend pour sa partie supérieure des nerfs vagues, et du sympathique pour sa partie inférieure. Les afférences sensibles des viscères se projettent sur plusieurs myélomères (de 5 à 7 suivant les niveaux) ce qui explique le caractère diffus des douleurs viscérales (15).

2. Les différents syndromes douloureux thoraciques

Le propos de ce paragraphe est d'évoquer certains tableaux de douleurs thoraciques en rapport avec des cancers pleuropulmonaires, et avec leurs procédures de prise en charge. Ces différents tableaux ont été décrits par André Muller.(14)

Rappelons que le tissu pulmonaire et la plèvre viscérale sont dénués d'innervation sensitive. Il n'y aura donc de douleurs que lorsqu'il y a atteinte des structures pariétales ou des viscères innervées, vaisseaux, arbre trachéobronchique, œsophage.

a) Douleurs par atteinte des structures pariétales

- Syndrome costopleural :

Une atteinte de la plèvre pariétale (infection, épanchement,...) peut, si elle est localisée, donner des douleurs de topographie restreinte (*Fig. 1, zone 1*) ou, si elle est étendue, des douleurs de tout l'hémithorax, gênant la respiration qui les aggrave.

La douleur est ressentie comme "interne" mais aussi comme pariétale profonde. L'examen clinique révèle, outre les signes auscultatoires spécifiques, une cellulalgie pariétale en regard des métamères concernés.

- Syndrome d'irritation diaphragmatique :

Une atteinte de la partie centrale du diaphragme, qu'elle soit due à une pathologie pleuropulmonaire ou à une pathologie abdominale sous-diaphragmatique entraîne, outre une gêne en profondeur, des douleurs référées à l'épaule (*Fig. 1, zone 3*).

Une atteinte de sa partie périphérique donne des douleurs référées à la partie haute de la paroi abdominale (*Fig. 1, zone 4*) ainsi qu'à la région lombaire.

- Syndrome de Pancoast-Tobias :

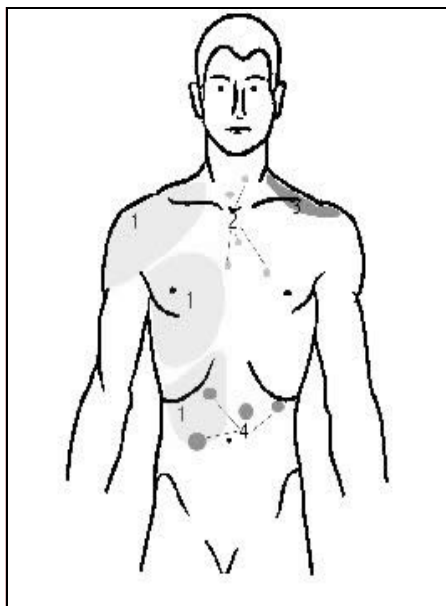
Il s'agit d'un syndrome douloureux en rapport avec une atteinte carcinologique de l'apex pulmonaire. Rappelons que la plèvre pariétale apicale a une innervation sensitive issue des racines C5 à T1. De plus, le plexus brachial est à proximité immédiate de l'apex pulmonaire. Les douleurs sont dès lors constituées de douleurs projetées, par atteinte directe des nerfs, et de douleurs référées.

La douleur thoracique est le plus souvent située en regard de la scapula ou en situation intervertébroscapulaire et une telle douleur est retrouvée chez 40% des patients. Lorsque l'atteinte pariétale postérieure est patente, la douleur irradie alors à la partie interne de l'avant-bras, dans le territoire des racines T1 et T2, où existent des signes neurologiques irritatifs et/ou déficitaires. Plus rarement, la douleur peut se projeter en antérieur, dans le territoire des racines T2 et T3.

Les douleurs ressenties dans le membre supérieur sont localisées au moignon de l'épaule (50% des cas), à la partie interne de l'avant-bras (40% des cas), de la main (15% des cas) et du bras (1% des cas)(14).

Si la tumeur s'étend en direction vertébrale, la douleur est plus fréquemment intervertébroscapulaire.

L'envahissement du canal rachidien est à l'origine de douleurs vertébrales, locales, et éventuellement de douleurs sous-lésionnelles traduisant la compression médullaire. Toutes ces douleurs peuvent être particulièrement intenses, au point d'être insomniantes. Elles sont parfois impulsives à la toux, surtout si le canal rachidien est concerné. Aux signes neurologiques déficitaires et/ou irritatifs, fréquents dans le membre supérieur, peuvent s'ajouter un signe de Claude Bernard Horner.



- 1 : Syndrome costopleural supérieur, moyen et inférieur
- 2 : Syndrome d'irritation trachéobronchique
- 3 : Référence par irritation de la partie centrale du diaphragme
- 4 : Références par atteinte de la périphérie du diaphragme

Figure 1 : Références douloureuses pariétales dans les pathologies de l'appareil respiratoire

- Syndrome de lyse costale

Il arrive qu'une métastase ou une extension tumorale à la paroi envahisse une ou plusieurs côtes et les nerfs intercostaux correspondants. Le patient ressent alors une douleur locale, au site de lésion, accrue parfois par les mouvements respiratoires, toujours par la palpation. Il s'y associe une douleur projetée en avant, dans le territoire des nerfs concernés, territoire dans lequel on peut retrouver des signes déficitaires et/ou irritatifs.

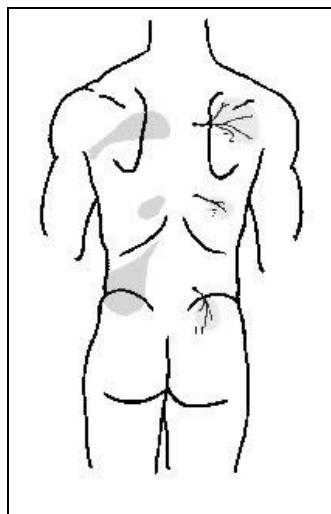
- Syndrome d'atteinte vertébrale

L'atteinte, par métastase ou extension de contiguïté, d'une vertèbre donne des douleurs différentes selon le segment concerné.

Lorsque c'est le corps vertébral qui est touché, la douleur est d'abord rachidienne

intense, accrue par tous les mouvements du rachis, parfois accompagnée de douleurs référées ressenties dans le territoire de la branche antérieure des nerfs somatiques correspondants. Le risque est celui d'un envahissement du canal rachidien.

Lorsque c'est le segment postérieur de la vertèbre qui est touché, la douleur est locale, moins profonde, réveillée par la mobilisation de l'apophyse épineuse correspondante. Elle est accompagnée de douleurs volontiers référées aux branches postérieures des nerfs somatiques correspondants. Le décalage qui existe entre le nerf d'origine et la zone de référence douloureuse (*Figure 2*) doit être connu pour éviter des errances diagnostiques.



A droite : Emergence et territoire sensitif cutané des branches postérieures de T2, T7 et L1.

A gauche : Zones de douleurs référées par injection d'algogène dans les ligaments interépineux innervés par T2, T7 et L1.

Figure 2 : Douleurs d'origine rachidienne

- Douleurs post-thoracotomie

Le syndrome post-thoracotomie, relativement fréquent, survient dans un délai de quelques jours à quelques semaines, voire quelques mois, après une thoracotomie.

Il est classiquement attribué à une lésion du tronc du nerf intercostal. Mais une lésion sous-cutanée d'une perforante latérale peut suffire puisqu'on l'observe parfois après une vidéo-thoracoscopie ou sur le métamère correspondant à la sortie d'un drain thoracique.

Il est rare de noter une hypoesthésie, alors que des signes irritatifs, type allodynie, sont habituels.

Si la topographie douloureuse est plus volontiers confinée à la partie antérieure du métamère, en avant de la cicatrice, il arrive qu'elle s'étende à tout l'hémithorax qui est alors le siège d'une cellulalgie avec piloérection à l'effleurement. On retrouve toujours une ou plusieurs zones gâchettes dans la cicatrice.

Parfois, la douleur a une localisation très antérieure, plus punctiforme, et est aggravée par les mouvements respiratoires amples. Le diagnostic le plus probable est alors celui de chondrodynie, ce qui correspond en fait à une entorse des articulations chondrocostales sus et sous-jacentes à la thoracotomie.

Moins fréquentes, mais plus trompeuses, sont les douleurs d'entorse postérieure, costotransversaire ou costovertébrale. Les douleurs sont réveillées par la pression paravertébrale appuyée des arcs costaux et ressenties à distance, car référées aux branches postérieures des nerfs somatiques correspondants.

Un autre type de douleur que l'on peut rencontrer après thoracotomie est le syndrome myofascial du muscle grand dorsal ou du muscle grand dentelé, lorsqu'ils sont concernés par l'incision. On retrouve à la palpation, dans la masse musculaire, une zone tendue, indurée et un point gâchette. La douleur est locale, dans le muscle, et irradie à la face interne du membre supérieur, en postérieur pour le muscle grand dorsal, en antérieur pour le muscle grand dentelé, pouvant dans les deux cas faire évoquer une névralgie cervicobrachiale.

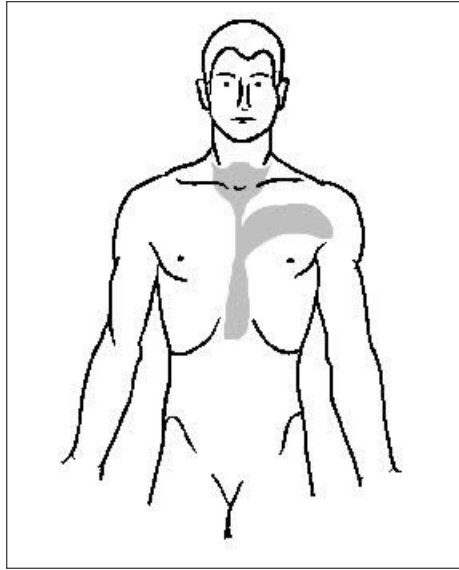
b) Douleurs par atteinte des structures viscérales

- Syndrome d'atteinte trachéobronchique

La douleur n'est pas le signe le plus fréquent dans les atteintes de l'arbre trachéobronchique. Lorsque douleur il y a, elle est profonde, mais aussi référée à la paroi thoracique, avec une "somatotopie" de niveau (*Fig. 1, zone 3*).

- Syndrome d'atteinte oesophagienne

L'atteinte œsophagienne (compressive, postradique,...) donne, en plus d'une dysphagie, des douleurs profondes, référées à la paroi antérieure du thorax (*Figure 3*) et à la région dorsale avec, là aussi, une "somatotopie" de niveau.



*Figure 3 : Références douloureuses pariétales antérieures
au décours de pathologies oesophagiennes*

- Syndrome d'hyperpression médiastinale

Qu'elle soit due à un envahissement, et alors on aura des symptômes trachéobronchiques et/ou œsophagiens, ou à une thrombose de la veine cave supérieure, et alors il y aura œdème et circulation collatérale, un signe douloureux souvent précoce à ne pas méconnaître est la présence de céphalées diffuses et persistantes, accrues par la toux.

B. LA DOULEUR REFRACTAIRE

La prise en charge de la douleur cancéreuse repose classiquement sur trois paliers (16) définis par l'OMS. Au cours de la phase avancée du cancer, le recours aux antalgiques du troisième palier (opioïdes forts) est fréquent.

Dans le cadre de douleurs mixtes (douleurs nociceptives et neuropathique associées), les antiépileptiques et antidépresseurs sont utilisés.

La douleur cancéreuse réfractaire est définie comme une douleur persistante malgré un traitement bien conduit (c'est à dire respectant l'échelle de l'OMS et après rotation des opioïdes), et une dose de morphiniques supérieure à 300 mg/jour E.M.O (Equivalent Morphine Orale), ce chiffre ayant été établi d'après l'étude de Smith en 2002(12), où la dose médiane avant implantation était de 260 mg/j.

Face à ces douleurs cancéreuses réfractaires, plusieurs techniques interventionnelles, se sont développées, certains auteurs proposant même de les inclure dans un quatrième palier de l'OMS (17).

Ces techniques nécessitent une prise en charge globale et pluridisciplinaire. Elles doivent être réservées aux douleurs rebelles, selon la devise « primum non nocere ».

Nécessitant le recours à des équipes spécialisées et étant consommateur de ressources, elles peuvent être difficiles à mettre en œuvre. Mais l'efficacité de ces techniques, et leur incidence sur l'amélioration de la qualité de vie en font des techniques de choix. La décision multidisciplinaire devra donc prendre en compte la balance coût/bénéfices.

L'antalgie est obtenue par des techniques de destruction tumorale, de dévascularisation de consolidation, et de neuromodulation de la douleur.

- En radiologie, l'alcoolisation, les infiltrations, la radiofréquence, la cimentoplastie, ou la cryothérapie sont utilisées.

- La radiothérapie mise en place peut être ciblée ou métabolique.

- Le recours à la chirurgie et à la neurochirurgie peut être nécessaire (stabilisations, décompressions).

- La neuromodulation est également utilisée, comme la stimulation magnétique transcrânienne et la stimulation médullaire.

Outre ces techniques, l'analgésie intrathécale (appartenant à l'analgésie périmédullaire avec l'analgésie périurale) est indiquée dans ces douleurs réfractaires, mais est souvent proposée tardivement (17)(18).

Dans le contexte de la douleur pleuropulmonaire, la douleur est complexe car mixte (nociceptive et neuropathique), étendue et peu accessible à un traitement local type geste infiltratif. En cas de douleur neuropathique, les thérapeutiques par voie entérale ou parentérale sont limitées. De plus, les techniques chirurgicales, radiologiques interventionnelles et radiothérapiques sont parfois insuffisantes.

C. EFFETS SECONDAIRES DES MORPHINIQUES

Au niveau moléculaire, la morphine mime l'action de molécules produites naturellement dans le cerveau, les endorphines, en se liant aux récepteurs μ -opiacés (récepteurs exprimés à la surface des cellules du système nerveux central).

Mais la morphine provoque des effets secondaires délétères qui s'expliquent notamment par le fait qu'elle déclenche une réponse cellulaire différente de celle induite par les endorphines. La morphine et les endorphines se liant au même récepteur, ces deux molécules stabiliseraient les récepteurs μ -opiacés dans des conformations spatiales distinctes à l'origine des différences de réponses biologiques (19).

Les différents effets secondaires sont les suivants :

- La constipation, par la diminution du péristaltisme intestinal, de la sécrétion intestinale et par le renforcement de la contraction du pylore est un effet secondaire constant, non soumis à l'accoutumance.

- Les nausées et les vomissements. Ils sont liés à une stimulation de la « trigger zone » de l'hypothalamus, à une stimulation vestibulaire et à une diminution de la vidange gastrique.

- La somnolence et la sédation

- Les troubles cognitifs : troubles de l'attention, de la concentration pouvant aller jusqu'à un syndrome confusionnel

Parmi les autres effets secondaires, il faut citer la rétention urinaire pouvant induire un état d'agitation au premier plan, les sueurs, et le prurit (20).

Une échelle de mesure des effets secondaires dus à la morphine peut être utilisée pour comparer deux groupes avant et après la mise en place d'une technique. Elle les répartit en six catégories : nausées/vomissements, endormissement, confusion, prurit, constipation et troubles mictionnels. Ils sont classés en 4 niveaux :

- Absent (valeur = 0)
- Mineur : perturbant peu la vie du patient ou bien soulagés par un traitement symptomatique (valeur = 1)
- Modéré : perturbant la vie du patient de façon intermittente ou moyennement soulagés par un traitement symptomatique (valeur = 2)
- Sévère : perturbant la vie du patient de manière quasi-constante (valeur = 3)

La somme de ces valeurs constituera un index de sévérité des effets secondaires allant de 0 à 18.

