UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013 N° 163

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

Par

Guillaume DEGENNE

Né le 4 juin 1984 à Wallis-et-Futuna

Présentée et soutenue publiquement le 9 décembre 2013

UN ETAT DES LIEUX EN 2012 DE LA PRATIQUE DE L'ANALGESIE INTRATHECALE AVEC POMPES IMPLANTEES DANS LES DOULEURS CANCEREUSES REBELLES EN FRANCE

Président :	Monsieur le Professeur BATARD Eric
Directeur de thèse :	Monsieur le Docteur TESSON Hubert
Membres du jury :	Monsieur le Professeur N GUYEN Jean-Paul
	Monsieur le Professeur DOUILLARD Jean-Yves
	Monsieur le Docteur DUPOIRON Denis

REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Professeur Eric Batard.**

Vous me faites le grand honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité. Veuillez recevoir mes remerciements et toute ma reconnaissance.

A **Monsieur le Professeur N Guyen Jean-Paul.**

Vous avez accepté de juger ce travail. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

A **Monsieur le Professeur Douillard Jean-Yves.**

Vous avez accepté d'être membre de ce jury. Je vous remercie vivement pour votre disponibilité.

A **Monsieur le Docteur Dupoiron Denis.**

Vous avez accepté d'être membre de ce jury. Vous m'avez permis de mieux connaître l'analgésie intrathécale et de m'y intéresser d'avantage en m'ayant fait découvrir votre service et en répondant à mes questions. Soyez assuré de mon profond respect et toute ma reconnaissance.

A **Monsieur le Docteur Tesson Hubert.**

Vous avez accepté de diriger ce travail de thèse. Vous m'avez aussi fait découvrir et aimer la pratique de la Médecine de la Douleur et de la Médecine Palliative dans un grand respect de la personne malade. Votre écoute, vos conseils, votre disponibilité et votre patience m'ont accompagné tout au long de ce travail. Je vous remercie également pour votre soutien. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

Aux différents médecins et chirurgiens des centres ayant participé à cette étude. Merci pour votre disponibilité.

A mes collègues de « l'EMSP » et de « l'EMASP ». Merci pour tout ce que j'ai appris à vos côtés et pour le plaisir que vous me donnez de travailler quotidiennement avec chacun d'entre vous.

A mes parents. Je vous suis très reconnaissant pour tout ce vous m'avez donné depuis toutes ces années et qui m'a permis en particulier de pouvoir aboutir à ce travail.

A mes beaux-parents, Ghyslaine et Louis.

A tous mes frères, sœurs, beaux-frères et belle-sœurs : Anne, Bertrand, Bertrand, Astrid, André, Victoria, Vital, Agathe, Henri, Pauline, Marie-Ombeline. Merci pour tous ces bons moments passés ensembles.

A tous mes amis. Un grand merci en particulier à ceux qui m'ont permis de pouvoir travailler tous ces samedis : Quitterie et François-Xavier, Alix et Romaric, Mathilde et Olivier, Elodie et Mickaël, Claire-Cécile et Edouard, Delphine et Emmanuel, Gaëlle et François, Elodie et Grégoire, Anne et Thomas. Sans vous, ce travail n'aurait sans doute pas pu aboutir en 2013 !

A mon parrain, Bernard.

A toutes les autres personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A Camille, ma femme, pour ton soutien, tes encouragements, ta patience. Merci pour tout ce que tu me donnes de vivre à tes côtés, jour après jour.

A mes enfants, Domitille et Fulgent.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Introduction……...…11

I) La douleur cancéreuse……...……12

II) Douleurs cancéreuses réfractaires……..…13

III) Problématique soulevée par l'analgésie intrathécale……..…14

IV) Objectif de ce travail……..…15

Contexte : présentation de l'analgésie intrathécale……...16

I) Rappels anatomiques……17

A) Le rachis……..17

B) Le contenu du canal rachidien ostéo-ligamentaire……..18

1) Les méninges….....19

- dure-mère……..19
- arachnoïde……19
- pie-mère……19

2) La moelle épinière……19

a) Configuration externe……19

b) Configuration interne……..20

3) Les espaces rachidiens……..22

- L'espace péridural……22
- L'espace sus-arachnoïdien (ou sous-dural)……...22
- L'espace sous-arachnoïdien (ou intrathécal)……23

4) Le liquide céphalo-rachidien (LCR)……23

II) Rappels physiologiques de la douleur……...24

A) Le système de détection et de transmission jusqu'à la moelle épinière……..26

B) Le premier relais : la corne dorsale de la moelle épinière……...28

1) Les fibres afférentes……..28

2) Les différents types de neurones mis en jeu ……....28

a) Les neurones nociceptifs médullaires……28

b) Les interneurones……...….30

3) La synapse entre les fibres afférentes et les neurones nociceptifs……....31
III) L'analgésie intrathécale…….33
A) Présentation générale……..33
B) Indications……...33
C) Pharmacocinétique de l'administration chronique d'antalgiques par voie périmédullaire…….35
1) Antalgiques à l'exception des anesthésiques locaux…….....35
a) Pharmacocinétique des antalgiques administrés par voie péridurale……..35
b) Pharmacocinétique des antalgiques administrés par voie intrathécale…...37
c) Rôle de la lipophilie d'une molécule dans sa pharmacocinétique par voie périmédullaire…….....39
2) Pharmacocinétique et éléments pharmacodynamiques des anesthésiques locaux administrés par voie périmédullaire……...……...40
a) Généralités sur les anesthésiques locaux……....40
b) Pharmacocinétique des anesthésiques locaux lors d'une analgésie périmédullaire…….41
- Pharmacocinétique des anesthésiques locaux lors d'une analgésie péridurale……..42
- Pharmacocinétique des anesthésiques locaux lors d'une analgésie intrathécale……....42
3) Métabolisme……..43
D) Quelles molécules à visée analgésique utiliser par voie intrathécale ? ……..44
1) Recommandations…….……44
2) Les morphinomimétiques……..49
a) La morphine……51
b) L'hydromorphone……52
c) Le fentanyl……..52
d) Le sufentanil……53
3) Les anesthésiques locaux……..…53
a) La bupivacaïne……....53
b) La ropivacaÏne…….54
4) Les agonistes adrénergiques : la clonidine……....54
5) Les antagonistes des canaux calciques voltage-dépendants de type N : le ziconotide……..55

6) Les antagonistes des récepteurs $GABA_B$: le baclofène……56
7) Associations médicamenteuses……....57
E) Description pratique de l'analgésie périmédullaire dans la douleur chronique…...58
1) Matériel utilisé……..58
a) Cathérers extériorisés……..59
b) Chambres implantées reliées au cathéter……....59
c) Pompes implantées reliées au cathéter……....59
2) Faut-il choisir une analgésie péridurale ou intrathécale ? ……....60
3) Faut-il choisir une pompe externe ou une pompe implantable ? ……61
4) Faut-il réaliser un test périmédullaire avant l'implantation définitive ? …...…62
5) Complications liées à la technique……...….62
F) Contre-indications……...……64
1) Contre-indications absolues……..64
2) Contre-indications relatives……..67
Matériel et Méthodes……....68
I) Élaboration du questionnaire……69
A) Analyse de l'expérience du CHD……...….69
1) Matériels et Méthodes……...…70
2) Organisation de la filière de soin du CHD Vendée……...71
a) Analgésie intrathécale avec pompe implantée ……...71
b) Analgésie intrathécale avec pompe externe……....72
3) Les patients ayant bénéficié d'une analgésie intramédullaire au CHD Vendée73
4) Difficultés mises en évidence à partir de l'expérience du CHD……....75
a) Difficultés mentionnées dans les dossiers des patients ayant bénéficié d'une analgésie intrathécale……...…75
b) Difficultés mentionnées dans le retour d'expérience des membres de l'EMSP……....76
B) Élaboration du questionnaire……..77
1) Caractéristiques du questionnaire ……77
2) Validation du questionnaire ……79
3) Critères d'inclusion et d'exclusion des centres pouvant entrer dans l'étude…..79
a) Critères d'inclusion……...……79
b) Critères d'exclusion……..…79
4) Détermination des centres et envoi des questionnaires…….79