La mauvaise tolérance des traitements morphiniques met en péril une analgésie correcte. Par ailleurs, l'augmentation progressive des opioïdes forts peut créer ou majorer ces effets secondaires, et faire courir des risques aux patients ou altérer leur qualité de vie. Ces effets secondaires contribuent à la dégradation de l'état général, et limitent les possibilités de maintien à domicile du patient par la diminution de la mobilisation.

D. ALTERATION DE LA QUALITE DE VIE

La gravité de cette douleur chez ces patients est liée à son intensité, son rythme souvent quotidien, mais également à son retentissement global, notamment sur la qualité de vie.

L'impact de la douleur sur la qualité de vie est mesuré de façon pluridimensionnel. La douleur est évaluée, ainsi que son retentissement sur les activités de vie quotidiennes du patient (c'est à dire le handicap induit), le psychisme du patient (qualité du sommeil, anxiété, dépression...) et les fonctions sociales et professionnelles.

Différentes échelles de mesure de la qualité de vie peuvent être utilisées en recherche clinique selon la pathologie initiale, de l'échelle numérique simple (0 : pas de gêne, à 10 : gêne complète) jusqu'à des échelles plus spécifiques comme l'*Hospital Anxiety and Depression scale* (HAD) pour mesurer l'anxiété et la dépression induite.

La qualité de vie des malades fait aujourd'hui partie à part entière de la prise en charge des patients selon les recommandations pour le plan Cancer 2009-2013 (16).

Dans l'étude européenne de 2010 précédemment citée, parmi les patients douloureux au moins plusieurs fois dans la semaine, la prévalence des symptômes dus à la douleur étaient les suivants : 69% révélaient des difficultés pour la gestion de leurs activités quotidiennes, 52% ressentaient un impact sur leur activité professionnelle, 43% se sentaient être un poids plus lourd pour l'entourage et 32% ont pu souhaiter la mort quand la douleur a été intense. 48% de ces patients déclarent avoir une bonne qualité de vie (2).

Une échelle est utilisée pour apprécier l'état général du malade et son autonomie : le Performance Status (PS) utilisé par l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ou statut OMS (21).

La cotation est la suivante :

- 0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
- 1 : Activité physique diminuée mais malade ambulateur et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
- 2 : Malade ambulateur et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
- 3 : Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
- 4 : Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Il ne faut pas négliger que toute douleur survenant chez un patient est source d'angoisse, qu'il soit atteint de cancer ou en rémission. La douleur peut aussi avoir une fonction d'alarme, traduire une évolutivité voire une récurrence de la maladie d'où la nécessité de l'explorer (22).

II. ANALGESIE INTRATHECALE

A. DEFINITION

L'analgésie périmédullaire, ou spinale, est composée de l'ensemble des techniques permettant de déposer une substance analgésiante le plus près possible de son site d'action potentiel dans la région de la moelle épinière (23).

L'objectif est de permettre à la substance de s'affranchir des différentes barrières biologiques qu'elle devrait traverser avant d'atteindre son lieu d'action si elle était administrée par voie systémique, et par conséquent d'optimiser sa biodisponibilité et de diminuer sa posologie et ses effets secondaires. L'analgésie intrathécale peut ainsi être obtenue avec des doses environ 300 fois plus faibles que celles utilisées par voie orale.

Orale	Intraveineuse	Péridurale	Intrathécale
300 mg	100 mg	10 mg	1 mg

Figure 4 : Ratio d'équi-analgésie selon la voie d'administration (9)

Nous nous concentrerons sur l'administration de ces antalgiques effectuée par voie intrathécale, c'est à-dire directement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), dans l'espace sous arachnoïdien. La voie péridurale utilisant l'espace péridural, situé entre le fourreau ostéo-ligamentaire et la dure-mère, est l'autre type d'analgésie périmédullaire.

La voie intrathécale a supplanté au cours des dix dernières années l'analgésie péridurale, pour des raisons techniques, de limitation du risque infectieux, et d'amélioration de l'autonomie et de la sécurité grâce aux pompes totalement implantées (24).

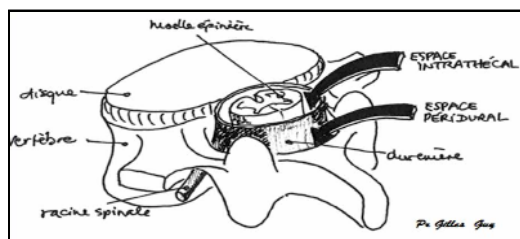


Figure 5 : Sites d'action de l'analgésie péridurale et intrathécale

B. RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ANALGESIE INTRATHECALE DANS LES DOULEURS CANCEREUSES

a) Les recommandations françaises

Les différentes recommandations françaises récentes sont les suivantes :

1°) La Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) et la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), ont réalisé en mars 2013 des recommandations formalisées d'experts à propos de l'anesthésie locorégionale dans le traitement des douleurs cancéreuses.

Il est précisé qu'il faut réaliser une analgésie intrathécale dans les douleurs chroniques cancéreuses réfractaires malgré un traitement antalgique bien conduit suivant les recommandations de l'OMS, et chez les patients ayant des effets indésirables graves aux traitements antalgiques.

Concernant la différence avec l'analgésie péridurale, il est dit qu'à l'exception des symptomatologies localisées, chez les patients ayant une espérance de vie courte, il n'est pas possible de recommander l'analgésie péridurale dans la douleur chronique cancéreuse réfractaire. (*Grade I+*)

Quant au délai et aux molécules, il est indiqué que la mise en place d'une pompe implantée est possible si la survie du patient est estimée au moins à 3 mois ; et que la morphine est le traitement de référence par voie intrathécale, les anesthésiques locaux, la clonidine et le ziconotide pouvant également être utilisés en association (8).

2°) L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) recommande en 2010 l'utilisation de la morphine ayant une AMM dans les douleurs sévères par voie intrathécale, péridurale ou intracérébroventriculaire. Elle est recommandée dans les situations suivantes :

- Douleurs rebelles à de fortes doses d'opioïdes administrés par les autres voies d'administration (orale, parentérale, transdermique) ou escalade thérapeutique rapide,
- Effets indésirables non contrôlés des opioïdes administrés par les autres voies d'administration (orale, parentérale, transdermique) (*Grade A*). L'administration de morphine par voie intrathécale est à privilégier par rapport à la voie péridurale en cas d'administration

prolongée. La voie intracérébroventriculaire est une alternative notamment dans les douleurs de la tête et du cou (7).

b) Les recommandations internationales

En 2012, une conférence de consensus internationale présente deux algorithmes différents en terme de prise en charge pharmacologique, en fonction du caractère nociceptif (*Figure 6*) ou neuropathique (*Figure 7*) de la douleur (25). Elle fait suite à la recommandation américaine de 2011 (26).

Line 1	Morphine	Hydromorphone	Ziconotide	Fentanyl
Line 2	Morphine + bupivacaine	Ziconotide + opioid	Hydromorphone + bupivacaine	Fentanyl + bupivacaine
Line 3	Opioid (morphine, hydromorphone, or fentanyl) + clonidine			Sufentanil
Line 4	Opioid + clonidine + bupivacaine		Sufentanil + bupivacaine or clonidine	
Line 5	Sufentanil + bupivacaine + clonidine			

Figure 6 : Douleur nociceptive : Algorithme décisionnel de la conférence de consensus internationale de 2012 sur les molécules utilisables en intrathécal (26)

Line 1	Morphine	Ziconotide	Morphine + bupivacaine
Line 2	Hydromorphone	Hydromorphone + bupivacaine or Hydromorphone + clonidine	Morphine + clonidine
Line 3	Clonidine	Ziconotide + opioïd	Fentanyl
Line 4	Opioïd + clonidine + bupivacaine		Bupivacaine + clonidine
Line 5	Baclofen		

Figure 7 : Douleur neuropathique : Algorithme décisionnel de la conférence de consensus internationale de 2012 sur les molécules utilisables en intrathécal (25)

La recommandation de 2007 (27) aux Etats-Unis (*Figure 8*) reprend les recommandations de 2003 (28) et 2005 (29). Elle introduit une nouvelle molécule, le ziconotide, pouvant être proposé en première ligne, indépendamment du caractère neuropathique ou nociceptif de la douleur.

2007 POLYANALGESIC ALGORITHM FOR INTRATHECAL THERAPIES		
Line #1:	(a) morphine	↔ (b) hydromorphone ↔ (c) ziconotide
Line #2:	(d) fentanyl	↔ (e) morphine/hydromorphone + ziconotide ↔ (f) morphine/hydromorphone + bupivacaine/clonidine
Line #3:	(d) clonidine	↔ (h) morphine/hydromorphone/fentanyl bupivacaine +/-clonidine + ziconotide
Line #4:	(i) sufentanil	↔ (j) sufentanil + bupivacaine +/-clonidine + ziconotide
Line #5:	(k) ropivacaine, buprenorphine, midazolam meperidine, ketorolac	
Line #6:	Experimental Drugs gabapentin, octreotide, conceptide, Neostigmine, Adenosine, XEN2174, AM336, XEN, ZGX 160	

Figure 8 : Algorithme décisionnel de la conférence de consensus de 2007 sur les molécules utilisables en intrathécal dans la douleur chronique (27)

C. CONTRE INDICATIONS

Les principales contre-indications sont l'hypertension intracrânienne et les obstacles médullaires. Il est également nécessaire en cancérologie de vérifier l'absence d'aplasie et la limite inférieure de 1000 polynucléaires/mm³ est acceptée. De même une thrombopénie inférieure à 100 000 /mm³ doit être corrigée. Il faudra être vigilant au délai de réalisation du geste en cas de chimiothérapie, afin de garantir les meilleures chances de cicatrisation. Une cachexie profonde contre-indique la mise en place d'une pompe interne en raison du risque de non-cicatrisation et d'externalisation de la pompe. Les stomies digestives et urinaires ne sont pas un obstacle à la mise en place (24).

D. MATERIEL

Il existe deux types d'infusion : soit par une pompe externalisée branchée sur un système de chambre implantée en position sous-cutanée soit par une pompe implantée.

Il n'existe qu'une seule pompe actuellement sur le marché : Medtronic Synchromed II®, avec un réservoir de 20 ou 40 mL(24).

Le code de la sécurité sociale déclarait en 2009, le prix des dispositifs à 369,25 € pour un cathéter, 6 186 € pour une pompe implantable programmable à débit variable et 1 012,53 € pour une télécommande (30). Cependant, ce prix est à comparer aux coûts de la prise en charge du patient en absence de ce dispositif.

Les modes d'administration peuvent se faire par bolus simple (mode parfois utilisé en absence de pompe, mais ne permettant pas d'avoir un taux stable d'antalgiques et augmentant le risque infectieux par injection quotidienne), en mode continu (qui est le mode de référence pour la voie intrathécale), ou en mode continu associé à des bolus (24).

Un test préalable est de mise en douleur chronique non cancéreuse, mais est actuellement discuté et remis en cause dans la douleur cancéreuse (26).

E. LES DIFFERENTES MOLECULES UTILISABLES PAR VOIE INTRATHECALE

L'activité pharmacologique d'un traitement administré par voie intrathécale est étroitement liée à sa capacité de diffusion dans la corne postérieure de la moelle épinière à partir de son lieu de distribution.

Ainsi, l'anatomie des structures à traverser, la composition physicochimique du médicament (telle l'hydrophilie ou la baricité du produit), le lieu de distribution et la vitesse de diffusion dans le LCR sont les éléments majeurs de cette activité (24).

Le devenir d'une substance injectée par voie intrathécale dépend de plusieurs facteurs :

- La baricité correspond au rapport entre la densité de la solution et la densité du LCR, mesurées à une température donnée. Une solution ayant la même densité que le LCR est dite isobare. Lorsqu'on ajoute de l'eau distillée, la solution devient hypobare. Par exemple, une solution de bupivacaïne hypobare est obtenue en ajoutant 25% d'eau distillée à une solution de Carbostesin® 0.5%. Si on ajoute du glucose, la solution devient hyperbare. A cause de la gravité, les solutions hypobares ont tendance à « monter » tandis que les solutions hyperbares ont tendance à « descendre ». La position du patient dans les minutes qui suivent l'injection détermine le sens de migration de la solution injectée, jusqu'à ce qu'intervienne la fixation.(23)
- La diffusion selon le gradient de concentration : Le LCR est vierge de substance à visée antalgique alors que la solution injectée est à concentration élevée.(23)
- L'hydrophilie est un élément majeur de la diffusion des molécules utilisées par voie périmédullaire, le LCR étant constitué essentiellement d'eau. Ainsi , les drogues très hydrophiles auront une demi-vie plus longue par voie intrathécale que les molécules lipophiles qui seront réabsorbées plus rapidement, par la dure-mère, la pie-mère et la substance blanche de la moelle(24).
- Les phénomènes de convection : l'injection d'un certain volume de solution dans le LCR provoque un déplacement liquidien qui vient s'ajouter à ceux de la circulation physiologique.(23)
- Les associations médicamenteuses intrathécales doivent également être stables dans les pompes (24)
- La localisation postérieure du cathéter est essentielle dans la diffusion vers la corne postérieure.

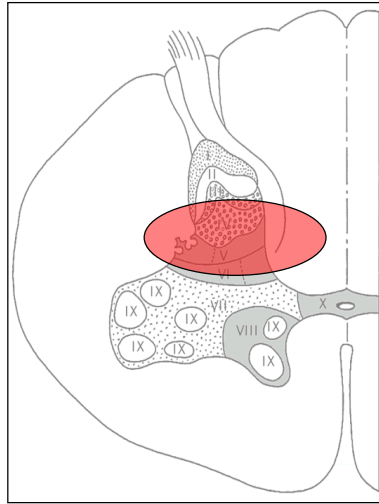


Figure 9 : Corne postérieure de la moelle épinière

1. [La morphine](#)

La morphine, principe actif de l'opium, a été découverte en 1803 et les récepteurs et des opioïdes endogènes (endorphines) dans les années 1970.

La morphine a un mode d'action pré-synaptique en agissant par activation des récepteurs liés à protéine G en bloquant le flux calcique entrant. Les récepteurs couplés à une protéine G se situant essentiellement sur la terminaison des fibres C et peu sur les fibres A δ , la morphine ne bloque qu'une partie des canaux calciques.

Elle a également un mode d'action post-synaptique par hyperpolarisation de la membrane.

C'est le médicament de référence par voie intrathécale. Son hydrophilie lui assure une longue durée d'action (12 à 24h).

Sa diffusion est limitée autour de l'extrémité du cathéter. La position de celui-ci est donc essentielle pour l'efficacité. On dispose de formes concentrées (50 mg/mL), sans adjuvants.

Aucune toxicité médullaire n'a été mise en évidence.

C'est le seul morphinique autorisé par voie intrathécale.(24)

2. [Les anesthésiques locaux](#)

Les anesthésiques locaux bloquent les canaux sodiques au niveau des racines en intradural et des fibres A de gros calibre.

Les anesthésiques locaux sont largement utilisés par voie périmédullaire, notamment en cancérologie pour leur action sur les douleurs nociceptives et neuropathiques, et pour limiter l'augmentation des doses de morphinique au cours du temps.

Ils ont un effet synergique avec opiacés en renforçant l'inhibition présynaptique.

La ropivacaïne (Naropéine®) est utilisable au long cours par voie périmédullaire.