II) Analyse statistique……80
Résultats……..…..81
I) Résultats généraux du questionnaire ……....82
II) Description des centres……..…82
III) Discussion de l'indication d'une analgésie intrathécale……85
A) Indication d'une analgésie intrathécale ?.....85
B) Contre-indication d'une analgésie intrathécale ?.....87
C) Douleurs haut-situées……..…89
D) Choix d'une analgésie péridurale ou intrathécale ?.....91
E) Choix d'un dispositif de perfusion externe ou interne ? ……..…91
IV) Analgésie intrathécale avec dispositifs de perfusion interne (DPI) intrathécaux implantés……...92
A) Prise de décision pluridisciplinaire……92
B) Test périmédullaire préimplantatoire ?.....93
C) L'implantation du DPI intrathécal……...95
D) Molécules utilisées……..…97
1) En première intention dans la douleur nociceptives……97
2) En première intention dans la douleur neuropathique……...98
3) En pratique courante……99
4) Posologies des molécules utilisées……..100
E) La préparation des molécules……....101
F) Le remplissage ……103
G) Le suivi……..…104
H) Les perspectives d'amélioration des équipes interrogées……..…105
I) Les principaux freins au développement de cette technique ……....106
Discussion……...108
Conclusion……..…112
Bibliographie……...…113
Annexes……...…120
Annexe 1……121
Annexe 2……..…135
Annexe 3……141

INTRODUCTION

Introduction

I) La douleur cancéreuse :

Chaque année, environ 365 000 cancers sont diagnostiqués en France (365 500 en 2011), le cancer étant par ailleurs responsable d'environ 150 000 décès par an (147 500 en 2011) (1).

Dans ce contexte, deux plans cancer se sont succédés en France : en 2003-2007 (2) puis en 2009-2013 (3).

Le premier plan visait une meilleure prise en compte de la douleur, en particulier dans ses mesures 42 et 43, en lien avec le plan national douleur 2002-2005 (4).

Le second affichait la volonté de renforcer la lutte contre la douleur via en particulier le développement des Soins de Support, dans sa mesure 19.1. Ce dernier plan cancer s'articulait avec le troisième plan douleur national 2006-2010 (5).

De fait, l'intrication forte entre le traitement du cancer et la lutte contre la douleur est manifestée par la volonté des pouvoirs publics de développer conjointement ces plans cancer et douleur.

En effet, chez les personnes atteintes d'un cancer, la douleur présente une prévalence importante.

Dans une étude effectuée en 2010 par l'Institut National du Cancer (6), parmi les 1507 patients ambulatoires atteints de cancer inclus, 48% se déclaraient douloureux.

De plus, non seulement la douleur est fréquente chez ces patients, mais elle est aussi intense.

En 2007, une étude européenne a été menée auprès de 4947 personnes atteintes de cancer (en dehors d'un cancer cutané) (7). Chez les personnes qui présentaient des douleurs au minimum plusieurs fois par mois, 94% (97% en France dont 73% évaluaient leur douleur entre 5 et 7 sur 10, et 24% entre 8 et 10 sur 10) souffraient de douleurs modérées à sévères et 4% évaluaient leur douleur comme étant la pire qu'ils puissent imaginer.

Cette même étude mettait également en lumière l'altération de la qualité de vie de ces patients induite par la douleur : 67% trouvent la douleur associée au cancer affligeante, 33% disent que leur douleur est parfois telle qu'ils veulent mourir, 69% rapportent des difficultés pour réaliser les activités quotidiennes, et 41% disent que la douleur a affecté leurs relations avec leur famille.

Ainsi, les patients peuvent être amenés à craindre d'avantage la douleur que leur propre mort potentiellement induite par le cancer, pouvant conduire à des demandes de suicide médicalement assisté. (8)

De plus, la fréquence des douleurs aurait tendance à augmenter au fur et à mesure de l'évolution de la maladie cancéreuse : 75% des patients à un stade avancé présenteraient des douleurs. (7, 9).