La bupivacaïne est le médicament de référence en raison de sa puissance et de sa longue durée d'action. Mais en France, nous ne disposons pas de forme suffisamment concentrée de bupivacaïne pour une utilisation rationnelle de cette molécule dans le traitement de la douleur chronique par voie intrathécale.

Les études expérimentales animales sont discordantes quant à la neurotoxicité des anesthésiques locaux. La concentration des anesthésiques locaux et la longue durée d'utilisation utilisés semble être le déterminant principal de la neurotoxicité.

Leurs principaux effets secondaires sont une hypovolémie relative avec hypotension orthostatique et une faiblesse musculaire en cas de blocage moteur (24).

3. [Les agonistes adrénergiques : la clonidine \(Catapressan®\)](#)

La clonidine se lie aux récepteurs α_2 adrénergiques (couplés à protéine G) et hyperpolarise la membrane. Elle diminue les décharges au niveau de la corne postérieure liées à la stimulation des afférents de petits calibres (Ad et C).

Cette molécule présente un intérêt en association avec d'autres molécules, notamment sur les douleurs neuropathiques et aurait également une activité anti-hyperalgésiante.

Ses principaux effets secondaires retrouvés sont une hypotension orthostatique dépendante de la dose et des effets sédatifs et une sécheresse buccale. Lors d'un sevrage brutal, un rebond hypertensif sévère peut survenir.(24)

4. Les antagonistes des canaux calciques voltage-dépendants de type N : le ziconotide (Prialt®)

Il s'agit d'une molécule très hydrophile qui ne peut-être utilisée que par voie intrathécale.

C'est la version synthétique d'une de l' ω - conotoxine extraite du venin d'un escargot marin du Pacifique, le *Conus Magus*.

C'est le premier agent bloqueur des Canaux Calciques Voltages Dépendants (CCVD) utilisable en clinique humaine.

Contrairement aux antalgiques morphiniques, le ziconotide ne se lie pas aux récepteurs opioïdes μ et κ , donc ne procure pas d'effet dépressur respiratoire, d'effets hormonaux et d'effet de tolérance ou de sevrage.

L'efficacité clinique du Ziconotide a été prouvée, cependant elle peut être responsable d'effets indésirables notamment neuropsychiques limitant son utilisation et rendant indispensable une titration faible et lentement progressive (24).

5. Autres molécules

Les agonistes des récepteurs GABA-B, le baclofène (utilisé dans le traitement de la spasticité), et la kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, n'est pas recommandable par voie périmédullaire (25).

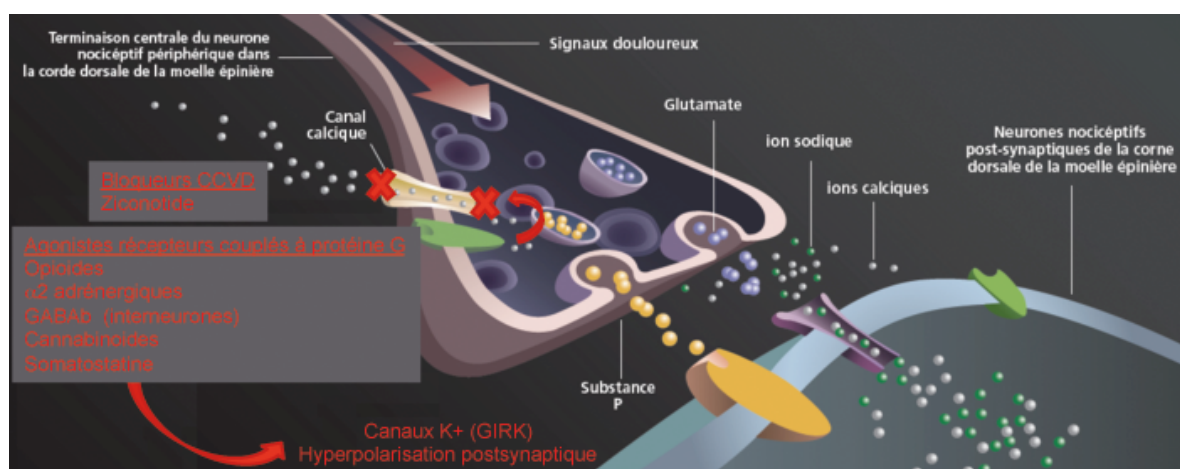


Figure 10 : Contrôle de la transmission synaptique de l'influx nociceptif

F. BALANCE BENEFICES/RISQUES

L'évaluation de la morbidimortalité de la technique est un des éléments essentiels dans l'indication et l'application de l'analgésie intrathécale.

Les principaux effets secondaires rapportés sont soit liées à des problèmes de matériel, soit des complications chirurgicales précoces ou tardives, soit en lien avec les molécules utilisées.

1. Les effets secondaires liés au traitement

Nous allons ici détailler les différents effets secondaires. (24)

-Surdosage

Le surdosage est rare si l'on observe le schéma de conversion de la voie orale ou intraveineuse à la voie spinale. En cas d'hyperalgésie, il faudra être vigilant car ce risque est majoré.

-Sevrage

Compte tenu des doses élevées d'opioïdes utilisées avant l'implantation, le syndrome de sevrage peut apparaître dès la mise en place. Il se manifeste par une irritabilité, des crampes, des sueurs. Afin d'en diminuer l'incidence, on peut réaliser un sevrage progressif des opioïdes oraux avec une augmentation parallèle des traitements par voie spinale.

-Rétention urinaire

Elle est fréquente, en période postopératoire immédiate après la mise en place du traitement, surtout chez l'homme après 60 ans. Elle est due à l'action des opioïdes mais également des anesthésiques locaux sur le contrôle du sphincter. Un sondage urinaire transitoire est parfois nécessaire.

- Les effets digestifs :

L'apparition d'une diarrhée transitoire peut être notée, à cause de la levée de la constipation.

-Le granulome

Le développement d'une masse inflammatoire à l'extrémité du cathéter a été rapporté. Les signes cliniques « alarmants » sont une perte d'efficacité antalgique et l'apparition d'un déficit neurologique. Dans le contexte d'une douleur cancéreuse, cette surveillance clinique peut être difficile et le diagnostic retardé. Le mécanisme physiopathologique invoqué est celui d'une inflammation développée aux dépens des méninges en lien avec les molécules infusées, essentiellement la morphine, plutôt qu'avec le matériel.

-Les perturbations endocriniennes

Une impuissance, un syndrome oedémateux peut survenir après la mise en place d'une analgésie intrathécale. Ces perturbations sont dues à l'action de la morphine sur le système hypothalamohypophysaire.

-Les effets psychiques

Une levée de l'anxiolyse peut être constatée.

-Les effets secondaires spécifiques à chaque molécule

Nous les avons décrits précédemment.

2. Les complications liées à la technique

Les complications liées à la technique sont les suivantes : (24)

-Les syndromes de fuite du liquide céphalo rachidien (LCR)

Relativement fréquents en période postopératoire, ils se traduisent généralement par des céphalées. Celles ci sont habituellement résolutives en trois à sept jours sans traitement. Un « blood patch » (injection de sang autologue dans l'espace péri-dural lombaire), peut éventuellement être proposé.

-Les collections de loge

Elles surviennent précocement après la mise en place et sont la plupart du temps résolutive après ponction évacuatrice. Une infection doit être systématiquement recherchée. La présence d'ascite semble être un facteur favorisant.

-Les complications liées au cathéter

Les migrations du cathéter sont rares si la fixation est assurée lors de la mise en place, les ruptures et déconnexions sont rares. Les plicatures et obstructions sont plus fréquentes avec les cathéters périduraux. Le diagnostic doit être envisagé devant une aggravation brutale des douleurs et un contrôle doit être réalisé par fluoroscopie ou scanner.

-Les complications liées à la pompe

Les retournements de pompe dans la loge sont rares. Une loge trop grande, l'obésité et une fixation insuffisante sont les facteurs les plus souvent retrouvés.

-Les complications infectieuses

L'infection peut être superficielle (de loge), ou profonde.

-Les complications liées à la cicatrisation

G. MODALITES ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE

Une information doit être délivrée au patient sur les aspects techniques (mise en place, remplissage, alarmes, bolus, gestion quotidienne au domicile), les avantages, les risques liés à l'implantation et les effets secondaires. Il est important d'avertir le patient que la technique ne permettra pas forcément d'arrêter complètement ses traitements antalgiques systémiques et n'empêchera pas l'évolution de sa maladie.

Un délai de réflexion est laissé au patient, pendant lequel l'équipe sera disponible pour apporter des réponses à ses interrogations. A Nantes et à Angers, ce délai est d'environ une semaine, sauf cas d'urgence. Les équipes doivent être impérativement formées à son utilisation : mise en place, programmation et induction, interrogation de la pompe et remplissage.

La maladie cancéreuse est une source de détresse psychosociale. L'implantation d'un corps étranger, ainsi qu'un (nouveau) passage au bloc opératoire, peuvent entraîner une déstabilisation sur le plan psychique à prendre en compte. Une évaluation psychologique est nécessaire avant la décision finale (25).

La décision d'indication de cette technique invasive se prendra de manière pluridisciplinaire, et au mieux lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'algologie, qui prendra en compte le type de la douleur, les traitements entrepris et leurs effets secondaires, le projet du patient (et celui de sa famille selon les circonstances), le projet médical et l'espérance de vie .(24)

III. PATIENTS ET METHODES

Conscients que l'analgésie intrathécale peut avoir un réel impact bénéfique dans la prise en charge de la douleur cancéreuse des patients, cette étude a été réalisée plus spécifiquement dans le cadre des douleurs pleuropulmonaires.

A. SELECTION DES PATIENTS

Les patients ont été rétrospectivement sélectionnés pour rentrer dans l'étude de façon exhaustive sur une période de 8 ans, entre janvier 2006 et décembre 2013, aux CHU de Nantes et Angers et à l'Institut Cancérologique de l'Ouest (ICO) composé du centre Paul Papin d'Angers et du centre René Gauducheau de Nantes.

Les critères nécessaires à l'inclusion étaient les suivants :

- Patient de plus de 18 ans.
- Patient atteint d'un cancer bronchopulmonaire ou d'un mésothéliome pleural malin (ou « ayant été atteint » pour les patients en rémission).
- Patient implanté d'un site intrathécal ou d'une pompe intrathécale à Nantes ou à Angers.
- Analgésie intrathécale utilisée pour des douleurs pleuropulmonaires d'origine cancéreuse ou séquellaires du cancer et de ses thérapeutiques.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Pathologie psychiatrique décompensée.

B. ELABORATION DU RECUEIL DE DONNEES

Le recueil des données s'est fait de façon rétrospective, par analyse des dossiers informatisés et papiers.

Le critère principal étant l'analyse de l'intensité de la douleur sur une échelle de la douleur, nous pouvons la décrire à présent.

L'Echelle Numérique (EN) a été choisie pour cette étude. C'est une échelle d'auto-évaluation validée, simple et reproductible, utilisée pour coter l'intensité de la douleur. Elle va de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable). Le patient peut répondre par oral ou par écrit sur une grille établie, mais l'évaluation orale est la plus pratiquée (31).

Les différentes données à rechercher étaient les suivantes :

Données initiales :

- Date de naissance du patient
- Sexe du patient
- Pathologie cancéreuse initiale avec son histologie
- Date et âge du patient au diagnostic
- Date et âge du patient à l'instauration de l'analgésie intrathécale
- Localisation de la douleur
- Le Performance Status (PS) à l'instauration de l'analgésie intrathécale
- Echelle Numérique de la douleur (EN) avant implantation
- Motif de la mise en place de l'analgésie intrathécale
- Effets secondaires des morphiniques avant l'instauration de l'analgésie intrathécale
- Dose journalière de morphine orale initiale (ou équivalent)
- Co-analgésiques utilisés avant l'instauration de l'analgésie intrathécale
- Pronostic estimé supérieur ou inférieur à 3 mois

Données suite à l'instauration de l'analgésie intrathécale :

- Type d'analgésie choisie : site ou pompe
- Molécules utilisées en intrathécal à l'instauration
- Niveau de montée du cathéter
(le repère étant le numéro de la vertèbre la plus proche)
- EN à 30 jours (J30) de l'instauration de l'analgésie intrathécale
- Données qualitatives sur l'évolution de la qualité de vie
- Incidents lors de la pose ou de l'utilisation
- Effets secondaires liés aux traitements
- Durée de l'hospitalisation post-opératoire
- Nombre de consultations pour remplissage de pompe et/ou équilibre antalgique
- Nombre d'hospitalisations pour remplissage de pompe et/ou équilibre antalgique
- Date du décès ou de la fin de la période d'inclusion,
avec calcul de la durée d'utilisation de l'analgésie intrathécale

C. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

Les calculs statistiques sont réalisés avec le logiciel Winstat.

Les résultats sont donnés avec un intervalle de confiance à 95% (IC) et les calculs de significativité sont donnés à une valeur $p < 0,05$.

Les probabilités de survie sont calculées suivant la méthode de Kaplan Meier.

IV. RESULTATS

A. PATIENTS

1. Inclusion des patients

52 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire ou mésothéliome pleural malin ont bénéficié d'une analgésie intrathécale entre janvier 2006 et décembre 2013 à Nantes et Angers aux CHU et à l'ICO. Une patiente à Nantes a bénéficié d'un test mais n'a pas souhaité être implantée, dans un contexte de trouble psychiatrique. Elle n'a pas été incluse.

51 patients étaient donc éligibles. Parmi eux 30 patients ont été implanté pour des douleurs non thoraciques.

21 patients étaient atteints de douleurs thoraciques dont 4 patients atteints de douleurs costales d'origine métastatique osseuse.

17 patients étaient donc atteints de douleur pleuropulmonaire stricte (13 patients d'Angers et 4 patients de Nantes). Ce sont ces 17 patients qui seront l'échantillon pour notre étude.

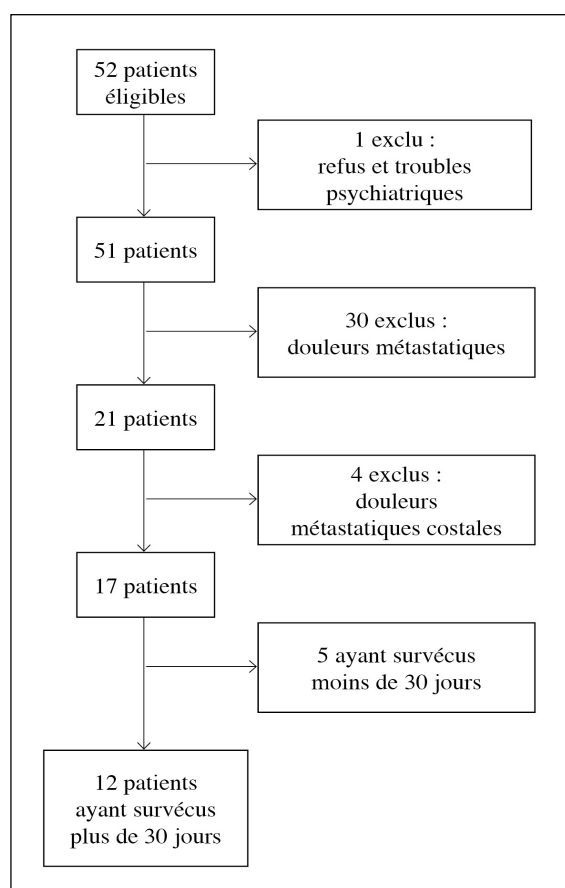


Figure 11 : Flowchart

2. Démographie

Parmi les 17 patients atteints de douleur pleuropulmonaire, il y avait 14 hommes (82,35%) et 3 femmes (17,65%).

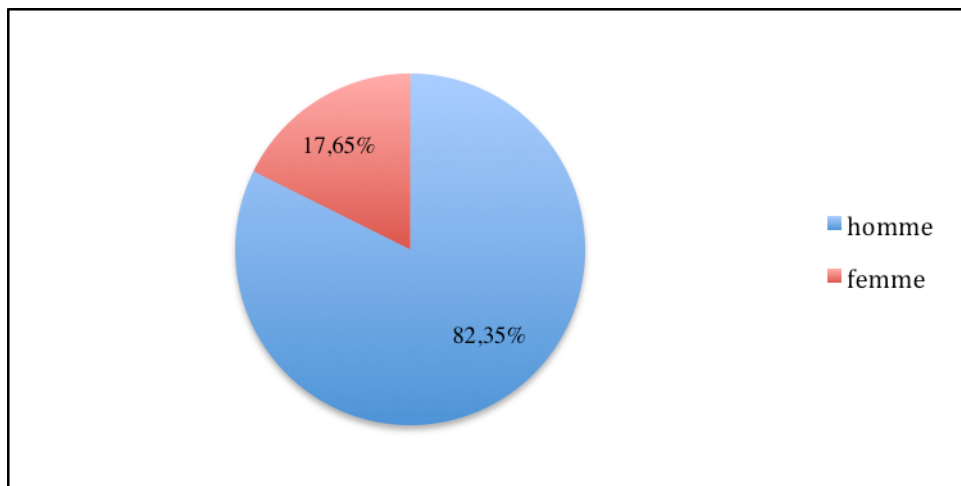


Figure 12 : Démographie des patients atteints de douleur pleuropulmonaire

L'âge moyen au moment du diagnostic de pathologie cancéreuse était de 55,60 ans +/- 8,55 années, moyenne calculée pour 16 patients (une donnée manquante (NC) pour un patient).

L'âge moyen à l'instauration de l'analgésie intrathécale était de 58,35 ans +/- 8,12 années avec des extrêmes allant de 47 ans à 75 ans.

Le délai entre le diagnostic et l'implantation était de 2,69 ans en moyenne.

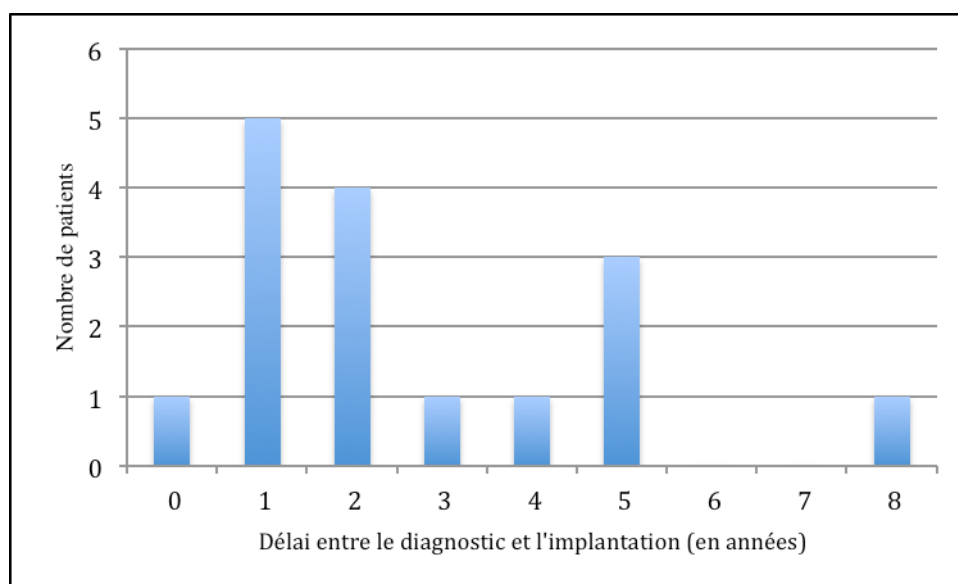


Figure 13 : Répartition des patients selon le délai entre diagnostic et implantation

3. Répartition par pathologie

Parmi ces 17 patients, 13 d'entre eux étaient atteints (ou avait été atteint pour le patient en rémission) d'un cancer bronchopulmonaire (11 hommes et 2 femmes), et 4 patients étaient atteints d'un mésothéliome pleural malin (3 hommes et 1 femme).

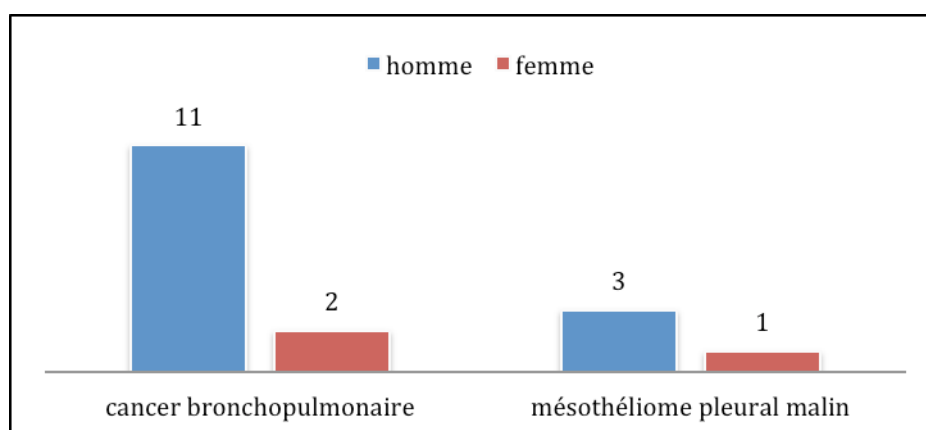
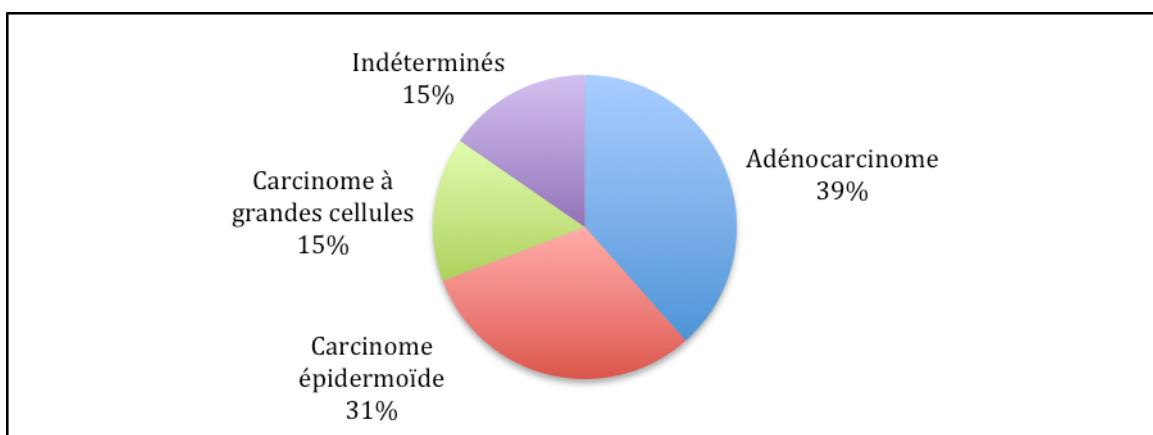


Figure 14 : Répartition des patients selon leur pathologie

Chacun des 13 patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire avaient un cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » : 5 patients avaient un adénocarcinome, 4 patients avaient un carcinome épidermoïde, 2 patients avaient un carcinome à grandes cellules et 2 patients avaient un cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » d'histologie indéterminée.



*Figure 15 : Répartition des 13 patients atteints de cancer bronchopulmonaire
« non à petites cellules » selon leur histologie*

4. Performance Status

Parmi ces 17 patients, le statut OMS ou Performance Status à l'instauration de l'analgésie intrathécale était en moyenne de 2,29 +/- 1,10 pour une médiane à 2.

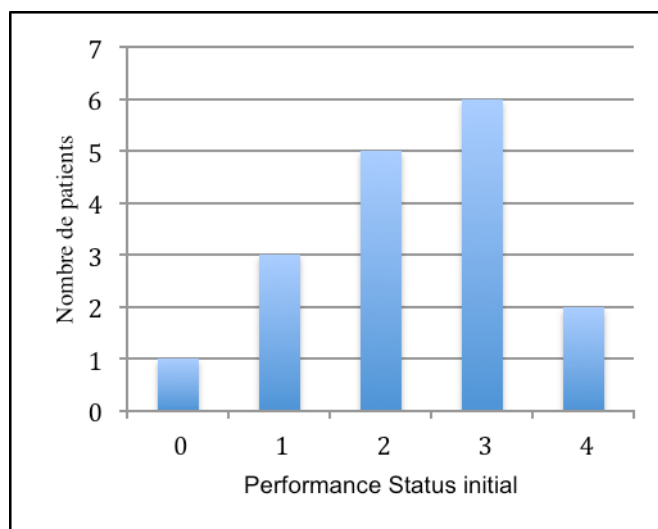


Figure 16 : Répartition des patients selon leur Performance Status

5. Caractérisation des douleurs

Parmi les 17 patients atteints de douleurs pleuropulmonaires, 9 patients (52,94%) présentaient une douleur pariétale avec irradiation dans un des membres supérieurs type syndrome de Pancoast Tobias, 7 patients (41,17%) présentaient une douleur pariétale et 1 patient en rémission présentait des douleurs pariétales avec irradiation dans les deux membres supérieurs sans trajet radiculaire, dans un contexte de douleur séquellaire post-thoracotomie.

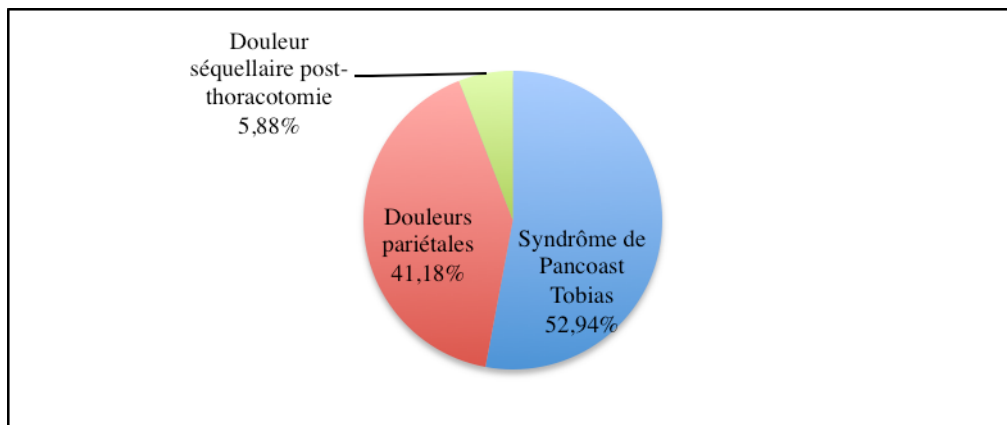


Figure 17 : Répartition des patients selon la caractérisation de leur douleur

B. EVALUATION DE LA PROCEDURE

1. Mise en place de l'analgésie intrathécale

Les différents motifs de la mise en place de l'analgésie intrathécale pour ces 17 patients étaient les suivants : le motif était la douleur réfractaire pour 9 patients, les effets indésirables des traitements morphiniques pour 2 patients et la douleur réfractaire associée aux effets indésirables des morphiniques pour 6 patients.

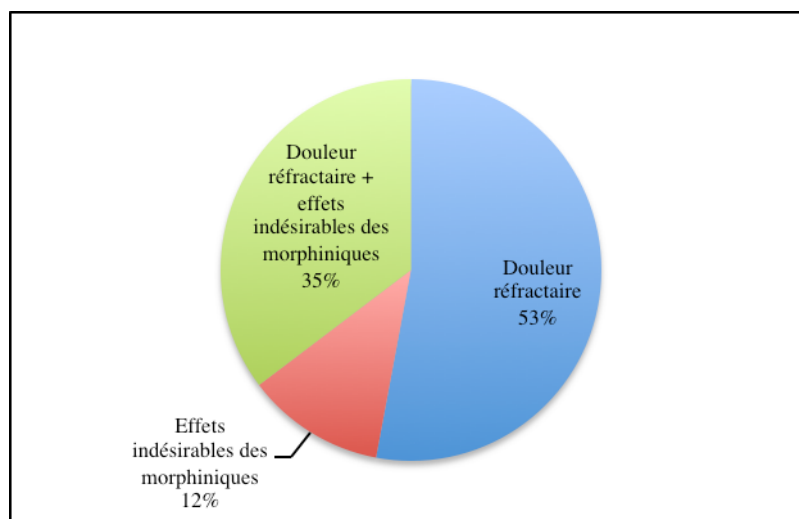


Figure 18 : Répartition des patients selon le motif de la mise en place de l'analgésie intrathécale

Toutes les tentatives de pose ont abouti. Il n'a été noté aucun échec de réalisation.

2. Niveau d'implantation du cathéter

Parmi les 17 patients atteints de douleur pleuropulmonaire, 13 patients étaient implantés en thoracique haut (niveau supérieur ou égal à T4), 1 patient était implanté en thoracique bas et nous avons des données manquantes pour 3 patients.

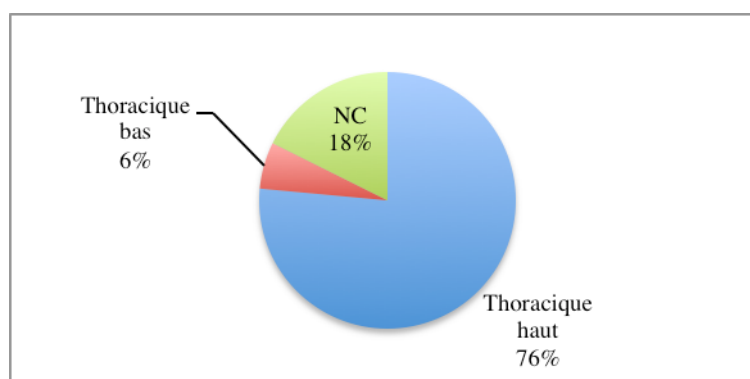


Figure 19 : Répartition des patients selon le niveau d'implantation du cathéter

3. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne du séjour post-opératoire après mise en place de l'analgésie intrathécale a été de 6 jours $\pm 2,93$, avec une médiane à 6 jours ; cette durée a été calculée pour 14 patients (3 données manquantes). Cette durée moyenne a été de 2,33 jours $\pm 1,15$ à Nantes et de 7 jours $\pm 2,4$ à Angers.

Après ce séjour post opératoire, les patients sont retournés à domicile ou ont été hospitalisés à nouveau dans leur service d'origine. Pour calculer la durée du séjour post-opératoire, seuls les jours d'hospitalisation dans le service où le patient était adressé pour la mise en place de l'analgésie ont été comptabilisés, sans prendre en compte le retour dans le service initial.