Ainsi, non seulement, la problématique de la douleur est particulièrement présente chez les personnes atteintes de cancer, mais encore cette problématique a tendance à devenir plus envahissante au fur et à mesure de l'évolution de cette maladie.

Enfin, une étude parue dans le New England Journal of Medicine en 2007 (10) révélait que l'association précoce de soins palliatifs, où la lutte contre la douleur tient une place privilégiée (11), à des traitements spécifiques oncologiques dans la prise en charge de 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.

Ainsi, pour ces différentes raisons, la lutte contre la douleur est un enjeu fondamental de la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer.

II) Douleurs cancéreuses réfractaires :

Parmi les patients atteints de cancer, douloureux et bénéficiant d'un traitement médical antalgique, 14% présenteraient une douleur qualifiée de « réfractaire ». (12)

Ainsi, bien qu'une prise en charge spécialisée permettrait dans 37% des cas d'améliorer significativement la symptomatologie et de diminuer la iatrogénie des traitements dans 17% des cas (13-14), la douleur réfractaire au traitement médical conventionnel reste un problème pour un nombre conséquent de ces personnes.

Face à ces douleurs réfractaires, plusieurs techniques, interventionnelles, se sont développées, certains proposant même de les inclure dans un quatrième palier de l'OMS. (15)

Ces techniques sont d'usage moins fréquent, plus lourdes à mettre en place car plus invasives, plus risquées pour le patient, mais contre-balancées par un bénéfice analgésique attendu plus important que le traitement médical.

Outre des techniques radiologiques, radiothérapiques et chirurgicales, (16) l'analgésie périmédullaire (qui comprend les analgésies intrathécale et péridurale) fait partie de ces techniques indiquées dans ces douleurs réfractaires, comme spécifié dans les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de 2010 sur les douleurs rebelles. (17)

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de cette technique. (14, 18, 19)

Dans les recommandations conjointes de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD), « Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique », finalisées en mars 2013 (20), 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. Par ailleurs, cette analgésie intrathécale peut se faire soit par une pompe implantée si l'espérance de vie est de plus de 3 mois, soit par une pompe externe, via une chambre implantable, si l'espérance de vie n'excède pas cette durée ». (21)

Enfin, les recommandations conjointes de la SFAR et de la SFETD rajoutent « 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 ». (20)

III) Problématique soulevée par l'analgésie intrathécale :

Depuis 2010, les anesthésistes et médecins de la douleur, ainsi que les pharmaciens du CHD-Vendée ont cherché ensemble à développer cette technique dans ces mêmes indications. L'expérience de ce centre a montré que la mise en place de cette technique peut s'avérer complexe et se heurter à de multiples difficultés.

Celles-ci sont liées à la nécessaire acquisition de nouvelles compétences, relevant de disciplines différentes, mais plus encore à l'indispensable articulation entre les organisations qui en découlent, et ce dans un souci d'optimisation de la qualité des prestations offertes aux patients.

Ces compétences et organisations concernent l'indication de la technique, sa mise en place, la prescription des médications, leur préparation, leur administration, et le suivi des patients.

Par ailleurs, désireux de pouvoir bénéficier de l'expérience d'autres centres dans la mise en place de ces compétences et organisations, nous avons constaté que malgré l'intérêt que peut représenter l'analgésie intrathécale dans l'arsenal des techniques analgésiques face aux douleurs cancéreuses réfractaires, il s'agit d'une technique encore peu développée en France (22), sans recommandation consensuelle portant sur la mise en place de cette technique (23). En effet les différentes recommandations de langue française (17, 20) ont trait surtout aux indications et aux molécules disponibles.

De plus, si nous nous sommes réjouis que la pré-journée du congrès de la SFAP de juin 2012 ait été consacrée à l'analgésie intrathécale dans les douleurs cancéreuses, nous avons pu y constater une grande hétérogénéité des pratiques en fonction des intervenants.