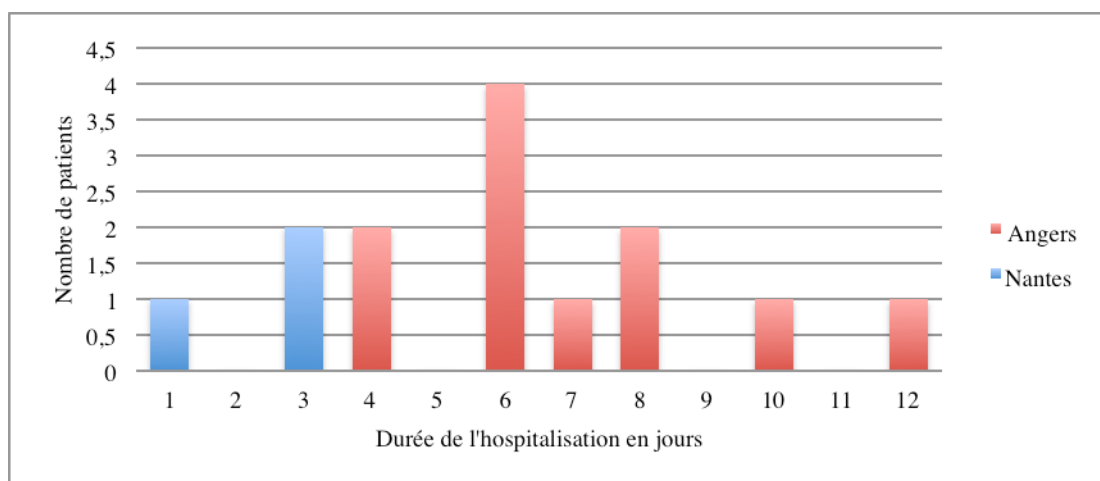


Figure 20 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation post-opératoire

C. EVALUATION DE LA DOULEUR ET DES EFFETS SECONDAIRES

1. La douleur

La mesure de la douleur par Echelle Numérique (EN) prenait en compte la valeur de la douleur avant implantation, et la valeur de la douleur trente jours après l'instauration de l'analgésie intrathécale.

	EN avant instauration de l'analgésie intrathécale	EN à J 30 de l'analgésie intrathécale	Réduction de la douleur
	8	1	87,50%
	6	3	50%
	8	4,5	43,75%
	9	8	11,10%
	8	4	50%
	9	3,5	61%
	8	6	25%
	8	3	62,50%
	8	4	50%
	5	1	80%
	10	3	70%
	7	1	85,72%
EN moyenne	7,83	3,50	
Réduction moyenne			56,38%

Figure 21 : EN de la douleur avant et trente jours après l'instauration de l'analgésie intrathécale pour les 12 patients ayant survécu plus de 30 jours, avec calcul de la réduction de la douleur en pourcentage.

Avant l'instauration de l'analgésie intrathécale, l'intensité de la douleur était de 7,83 sur l'échelle numérique. Trente jours après la pose de la pompe ou du site intrathécal, l'intensité de la douleur chutait à 3,50 pour les 12 patients ayant survécu plus de 30 jours ($p < 0.05$). Ces résultats sont donc significatifs.

2. Effets secondaires liés au traitement

La diminution des effets secondaires dus aux traitements morphiniques avant et après la mise en place de l'analgésie intrathécale est montrée dans la *figure 22*.

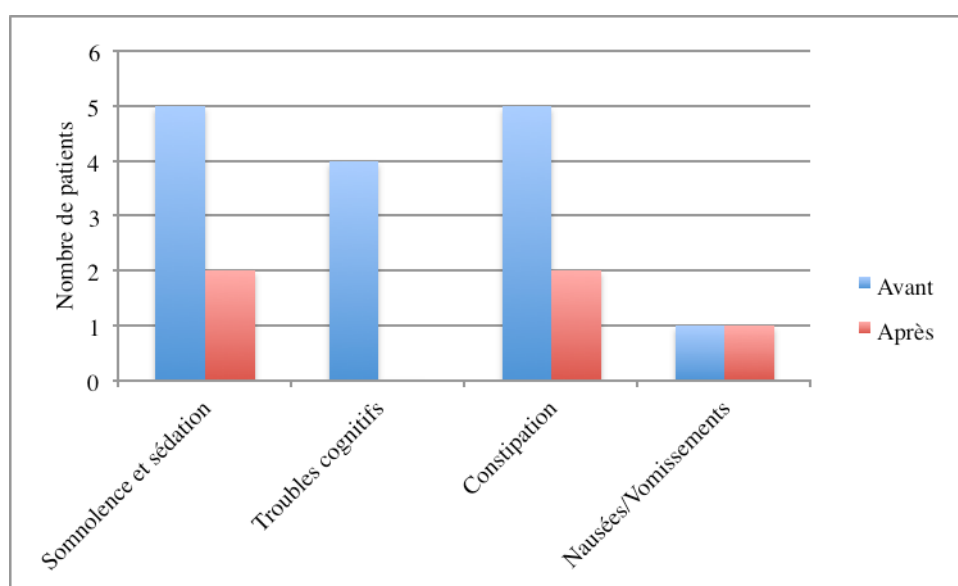


Figure 22 : Evolution des effets secondaires des morphiniques

Concernant les effets secondaires spécifiques des molécules non morphiniques, 2 patients ont eu des parésies lors des bolus d'anesthésiques locaux, et 1 patient a été confus en raison du Ziconotide.

D. QUALITE DE VIE

Aucune échelle sur la qualité de vie n'a été utilisée de façon systématique avant et après analgésie intrathécale.

Cependant, nous avons recherché et trouvé de façon qualitative certaines données sur l'évolution de la qualité de vie du patient.

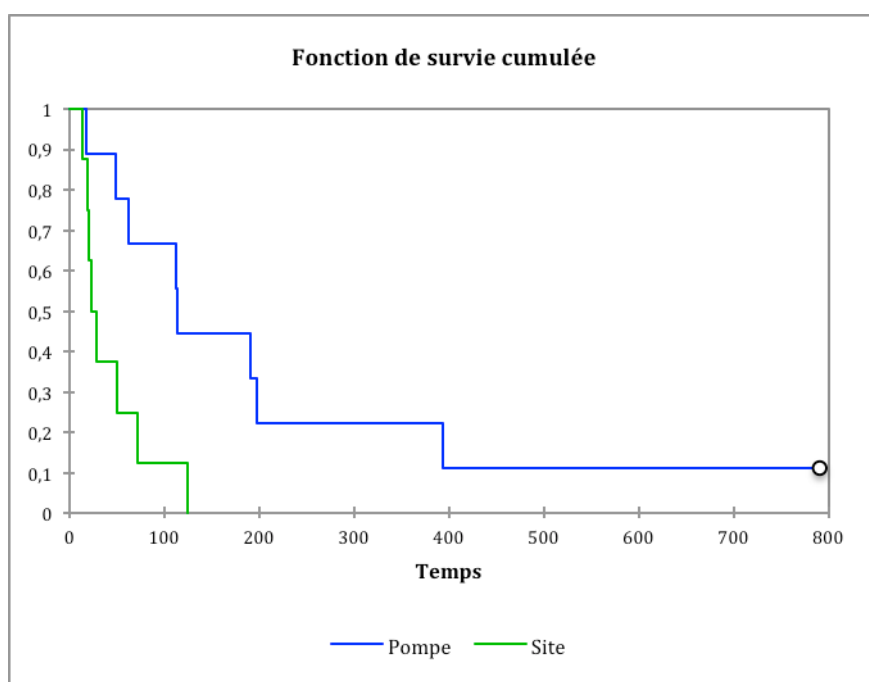
Des données objectivant une amélioration de la qualité de vie grâce à la diminution des effets secondaires des morphiniques sont retrouvées, ainsi que d'autres éléments que nous citons ci-dessous :

- « Le patient a pu faire un voyage en Martinique dans de bonnes conditions. »
- « Le patient a repris beaucoup plus d'activités et se dit mieux au niveau psychologique et de l'inconfort général. »
- « La patiente vient de passer 48 heures à son domicile et s'estime relativement bien calmée. »
- « Le patient est parfaitement satisfait de l'intrathécal ; il souhaite faire un tatouage au niveau du site de ponction. » (Ce qui n'a pas été contre indiqué).
- « Le patient est satisfait du dispositif car il note une amélioration majeure de l'effet sédatif de la morphine qu'il avait per os. Il a ainsi pu être en relation et parler avec ses proches jusqu'au jour de sa mort. »
- « Le patient a pu se rendre au mariage de sa fille, ce qui était inenvisageable quand il était plus algique. »

E. UTILISATION DES POMPES ET SITES INTRATHECAUX

1. Durée d'utilisation et adéquation du choix de la technique selon le pronostic

La durée moyenne d'utilisation de l'analgésie intrathécale chez ces 17 patients a été de 134 jours +/-194,90 avec des extrêmes allant de 791 jours à 14 jours pour le minimum.



*Figure 23 : Courbe de survie des patients ayant un site ou une pompe
(méthode de Kaplan-Meier)*

Il est intéressant de calculer la durée moyenne d'utilisation chez 16 de ces patients ayant une néoplasie évolutive, en excluant le patient en rémission, implanté d'une pompe intrathécale pour douleurs post thoracotomie. La durée moyenne d'utilisation a été de 92,94 +/- 99,73 jours pour une médiane de 56 jours, avec des extrêmes allant de 393 jours à 14 jours au minimum.

On peut rappeler ici que la SFAR recommande : « La mise en place d'une pompe implantée est possible si la survie du patient est estimée au moins à 3 mois ».

Parmi ces 16 patients, 8 patients avaient une pompe intrathécale avec une durée d'utilisation de 141,88 jours +/- 119,95 en moyenne pour une médiane de 113 jours, et 8 patients avaient un site intrathécal avec une durée d'utilisation de 44,00 jours +/- 38,08 en moyenne pour une médiane de 26 jours.

Parmi les 8 patients ayant une pompe intrathécale, 5 patients (62,5%) ont vécu plus de 3 mois, et parmi les 8 patients ayant un site intrathécal, 7 patients (87,5%) ont vécu moins de 3 mois.

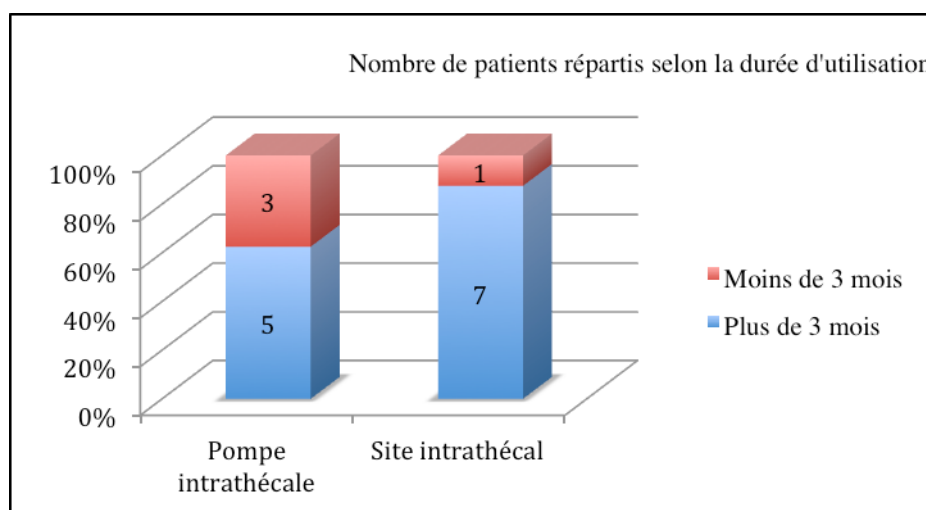


Figure 24 : Répartition des patients selon le type d'analgésie intrathécale utilisée et leur durée

Parmi les 17 patients atteints de douleurs pleuro-pulmonaires, 5 ont utilisé leur analgésie intrathécale moins de 30 jours en raison du décès ; 4 de ces patients avaient bénéficié d'un site intrathécal et 1 patient d'une pompe intrathécale.

Aucun retrait de la pompe ou du site n'a été nécessaire avant le décès ou la date de la fin d'inclusion.

2. Incidents liés à la procédure

a) Incidents post-opératoires

Parmi ces 17 patients, les effets secondaires en post-opératoire immédiat ont été les suivants : 1 patient a eu un surdosage en morphinique sans gravité, 3 patients ont eu un

syndrome de sevrage, et 3 patients ont eu une dysurie dont 2 patients ayant eu une rétention urinaire nécessitant un sondage vésical. Ces effets secondaires étaient tous résolutifs rapidement.

b) Incidents lors de l'utilisation de l'analgésie intrathécale

Parmi ces 17 patients, 2 patients ont eu des complications liées à la loge de la pompe : 1 patient a eu un hydrocèle dans la loge de la pompe et un patient a eu une contusion hématique à la base de la loge de la pompe.

1 patient a eu un abcès à staphylocoque méti-S interdisant temporairement la reprise de la chimiothérapie.

2 patients ont eu des complications liées à la cicatrisation : 1 patient avait une cicatrice inflammatoire et 1 patient a eu une reprise chirurgicale pour l'exérèse d'une zone de nécrose sur sa cicatrice abdominale.

1 patient a été dysurique.

L'ensemble de ces incidents a été résolutif sans séquelles.

3. Nombre de consultations et hospitalisations en lien avec l'analgésie intrathécale

Nous avons calculé le nombre moyen de consultations et d'hospitalisations (en hôpital de jour ou en hospitalisation conventionnelle de plusieurs jours) ayant pour motif le remplissage de la pompe ou l'équilibre de la douleur.

Parmi les 12 patients ayant survécu plus de 30 jours, un patient est resté hospitalisé à La-Roche-sur-Yon après la mise en place de son site intrathécal. Il a bénéficié de remplissages sur place (hormis un aller retour à Angers avant l'arrêt du ziconotide). Un patient avait des données manquantes et le patient en rémission ayant 791 jours d'analgésie intrathécale a été exclu. Nous avons donc pu analyser 9 patients.

La durée moyenne de l'analgésie intrathécale pour ces 9 patients était de 134 jours. Ils revenaient en consultation tous les 41 jours, et en hospitalisation tous les 25 jours.

F. PRODUITS UTILISES

Avant implantation, la consommation journalière de morphine orale (ou équivalent) était en moyenne de 684,88 mg/jour +/- 802,77 pour une médiane de 540 mg/jour avec des écarts de posologie de 40 mg/j au minimum, à 3600 mg/j au maximum.

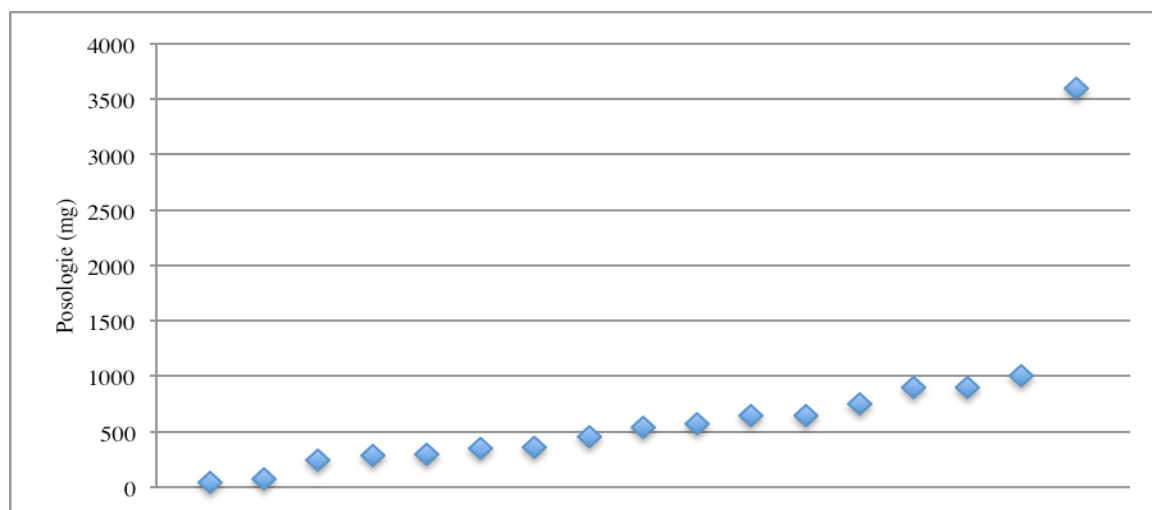


Figure 25 : Dose journalière de morphine initiale

Concernant la consommation de co-analgésiques avant l'implantation, nous avons pu analyser 11 patients, ayant 6 données manquantes. Parmi ces 11 patients, le Lyrica était consommé chez 10 patients (90,9%), le Laroxyl était consommé chez 6 patients (54,55%), des corticoïdes étaient consommés chez 4 patients (36,36%), la Ketamine était utilisée chez 1 patient (9%), le Rivotril était utilisé chez 1 patient (9%) et l'Anafranil était utilisé chez 1 patient (9%).

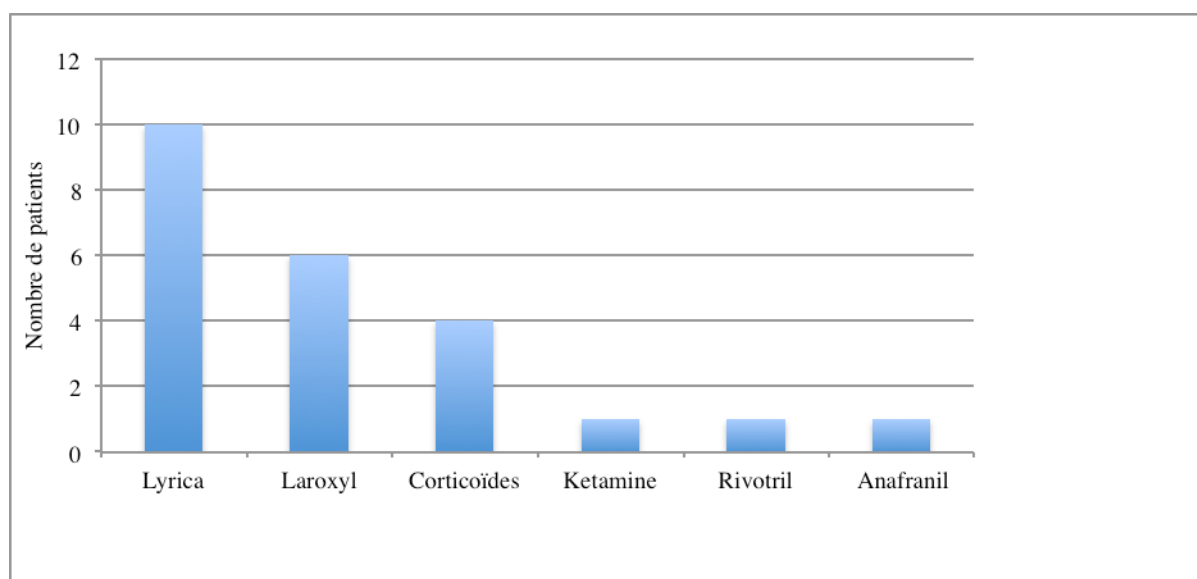


Figure 26 : Consommation de co-analgésiques avant implantation (calcul sur 11 patients)

La répartition des patients selon les différentes associations de produits utilisés pour l'instauration de l'analgésie intrathécale était la suivante :

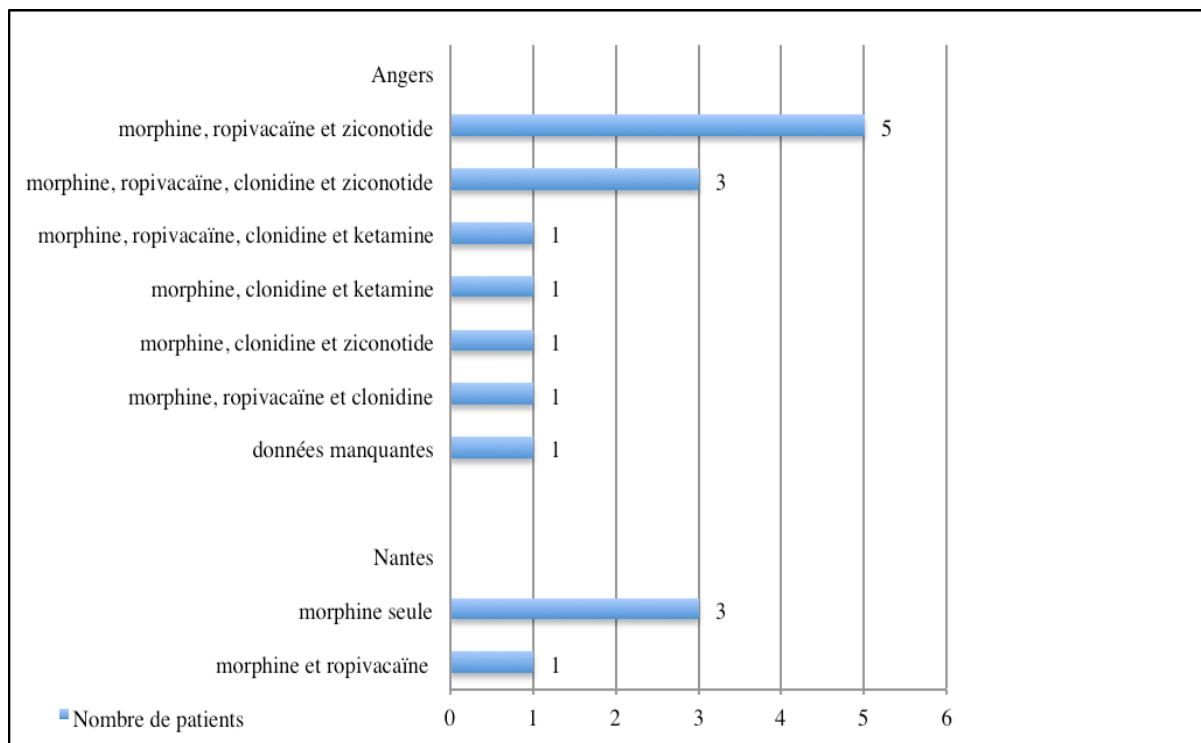


Figure 27 : Produits utilisés à l'instauration de l'analgésie intrathécale

Le pourcentage de patients recevant de la morphine était de 100% (16/16 patients) et le pourcentage de patients recevant de la ropivacaïne était de 68,75% (11/16 patients).

V. DISCUSSION

Dans la prise en charge de la douleur cancéreuse réfractaire ou d'effet secondaire sévère de la morphine, l'analgésie intrathécale a prouvé son intérêt.

Notre étude montre une diminution significative de la douleur de 56,38% à trente jours de l'analgésie intrathécale chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire ou de mésothéliome ayant bénéficié d'analgésie intrathécale. En effet, l'Evaluation Numérique de la douleur qui chute de 7,83 à 3,50. ($p < 0.05$)

La balance bénéfices/risques, dans notre étude, comme dans la littérature, met bien en évidence l'intérêt de cette technique.

A. ANALYSE DES RESULTATS

Il a paru utile, pour ce travail, de s'intéresser spécifiquement aux douleurs pleuropulmonaires provoquées par un cancer bronchopulmonaire ou un mésothéliome pleural malin.

Tout d'abord, le cancer bronchopulmonaire étant très fréquent et le mésothéliome étant souvent provoqué par une exposition professionnelle à l'amiante, ces pathologies sont des problèmes de santé publique. Par rapport à la population générale, notre échantillon a une proportion masculine plus importante (82,35% vs 70%) et est plus jeune au diagnostic (55,69 ans vs 64,7 ans pour les cancers broncho-pulmonaires).

Ensuite, les douleurs pleuropulmonaires provoquées sont complexes et difficiles à calmer. Dans notre échantillon, la proportion de patients souffrant de syndrome de Pancoast Tobias est importante (52,94%).

1. Réduction de la douleur et autres intérêts de l'analgésie intrathécale

L'évolution significative de la douleur, mesurée avant la mise en place de l'analgésie intrathécale, puis 30 jours plus tard, démontre l'efficacité de ce traitement.

La réduction de la douleur de 56,38% retrouvée dans notre étude qui reste rétrospective, est proche de celle retrouvée dans la principale étude française multicentrique de Dupoirion et al. (9). Cette étude, prospective, qui a concerné 97 patients, a montré un soulagement moyen de la douleur de plus de 50%.

L'efficacité de l'analgésie intrathécale avait déjà été prouvée dans d'autres études. Celle de Smith et al. (12)(13) retrouve une diminution significative de la douleur de plus de 20% à un mois chez 88,5% des patients dans le groupe traité par pompe intrathécale contre 71,4% dans le groupe contrôle. L'étude de Rauck et al. (10) objective 31% de diminution sur l'échelle numérique de la douleur.

Cependant, il semble qu'il n'existait pas d'étude spécifique consacrée aux douleurs pleuropulmonaires provoquées par le cancer bronchopulmonaire ou le mésothéliome. Notre étude semble montrer que l'analgésie intrathécale est également efficace pour ce type de douleur.

La réduction des effets secondaires des morphiniques est en faveur d'une diminution de leur prévalence. Cependant l'absence d'utilisation d'échelles reproductibles nous empêche d'interpréter statistiquement ces résultats.

Des études précédentes, prospectives ou rétrospectives, ont pu analyser ces données de façon statistiquement significative. L'étude de Smith en 2002(12) objective une diminution des effets indésirables de la morphine dans le groupe intrathécal par rapport au groupe contrôle ainsi qu'une amélioration de la survie dans le groupe intrathécal. La diminution des effets indésirables est aussi significative dans les études de Rauck en 2003(10) et Mercadante en 2007(32).

Un intérêt majeur de l'utilisation de l'analgésie intrathécale est la possibilité d'utiliser des anesthésiques locaux en intrathécal pour agir sur les douleurs neuropathiques. Effectivement, les douleurs d'origine cancéreuse sont souvent mixtes avec une composante neuropathique difficile à traiter, et les anesthésiques locaux type ropivacaïne ne peuvent pas s'utiliser par voie entérale ou parentérale.

Parmi les patients de notre échantillon, 90,9% des patients consommaient du Lyrica avant l'instauration de l'analgésie intrathécale, molécule antiépileptique utilisée à visée antalgique sur les douleurs neuropathiques. Le pourcentage de patients recevant de la ropivacaïne à l'instauration de l'analgésie intrathécale est de 68,75%, ce qui montre un réel intérêt à ajouter cette molécule à l'initiation.

Pour l'instauration des produits à l'initiation du traitement intrathécal, on peut noter une différence entre les pratiques de Nantes et Angers. Dorénavant, à Angers, le ziconotide est instauré initialement systématiquement pour permettre une majoration lente de la posologie et améliorer l'antalgie, malgré la contrainte qu'il induit dans la gestion du rythme des remplissages. Effectivement, le ziconotide seul est stable, mais en association, il se dégrade progressivement (24).

2. [Des évènements indésirables acceptables](#)

L'évaluation des évènements indésirables est indispensable pour évaluer une technique.

Concernant la prévalence des complications liées à la technique, la grande différence avec les résultats des différentes études, est l'absence de céphalées post ponction lombaire pour les patients de notre échantillon. Cet événement provoqué par la fuite du LCR est relativement fréquente en période postopératoire (24).

Les deux incidents notables liés à la technique ont été un abcès à staphylocoque méti-S interdisant temporairement la reprise de la chimiothérapie chez un patient, et chez un autre patient une reprise chirurgicale pour l'exérèse d'une zone de nécrose sur sa cicatrice abdominale. Dans la littérature, on retrouve dans l'étude multicentrique française une incidence d'infections (toutes étant des infections de loge) de 0,41% pour 1000 jours de traitement.(9)

3. [Une bonne adéquation entre le pronostic et la mise en oeuvre](#)

La proportion de pompes et de sites posés chez les patients de notre échantillon est la même à un patient près : 9 patients ont bénéficié d'une pompe intrathécale et 8 patients d'un site intrathécal.

Le choix de la technique était approprié selon la SFAR, c'est à dire le choix d'implanter une pompe si la survie du patient était estimée au moins à 3 mois (8), pour 62,5% des patients ayant une pompe et 87,5% des patients ayant un site.

Estimer l'espérance de vie d'un patient est difficile, il est donc évident qu'on ne peut obtenir 100% d'adéquation. Cependant, pour des raisons budgétaires, cette estimation doit être réalisée avant le choix de la technique.

Inclure un patient en rémission dans cette étude a permis de montrer que cette technique n'était pas uniquement réservée aux patients en phase avancée d'une pathologie cancéreuse. Ce patient souffrait de douleurs post-thoracotomie ce qui nous incite à être vigilants dans cette période de rémission où une éventuelle douleur (mais relativement rare) peut survenir. Le patient était vivant au moment de la fin de l'inclusion, donc sa durée d'utilisation de la pompe de 791 jours sera plus élevé en réalité.

Une autre indication mérite d'être citée pour un patient qui était éligible mais non inclus en raison d'une douleur non pleuro-pulmonaire. Ce patient avait une lourde comorbidité au moment du diagnostic de sa pathologie cancéreuse : une sclérose en plaque invalidante. Ce patient a été implanté pour des douleurs et une spasticité en lien avec la sclérose en plaque, mais des douleurs thoraciques d'origine cancéreuse débutaient. La mise en place de la pompe intrathécale a permis de diminuer ses douleurs thoraciques, et d'améliorer son état général, ce qui a permis de débiter une prise en charge curative anticancéreuse. De plus, cela a permis d'anticiper la prise en charge antalgique chez un patient, pour lequel les difficultés à être endormi en vue d'un éventuel geste chirurgical devenaient croissantes.

Enfin, on peut citer les cas d'une patiente également éligible qui a bénéficié d'un test mais qui n'a pas souhaité être implantée, dans un contexte de trouble psychiatrique. Effectivement, pendant le test, avec la diminution de l'effet sédatif et anxiolytique qui étaient les effets secondaires des morphiniques, cette patiente a eu une recrudescence anxieuse et a fait le choix de ne pas être implantée, et de rester somnolente. Depuis, à Nantes, les pratiques ont été modifiées et une évaluation psychologique est pratiquée avant de poser l'indication de l'analgesie intrathécale, sans pour autant retarder sa mise en œuvre. Un suivi au décours de l'implantation est nécessaire avec une vigilance particulière sur la recrudescence de l'anxiété.

Le niveau d'implantation du cathéter est une donnée importante pour permettre une analgésie optimale selon la localisation de la douleur. Parmi les patients de notre échantillon, 76% sont implantés en thoracique haut, c'est à dire par convention au dessus de T4. La grande proportion de patients atteints de syndrome de Pancoast Tobias avec des douleurs irradiant dans un membre supérieur explique l'implantation haut située.

4. Un recours tardif à la technique

Le recours à la technique interventionnelle type analgésie intrathécale est parfois trop tardif.

Les patients de l'échantillon (hormis celui en rémission) avaient recours à l'analgésie intrathécale en moyenne 2,69 ans après le diagnostic, alors que les douleurs pleuropulmonaires sont souvent déjà présentes dès le diagnostic, et étaient implantés pour un Performance Status moyen à 2,29 +/- 1,10.

Pour les patients implantés d'une pompe intrathécale, la durée moyenne d'utilisation a été de 134 jours +/- 194,90 pour une médiane de 113 jours versus 180 jours de durée retrouvée dans l'étude de Smith en 2002 (12) (étude multicentrique en double aveugle contre placebo incluant 200 patients).