IV) Objectif de ce travail :

Conscients de l'intérêt du développement de l'analgésie intrathécale avec pompes implantées pour le traitement des douleurs cancéreuses rebelles, mais confrontés aux difficultés de sa mise en place et à l'absence de recommandations d'un point de vue organisationnel, nous avons entrepris ce travail dans l'objectif de dresser un état des lieux des pratiques et organisations en France. Cet état des lieux vise à faciliter la création de procédures permettant une qualité de mise en œuvre de cette technique, tant au CHD-Vendée que dans d'autres centres l'ayant déjà développée ou envisageant de le faire.

CONTEXTE

Contexte : présentation de l'analgésie intrathécale

I) Rappels anatomiques :

A) Le rachis : (24)

Le rachis est composé de l'empilement de 33 vertèbres (7 cervicales, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrées et 4 coccygiennes).

La structure type d'une vertèbre présente (Figure 1) :

- Un corps vertébral, en avant,
- L'arc vertébral ou neural, en arrière du corps vertébral, formé des pédicules et des lames,
- Deux apophyses transverses, de chaque côté, et 1 apophyse épineuse, en arrière, sur lesquelles s'insèrent les muscles para-vertébraux,
- Des apophyses articulaires supérieures et inférieures.

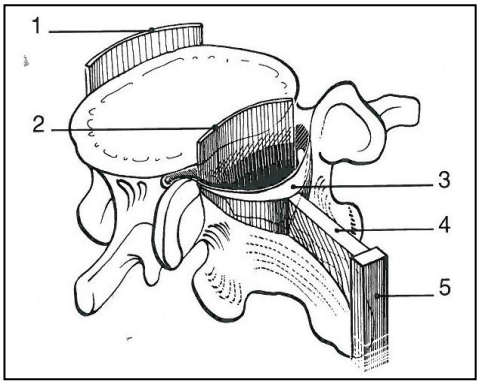


Figure 1 : Vue de ¾ arrière d'une vertèbre lombaire. (24) 1 = Ligament longitudinal antérieur ; 2 = Ligament longitudinal postérieur ; 3 = ligament jaune ; 4 = Ligament inter-épineux ; 5 = ligament sus-épineux.

La superposition des pédicules délimite latéralement les trous de conjugaison ou trous intervertébraux par lesquelles s'échappent les racines rachidiennes.

La superposition des corps vertébraux et des disques inter-vertébraux en avant, et des arcs neuraux et de leurs ligaments en arrière, délimite le canal rachidien (Figure 2) où chemine la moelle épinière, ses méninges, ses vaisseaux, le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), les racines rachidiennes qui donnent naissance aux nerfs rachidiens.

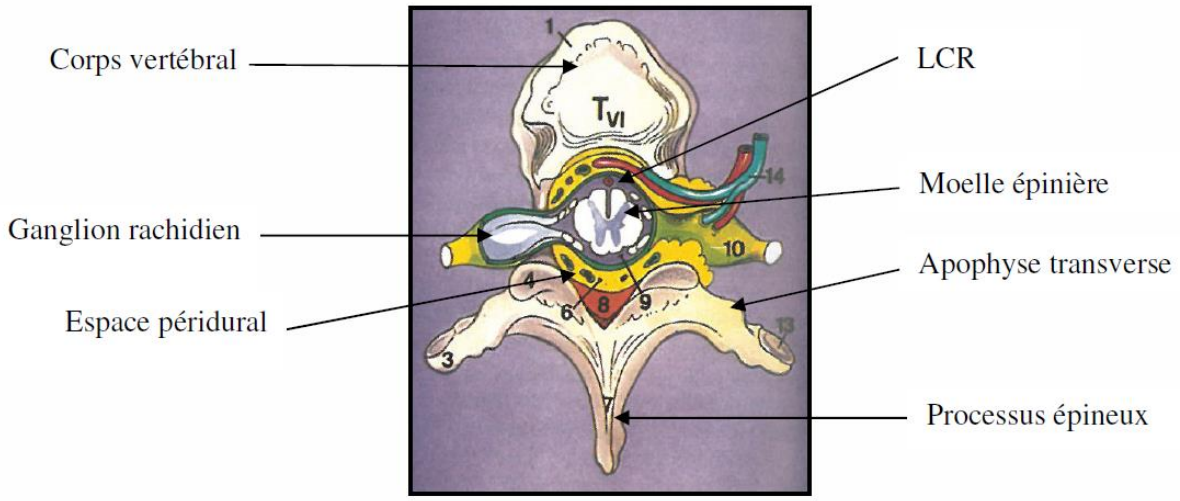


Figure 2 : Vue supérieure de la vertèbre thoracique T6. (24)

B) Le contenu du canal rachidien ostéo-ligamentaire :

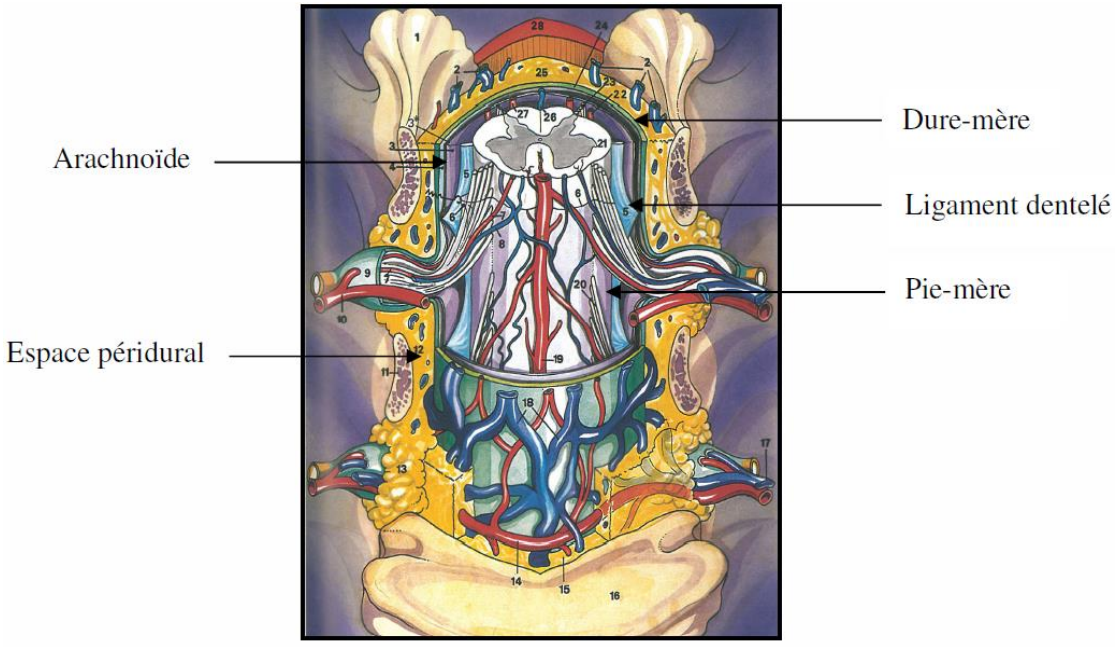


Figure 3 : Vue antérieure du canal rachidien (24)

1) Les méninges :

De la superficie à la profondeur nous trouvons:

- La dure-mère :

De structure épaisse et résistante, elle fait suite à la dure-mère crânienne au niveau du trou occipital, et se termine en cul-de-sac au niveau de S2. Elle est fixée au sacrum par le filum terminal.

Latéralement, elle émet des expansions pour chaque racine rachidienne et se prolonge vers les trous de conjugaison à la sortie desquels elle fusionne avec l'arachnoïde et se continue avec les enveloppes nerveuses.

C'est la plus épaisse des trois méninges.

- L'arachnoïde :

Il s'agit d'une membrane mince, avasculaire, et accolée à la face interne de la dure-mère dont elle est séparée par l'espace, virtuel, sus-arachnoïdien.

Elle est constituée par la superposition de 6 à 8 couches de cellules connectées par des jonctions serrées, la rendant peu perméable.

- La pie-mère :

Fine (une seule couche de cellules) et très vascularisée, elle tapisse toute la surface de la moelle à laquelle elle adhère intimement.

2) La moelle épinière :

a) Configuration externe :

La moelle épinière s'étend du bulbe jusqu'au cône terminal sur 42 à 45 cm.