Si on analyse la durée moyenne d'utilisation chez les patients ayant eu un site ou une pompe, la durée baisse à 92,94 +/- 99,73 pour une médiane de 56 jours.

Cette importante différence avec les résultats de l'étude de Smith est probablement expliquée par le recours trop tardif de cette technique en France.

La prise en charge tardive des patients de la cohorte se retrouve également dans les hautes doses de morphine orale avant implantation.

La consommation journalière de morphine orale (ou équivalent) était en moyenne de 684,88 mg/jour +/- 802,77 versus 106 mg/j +/- 135,3 dans l'étude de Rauck en 2003(10), et versus 517,9 mg/jour +/- 156,0 dans l'étude rétrospective de Pasutharnchat en 2009(33).

Cette consommation journalière représente plus du double de la valeur retenue pour une des définitions de la douleur réfractaire : « douleur nécessitant une dose supérieure à 300 mg/jour E.M.O (Equivalent Morphine Orale) ».

La création d'un quatrième palier de l'OMS pour les techniques interventionnelles a été évoquée (17). Cependant, l'analgésie intrathécale ne devrait pas être considérée uniquement comme solution de dernier recours.

B. PERSPECTIVES

1. La qualité de vie des patients

Nous avons envisagé avant de débiter l'étude de comparer la qualité de vie avant et après analgésie intrathécale. Cela n'a pas été possible car l'évaluation de cette variable sur des échelles reproductibles n'est pas faite en pratique courante. Ce n'est pas le cas de l'EN de la douleur qui était systématiquement demandée avant la mise en place de la pompe et qui était ensuite évaluée lors des remplissages ou des évaluations médicales ou paramédicales.

Cependant, nous avons pu repérer dans les dossiers certains faits qui témoignent d'une amélioration de la qualité de vie ou de la réalisation de projets mais nous ne pouvons pas analyser statistiquement le lien avec la mise en place de l'analgésie intrathécale (il faudrait pour cela réaliser une étude prospective).

Nous avons pu mesurer la durée d'hospitalisation post-opératoire et le nombre de trajets que le patient devait réaliser pour les consultations ou hospitalisations en lien avec l'analgésie intrathécale.

Les résultats obtenus pour la durée d'hospitalisation sont comparables avec les données de la littérature, et cette durée moyenne de 6 jours $\pm 2,93$ est acceptable.

On note ici une différence de pratique entre l'équipe de Nantes, qui au moment de l'étude pratiquait le geste et reconvoquait le patient à distance après un retour à domicile pour équilibrer la posologie intrathécale, et l'équipe d'Angers qui fait le geste et équilibre la douleur pendant le même temps hospitalier.

Le rythme des différentes convocations en lien avec l'analgésie intrathécale est acceptable mais certains patients, éligibles mais non inclus (ayant des douleurs métastatiques), préféraient ne pas augmenter les doses d'antalgiques en raison de remplissages plus fréquents, au risque de ne pas être totalement soulagés.

Ces déplacements ont un impact sur la qualité de vie en raison du manque d'autonomie qu'ils provoquent.

Différentes études se sont concentrées sur la qualité de vie. En 2009, une étude qualitative (34) a analysé les répercussions de l'analgésie intrathécale (traitant les douleurs cancéreuses réfractaires), sur une série de patients et de soignants : les patients objectivaient

que l'analgésie intrathécale avait un effet positif majeur sur leur qualité de vie, même si leurs espoirs et attentes n'étaient pas toujours respectés. Ils exprimaient leur anxiété à l'égard de la dépendance au dispositif et à quelques personnes très compétentes. En 2010, une étude américaine (35) a objectivé l'intérêt du Quality Of End-Of-Life Care (QEOLC) questionnaire pour l'évaluation du patient et de la famille centrée sur la qualité des soins.

2. Articulation entre oncologues et algologues

Le parcours de soins que vit le patient nécessite une bonne coordination entre les différents intervenants.

Pour cela, des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) d'algologie interventionnelle ont été mises en place afin de proposer au patient une meilleure prise en charge antalgique.

Des Evaluations de Pratiques Professionnelles (EPP) régulières permettraient un partage et un retour des différentes expériences. Des actualisations sur les recommandations de la prise en charge antalgique cancéreuse et des mises au point ciblant les différentes pathologies pourraient y être proposées. L'instauration d'un protocole pour les patients pouvant bénéficier de l'analgésie intrathécale permettrait d'orienter ces patients au mieux.

Un travail de sensibilisation des équipes pratiquant l'oncologie et les soins palliatifs, en présentant les techniques et les stades de la maladie auxquels on peut envisager leurs mises en œuvre, améliorerait sans doute le délai de prise en charge.

Une étude randomisée en 2007 parue dans le New England Journal of Medicine (36), révélait que l'association précoce des soins palliatifs à des traitements spécifiques oncologiques dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques permettait non seulement une amélioration de la qualité de vie de ces personnes, mais aussi une espérance de vie accrue de 3 mois.

3. Vers une démocratisation de l'analgésie intrathécale pour une meilleure autonomie des patients

Le patient est la première personne concernée par la technique.

L'article 35 du code de la santé publique dit que « Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension »(37). C'est pourquoi un livret d'information du patient est en place à Angers, et est en cours de validation au CHU de Nantes. (*Situé en Annexe p.61*)

Afin d'améliorer la qualité de vie des patients en augmentant leur autonomie, une réflexion sur les différentes missions du réseau local peut être menée afin d'établir une cartographie des intervenants.

La répartition des rôles pour permettre les remplissages de pompe et le suivi du patient dans un lieu plus proche du lieu d'habitation, voire chez le patient, est un atout majeur.

Les hôpitaux de proximité, l'Hospitalisation A Domicile (HAD), et les interventions de soignants à domicile sont les premiers concernés. Ce nouveau champ d'exercice nécessite une formation de ces soignants, et une organisation pour que les différentes molécules puissent être accessibles.

La thèse intitulée « Un état des lieux en 2012 de la pratique de l'analgésie intrathécale avec pompes implantées dans les douleurs cancéreuses rebelles en France » (35) soutenue à Nantes en décembre 2013 visait à faciliter la création de procédures permettant une qualité de mise en œuvre de cette technique dans les différents centres l'ayant développée ou envisageant de le faire.

Les évaluations régulières (quelles soient à l'hôpital ou non) sont un moyen humain d'accompagner le patient dans l'évolution de ses souffrances. Le patient doit malgré tout pouvoir compter sur une équipe spécialisée en cas de dysfonctionnement 24h/24, qui sera le plus fréquemment l'équipe ayant pratiqué le geste de l'analgésie intrathécale.

C. CRITIQUE DE LA METHODE ET DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE L'ETUDE

Cette étude a aussi des faiblesses. Elle est rétrospective par analyse de dossiers, ce qui lui fait perdre de la puissance par rapport à une étude prospective, en raison d'un biais de mesure.

Notre analyse n'a pu être réalisée que sur un échantillon réduit de patients (52 patients implantés pour des cancers bronchopulmonaires ou mésothéliomes, mais seulement 17 patients étudiés), pour garder une spécificité de l'étude sur les douleurs pleuropulmonaires.

En raison du critère de jugement principal qui est l'évaluation numérique de la douleur 30 jours après la pose de la pompe, le calcul porte sur 12 des 17 patients qui sont survivants à J30. Cet effectif réduit fait perdre de la puissance à l'étude.

Par ailleurs, certaines données manquantes nous ont parfois amenés à calculer les résultats sur des effectifs plus réduits.

Les données manquantes ont aussi été un frein à l'analyse de certaines données.

Nous voulions analyser chez les patients de notre échantillon la cinétique de la douleur et celle de l'instauration des traitements antalgiques pour voir quand l'analgésie intrathécale aurait pu être proposée. Nous avions initialement souhaité analyser le laps de temps entre le diagnostic et :

- L'apparition des douleurs
- L'instauration du traitement morphinique
- Une éventuelle escalade de la thérapeutique antalgique

Malheureusement, ces données sont insuffisamment retrouvées dans les dossiers donc nous n'avons pas pu les exploiter.

Une analyse plus fine de la cinétique de la douleur aurait pu être réalisée en comparant les échelles numériques de la douleur d'activité et de repos. Cela aurait permis une analyse des rythmes de la douleur des patients, mais ces données sont manquantes et nécessiteraient une étude prospective.

Cette étude s'est concentrée sur une analyse pharmacologique de la prise en charge de la douleur. Les autres techniques de prise en charge antalgique non médicamenteuses s'intègrent dans la prise en charge de ces patients. Nous pouvons citer ici la sophrologie, l'hypnose, la neurostimulation électrique transcutanée, ou les méthodes physiques comme les massages

CONCLUSION

L'analgésie par voie intrathécale permet une diminution franche des douleurs.

Or les patients ayant un cancer bronchopulmonaire ou un mésothéliome pleural malin sont atteints d'une pathologie de mauvais pronostic, aux douleurs complexes, intenses et souvent réfractaires.

C'est pourquoi une prise en charge antalgique rapide et concertée est nécessaire.

Nous avons montré dans cette étude une nette amélioration de la douleur pleuropulmonaire grâce à l'analgésie intrathécale, ainsi qu'une balance bénéfice/risque en faveur de cette technique.

Cette étude montre que l'analgésie intrathécale est une option thérapeutique de choix pour les patients, même si cette technique est utilisée tardivement.

L'intérêt des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires d'algologie interventionnelle régulières se trouve renforcé, afin de pouvoir proposer au patient une prise en charge antalgique adaptée, notamment dans le choix d'un site ou d'une pompe si l'analgésie intrathécale est choisie.

Une bonne articulation entre oncologues et algologues, et une ouverture en dehors de l'hôpital vers le réseau local est nécessaire.

Différentes études permettraient de poursuivre celle-ci.

Une étude prospective sur l'efficacité de l'analgésie intrathécale chez ces patients atteints de cancer bronchopulmonaire ou de mésothéliome permettrait une analyse plus puissante.

L'analgésie intrathécale semble permettre une amélioration de la qualité de vie des patients. Une étude complémentaire utilisant un questionnaire systématique en pré et post implantation pourrait être instaurée. Cela permettrait d'améliorer la qualité de vie du patient en suivant son évolution.

ANNEXE : LIVRET D'INFORMATION POUR LES PATIENTS

Le livret ci-dessous est utilisé à l'ICO d'Angers.

Le livret d'information pour les patients de Nantes est en cours de validation.



Information patients
ANESTHÉSIE DOULEUR



Institut de
Cancérologie
de l'Ouest
Paul Papin

Pompe programmable d'analgésie intrathécale

UNITÉ D'ANESTHÉSIE, DOULEUR ET HYGIÈNE
DE L'ICO PAUL PAPIN

ÉQUIPE MÉDICALE :

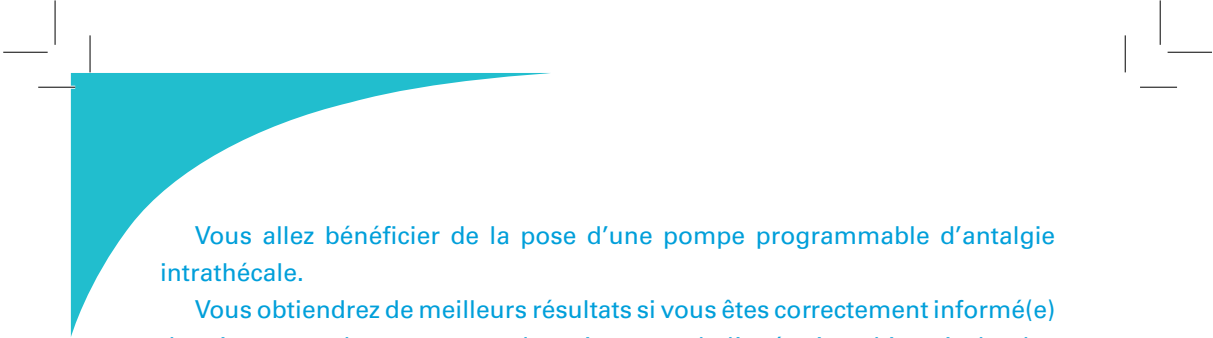
Dr Denis Dupoirion
Dr Sabine de Bourmont
Dr Olivier Brenet
Dr Nathalie Lebrech



8,8 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur

Institut de Cancérologie de l'Ouest

2 rue Moli - 49933 Angers Cedex 9
tél. : 02.41.35.27.00 fax : 02.41.48.31.90



Vous allez bénéficier de la pose d'une pompe programmable d'antalgie intrathécale.

Vous obtiendrez de meilleurs résultats si vous êtes correctement informé(e) des risques et des avantages du traitement, de l'opération chirurgicale, des exigences relatives au suivi médical.

1 Qu'est-ce qu'une antalgie intrathécale ?

C'est l'administration de médicaments antalgiques directement dans le liquide entourant la moëlle épinière.

Elle est indiquée dans le traitement des douleurs chroniques intenses liées au cancer ou à ses traitements et lorsque ces douleurs sont rebelles aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par la bouche ou par patch.

1.1 Technique

La pompe est un dispositif qui stocke les médicaments antidouleurs et diffuse les quantités prescrites dans l'organisme. Un microprocesseur intégré contrôle le débit d'administration continue des médicaments par le cathéter raccordé à la pompe.

Ce cathéter passe sous la peau pour aboutir dans l'espace intrathécal de la colonne vertébrale. La quantité de médicament circulant dans l'organisme étant faible, les éventuels effets secondaires associés s'en trouvent réduits.

Le site de remplissage du réservoir se situe au centre de la pompe. Pour remplir la pompe, une aiguille est insérée dans le septum à travers la peau ; ce geste n'est pas douloureux.

1.2 Fonctionnement

La pompe est programmée à l'aide d'un programmeur médecin qui permet de régler les débits de façon à soulager au mieux la douleur.

2 Quels sont les risques liés à l'intervention chirurgicale ?

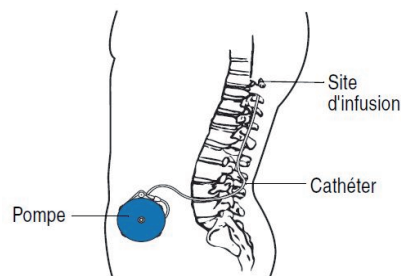
L'implantation du système présente les mêmes risques qu'une autre intervention chirurgicale, notamment de douleur ou d'infection du site d'implantation : ecchymose, hémorragie, inflammation, infection, fuite du liquide céphalo-rachidien, maux de tête, paralysie.



3 Quelles sont les complications possibles liées au système ?

Les complications potentielles sont les suivantes :

- Le cathéter ou la pompe peuvent se déplacer ou provoquer une érosion cutanée pouvant déséquilibrer le traitement.
- Une masse inflammatoire dans l'espace périneural peut provoquer des lésions neurologiques, notamment une paralysie.



- Le cathéter peut fuir, se déchirer ou se déconnecter et ainsi délivrer les médicaments dans la zone sous-cutanée où est implantée la pompe ou sur le trajet du cathéter.
- Le cathéter peut s'enchevêtrer ou s'obturer et ne plus délivrer de médicament.

Ces complications peuvent nécessiter une intervention chirurgicale pour remplacer la pompe ou le cathéter, provoquer des lésions tissulaires, une modification ou l'arrêt du traitement, le retour des symptômes initiaux, des symptômes de sevrage, des lésions graves ou le décès.