Deux renflements sont notés : un cervical (C4-T1) et un lombaire (T10-L1) répondant aux émergences des nerfs rachidiens destinés aux membres.

La différence des rythmes de croissance du tissu nerveux et du fourreau ostéo-ligamentaire explique les variations des rapports de l'extrémité caudale de la moelle qui

remonte de la base du coccyx à 3 mois de vie intra-utérine jusqu'en L3 à la naissance, pour s'arrêter au bord inférieur de L1 ou au bord supérieur de L2 chez l'adulte.

En raison de cette croissance différentielle de la moelle épinière et du canal vertébral, la disposition des racines, dans ce canal, varie selon le niveau considéré.

Au niveau cervical, les racines sont pratiquement horizontales. Elles deviennent progressivement de plus en plus obliques le long de la moelle thoracique puis de plus en plus verticales au niveau de la moelle lombo-sacrée. Enfin, à ce niveau, les nerfs spinaux descendent verticalement sous la moelle dans le cul-de-sac dural.

L'ensemble de ces racines nerveuses lombo-sacrées constituent les nerfs de la queue de cheval.

Extérieurement (25), la moelle épinière est composée de plusieurs sillons, avec d'avant en arrière (Figure 4) :

- Le sillon médian antérieur, profond,
- Le sillon collatéral antérieur, émergence des racines antérieures, motrices,
- Le sillon collatéral postérieur, pénétration des racines postérieures, sensitives,
- Le sillon médian postérieur, très peu marqué, se poursuivant par une cloison névroglique ou septum.

Ces sillons délimitent à la surface de la moelle épinière des cordons :

- Le cordon antérieur, compris entre le sillon médian antérieur et le sillon collatéral antérieur,
- Le cordon latéral, compris entre les sillons collatéraux antérieur et postérieur,
- Le cordon postérieur, compris entre le sillon collatéral postérieur et le sillon médian postérieur.

b) **Configuration interne :** (26)

En coupe transversale, la moelle épinière présente deux régions distinctes : un axe central constitué par la substance grise et un manteau périphérique composé par la substance blanche.

La substance grise, en forme de papillon ou de H majuscule, est subdivisée en cornes antérieures, renflées et plus courtes, en cornes postérieures, plus minces et longues, et en cornes latérales, seulement présentes de C8 à L2. La commissure grise est la partie qui assure la liaison entre les cornes gauches et droites et qui entoure le canal épendymaire.

La substance grise renferme quatre types de structures :

1) Des cellules nerveuses ou neurones,
2) Des fibres nerveuses, amyéliniques ou peu myélinisées, venant des ganglions spinaux ou des centres sus-jacents,
3) Des cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, épendymocytes),
4) Des capillaires à paroi continue.

La substance blanche, constituée de fibres nerveuses myélinisées, entoure la substance grise. La substance blanche correspond à un milieu lipophile (80% de lipides environ), en particulier du fait d'une concentration importante de myéline, à la différence de la substance grise qui constitue un milieu plutôt hydrophile.

Les neurones médullaires, situés dans la substance grise, sont groupés en couches de Rexed, numérotées de I à IX dans le sens dorso-ventral (Figure 4).