Il est donc important que vous soyez vu régulièrement par votre médecin traitant afin qu'il puisse s'assurer de l'absence de signes ou symptômes cliniques.

Les signes avant-coureurs de l'apparition d'une masse inflammatoire périneurale sont :

- modification des caractéristiques, de la nature ou de l'intensité de la douleur.
- douleurs inhabituelles ou nouvelles, en particulier au niveau de l'extrémité du cathéter ou proche de celle-ci

- augmentations fréquentes ou importantes de la dose médicamenteuse quotidienne nécessaires pour maintenir le même effet.
- augmentations de dose ne soulageant que temporairement la douleur.

Les signes cliniques de gravité nécessitant une prise en charge en urgence pour la réalisation d'un bilan et d'une prise en charge :

- symptômes sensoriels nouveaux ou différents de ceux déjà perçus (tels que : engourdissement, picotements, brûlures, hyperesthésie (sensibilité accrue au toucher), hyperalgie (sensibilité accrue à la douleur).
- troubles récents, occasionnels ou intermittents de l'intestin ou de la vessie.
- faiblesse motrice récente, changement dans la marche ou difficultés à marcher.
- tout symptôme ou signe neurologique qui diffère de la normale comme, par exemple, des changements au niveau des réflexes.

Toutefois, certains signes cliniques ne sont pas spécifiques d'une complication à type de masse inflammatoire mais peuvent être en rapport avec votre maladie cancéreuse

4 Par qui serez-vous suivi(e) pendant votre hospitalisation ?

Pendant toute la période d'hospitalisation (en moyenne une semaine), vous serez pris(e) en charge par une équipe comportant un médecin anesthésiste-réanimateur algologue et les infirmières diplômées d'état du bloc opératoire puis de l'unité de surveillance continue.

5 A la sortie d'hospitalisation

Lorsque vous quitterez l'établissement, le médecin vous remettra une **carte d'identification**. Cette carte contient des informations fondamentales sur la pompe et sur vous-même et indique les coordonnées de votre médecin. Ayez-la toujours avec vous. Si vous déménagez, changez de médecin ou perdez votre carte d'identification, contactez **Medtronic France 01-5538-1700** pour obtenir une nouvelle carte.

6 Quelle sera la durée de votre convalescence après l'intervention ?

Il faut compter plusieurs semaines de convalescence. Une certaine gêne à l'endroit de la ou des incisions et une douleur transitoire au site de l'implantation sont normales.

7 Quelles sont les activités physiques à éviter ?

Eviter les activités qui vous obligent à vous pencher, à vous étirer ou à effectuer des torsions ; le cathéter pourrait se déplacer, ce qui affecterait le traitement.

Certaines activités doivent être évitées pendant la période de convalescence :

- se coucher sur le ventre
- soulever les bras au-dessus de la tête
- tourner le buste d'un côté à l'autre
- se pencher en avant, en arrière ou sur le côté
- soulever un poids supérieur à 2 à 3 Kg.

Dès que vous vous sentirez mieux, vous devriez être en mesure de reprendre certaines activités, telles que :

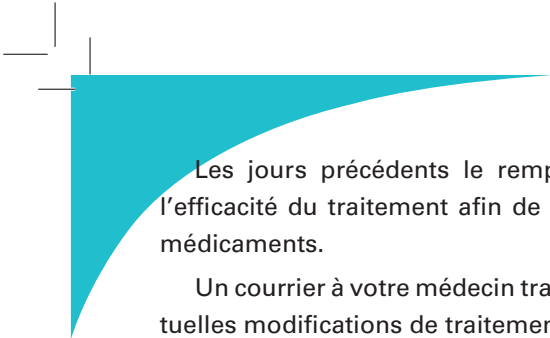
- bains ou douches
- rapports sexuels
- travail à domicile ou à l'extérieur
- loisirs ou activités de détente comme la marche, le jardinage, la bicyclette ou la natation
- voyages

8 Quel sera votre suivi ?

Vous serez revu tous les 15 jours pendant 2 mois puis en fonction des rendez-vous pour le remplissage de la pompe.

Les rendez-vous de remplissage de la pompe se feront :

- à une fréquence fonction de la dose des médicaments
- en hospitalisation de quelques heures
- non à jeun
- avec une préparation cutanée préopératoire qui sera réalisée en hospitalisation
- au bloc opératoire avec une asepsie rigoureuse



Les jours précédents le remplissage, le médecin s'informerait de l'efficacité du traitement afin de modifier, si besoin, la posologie des médicaments.

Un courrier à votre médecin traitant l'informerait du geste et des éventuelles modifications de traitement.

9 LES QUESTIONS FREQUENTES

La pompe se verra-t-elle à travers vos vêtements ?

En fonction de votre anatomie, la pompe peut former un renflement sous cutané. Votre médecin s'efforcera cependant de placer la pompe dans la zone la plus confortable et acceptable esthétiquement.

La pompe est-elle bruyante ?

Non sauf lorsqu'une alarme se déclenche.

Un four à micro-ondes est-il susceptible d'interférer avec la pompe ?

Non.

Le fait de passer par des détecteurs de vol ou des appareils de sécurité posera-t-il des problèmes ?

Votre pompe peut déclencher le détecteur de métal. Montrez votre carte d'identification aux agents de sécurité.

Pourrez-vous prendre des bains ou des douches chauds ?

En parler à votre médecin ou à l'infirmière. Il/elle vous dira si vous pouvez prendre une douche immédiatement après l'intervention. Il n'est pas conseillé de prendre un bain chaud avant une quinzaine de jours et la cicatrisation des incisions. Une fois les incisions cicatrisées, un bain chaud dont la température est inférieure à 39° n'affectera pas le fonctionnement de la pompe. Par contre, les bains bouillonnants, saunas, hammam ou UV sont à proscrire.

Pourrez-vous voyager ?

Oui mais informez le médecin de vos projets. Il vous indiquera si un rendez-vous est nécessaire pour vérifier la prescription ou remplir la pompe avant votre départ.

Le système de traitement antalgique vous permettra-t-il de guérir ?

Non, il ne supprime pas la cause première de votre état pathologique ou ne guérit pas votre maladie. Il vous aide à traiter vos symptômes et

peut vous permettre de prendre part à certaines activités auxquelles vous n'aviez pas accès auparavant.

Pourrez-vous arrêter les autres traitements ?

Votre médecin vous indiquera si vous devez continuer les autres traitements

Pourrez-vous conduire un véhicule ?

Demander à votre médecin si le médicament qui vous a été prescrit peut affecter la conduite.

Dans quels cas appeler votre médecin traitant, votre infirmière ou votre référent douleur ?

Vous devez contacter l'un d'eux dans les cas d'apparition suivants :

- d'une douleur, rougeur ou gonflement à l'endroit de la cicatrice plus de 6 semaines après l'intervention
- de système ne fonctionnant pas correctement
- de douleur non suffisamment soulagée
- d'alarme de la pompe
- de réaction inhabituelle à un médicament spécifique
- d'effets secondaires non mentionnés par le médecin
- de modification importante de votre traitement habituel.
- de symptômes sensoriels nouveaux ou différents (tels que : engourdissement, picotements, brûlures, hyperesthésie (sensibilité accrue au toucher))
- de troubles récents, occasionnels ou intermittents de l'intestin ou de la vessie,
- de faiblesse motrice récente, de changement dans la marche ou de difficultés à marcher
- de tout symptôme ou signe neurologique



RECOMMANDATIONS IMPORTANTES

Toujours informer vos proches ainsi que le personnel soignant
que vous êtes porteur d'une pompe implantée
Les injections dans la paroi abdominale et les examens par IRM
avec des appareils produisant des champs supérieurs à 1,5 Tesla

SONT INTERDITS

Pour toute question,
un médecin algologue et l'équipe soignante
reste à votre disposition durant l'hospitalisation

Contacts utiles :

Secrétariat

de l'Unité anesthésie, douleur et hygiène

☎ : 02.41.35.27.00 poste 15.72

📠 : 02.41.35.27.31

**Le n° de téléphone de votre référent douleur
figure sur votre carte de porteur
de pompe programmable.**



BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National du Cancer. Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur. 2006-2010 [Internet]. [consulté le 22 janv 2014]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/8322-synthese-enquete-nationale-2010-prise-en-charge-de-la-douleur-chez-des-patients-adultes
2. Breivik H, Cherny N, Collett B, De Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann. Oncol.* 2009;20(8):1420-1433.
3. Haute Autorité de Santé. Cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin - Parcours de soins [Internet]. [consulté le 30 oct 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1652307/fr/cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin-parcours-de-soins
4. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001;93(3):247-257.
5. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan cancer 2009-2013 [Internet]. [consulté le 21 janv 2014]. Disponible sur: http://www.plan-cancer.gouv.fr/images/stories/fichiers/plancancer20092013_02112009.pdf
6. Ministère de la santé et des solidarités. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur. 2006-2010 [Internet]. [consulté le 21 janv 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_d_amelioration_de_la_prise_en_charge_de_la_douleur_2006-2010_.pdf
7. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. Recommandations de bonne pratique. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Argumentaire. Afssaps. 2010 : 1-163 [Internet]. [consulté le 20 déc 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c248d4ab6b2041a9d8c04456b2da2613.pdf
8. Beloeil H, Viel E, Navez M-L, Fletcher D, Peronnet D. Recommandations formalisées d'experts SFAR-SFETD. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. *Douleur et Analgésie.* 2013;1-11.

9. Dupoirion D, Lefebvre-kuntz D, Brenet O, De Bourmont S, Grelon F, Dixmeria F, et al. Douleur chronique cancéreuse et analgésie intrathécale : expérience de trois centres de lutte contre le cancer. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2011;12(3):140-146.
10. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, Kosek P, Dunn J, Alo K. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain*. 2003;4(8):441-447.
11. Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage*. 1996;11(2):71-80.
12. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J. Clin. Oncol*. 2002;20(19):4040-4049.
13. Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, et al. An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management (CMM). *Ann. Oncol*. 2005;16(5):825-833.
14. Muller A, Boureau F, Krulik M. Douleurs pleuro-pulmonaires en cancérologie. *Oncologie (Paris)*. 2000;2(4):176-182.
15. Lajat Y, Natali F, Derzelle M, Dabouis G. Mésothéliome pleural malin Douleur physique et morale. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006;23(4, Part 3):81-91.
16. Cancer Pain Relief. Genève : World Health Organization; 1986 [Internet]. [consulté le 10 janv 2014]. Disponible sur:
<http://www-prod.plan-cancer.gouv.fr/component/rokdownloads/plan-cancer-2009-2013/10-le-rapport-gruenfel-qrecommandations-pour-le-plan-cancer-2009-2013q/download.html>
17. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control*. 2000;7(2):149-156.
18. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Hassenbusch SJ 3rd, et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med*. 2004;5(3):239-247.
19. Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, Thian FS, Mathiesen JM, Sunahara RK, et al. Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature*. 2012;485(7398):321-326.
20. Lajat Y, Natali F, Derzelle M, Dabouis G. Mésothéliome pleural malin Douleur

physique et morale. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006;23(4, Part 3):81-91.

21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982;5(6):649-655.

22. Bonnaud-Antignac A. Psychopathologie de la rémission. «La douleur: ce qu'il reste de mon cancer». *Psycho-Oncologie*. 2007;1(3):156-61.

23. Gauthier-Lafaye P, Muller A, Gaertner E. Anesthésie locorégionale et traitement de la douleur. Masson. 2009.

24. Dupoirion D, Baylot D. Apport des blocs et cathétérismes périmédullaires: données de la littérature et conduites pratiques. *Douleur et analgésie*. 26(3):158-169.

25. Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*. 2012;15(5):436-464; discussion 464-466.

26. Deer TR, Smith HS, Burton AW, Pope JE, Doleys DM, Levy RM, et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. *Pain Physician*. 2011;14(3):E283-312.

27. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, Burton A, Caraway D, Dupen S, et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*. 2007;10(4):300-328.

28. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, Buchser E, Deer TR, Du Pen SL, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery- report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(6):540-563.

29. Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, Friehs G, Gordon M, Halyard M, et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *J Support Oncol*. 2005;3(6):399-408.

30. Avis relatif aux tarifs et aux prix limites de vente au public (PLV) en euros TTC de produits visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020348479>

31. Matillon Y, Santé AN d'Accréditation et d'Evaluation en. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Paris: ANAES. 1999;1-124.

32. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, David F, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. *Clin J Pain*. 2007;23(9):793-798.
33. Pasutharnchat K, Tan K-H, Abdul Hadi M, Ho K-Y. Intrathecal analgesia in patients with cancer pain--an audit in a tertiary institution. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2009;38(11):943-946.
34. Hawley P, Beddard-Huber E, Grose C, McDonald W, Lobb D, Malysh L. Intrathecal infusions for intractable cancer pain: a qualitative study of the impact on a case series of patients and caregivers. *Pain Res Manag*. 2009;14(5):371-379.
35. Engelberg RA, Downey L, Wenrich MD, Carline JD, Silvestri GA, Dotolo D, et al. Measuring the quality of end-of-life care. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(6):951-971.
36. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):733-42.
37. Code de la santé publique - Article R4127-35.
38. Degenne G. Un état des lieux en 2012 de la pratique de l'analgésie intrathécale avec pompes implantées dans les douleurs cancéreuses rebelles en France. Thèse de médecine. 2013.

NOM : Huon de Kermadec épouse Ferré

PRENOM : Hélène

TITRE DE THESE :

INTERET ET PLACE DE L'ANALGESIE INTRATHECALE
CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE DOULEURS REFRACTAIRES, DANS LE CADRE
D'UN CANCER BRONCHOPULMONAIRE OU D'UN MESOTHELIOME PLEURAL MALIN.
L'EXPERIENCE DE NANTES ET ANGERS.

RESUME :

Face aux douleurs cancéreuses réfractaires et aux effets secondaires des traitements antalgiques, l'analgésie intrathécale fait partie des options thérapeutiques invasives disponibles réputées efficaces.

Nous avons analysé rétrospectivement la place de l'analgésie intrathécale, son efficacité sur la douleur pleuropulmonaire réfractaire, ses bénéfices et ses limites, chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire ou de mésothéliome pleural malin, à travers l'expérience entre 2006 et 2013 de Nantes et Angers.

17 patients ont été inclus. Une diminution significative de la douleur de 56,38% sur l'échelle numérique à trente jours de l'analgésie intrathécale a été constatée, passant de 7,83 à 3,50 ($p < 0.05$). La consommation journalière de morphine orale (ou équivalent) avant implantation était en moyenne de 684,88 mg/jour +/- 802,77 pour une médiane de 540 mg/jour. Le choix entre la pose d'une pompe implantable ou un cathéter était adapté à l'espérance de vie pour 62,5% des patients ayant une pompe intrathécal, et 87,5% des patients ayant un site intrathécal. La durée moyenne d'utilisation était de 92,94 +/- 99,73 jours pour une médiane de 56 jours. La balance bénéfices/risques penchait en faveur de cette technique car les effets secondaires des morphiniques diminuaient nettement, et les incidents étaient résolutifs et sans séquelles.

Malgré un recours tardif à l'analgésie intrathécale, elle était une option thérapeutique de choix pour les patients.

De notre point de vue, l'analgésie intrathécale mérite d'être proposée chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire ou de mésothéliome. L'analgésie intrathécale semblerait permettre une amélioration de la qualité de vie des patients, ce qu'une étude prospective avec des questionnaires standardisés permettrait d'objectiver.

MOTS-CLES :

Douleur réfractaire

Analgésie intrathécale

Cancer bronchopulmonaire

Mésothéliome