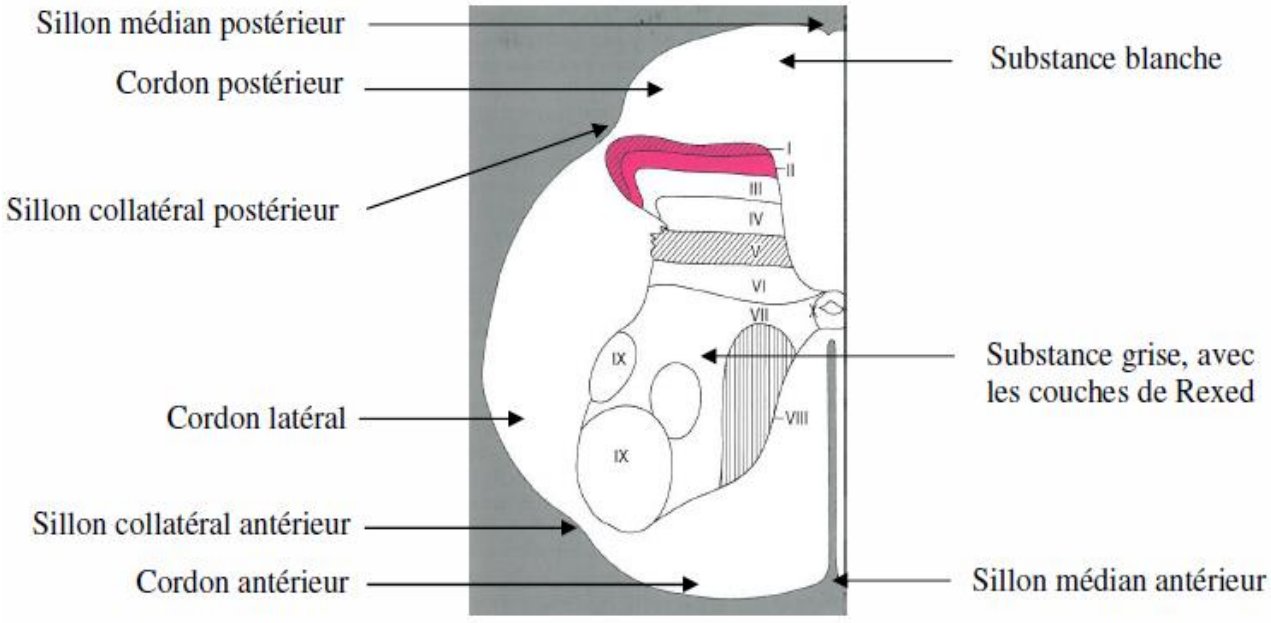


Figure 4 : coupe transversale de la moelle épinière. (24)

Les différentes couches de la substance grise peuvent être schématisées en 4 aires morpho-fonctionnelles (somato-sensitive, viscéro-sensitive, viscéro-motrice et somato-motrice).

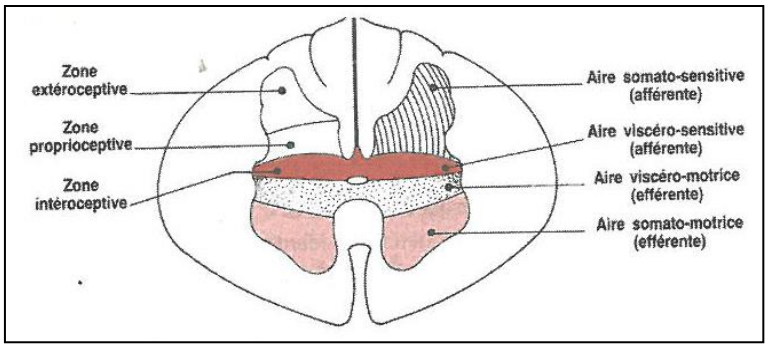


Figure 5 : Aires morpho-fonctionnelles de la moelle épinière (25)

3) Les espaces rachidiens : (24)

- L'espace péridural :

Cet espace sépare le fourreau ostéo-ligamentaire rachidien de la dure-mère. Il est limité en haut par la fusion des dure-mères rachidienne et crânienne au trou occipital, et s'étend, en bas, jusqu'au hiatus sacré, fermé par la membrane sacrococcygienne.

Cet espace présente latéralement des solutions de continuité au niveau des trous de conjugaison, permettant une communication avec les espaces paravertébraux.

Cet espace péridural contient de la graisse, d'importants plexus veineux, des artères et des lymphatiques, ainsi que des expansions fibreuses localisées surtout en avant et qui participent à l'amarrage de la dure-mère.

- L'espace sus-arachnoïdien (ou sous-dural) :

Il s'agit d'un espace lymphatique, normalement virtuel, situé entre la dure-mère et l'arachnoïde. Certaines observations d'échec d'anesthésie locorégionale, inexplicables autrement, suggèrent que cet espace pourrait être, dans quelques cas, anormalement développé, et susceptible de recevoir l'anesthésique local destiné à l'espace sous-arachnoïdien avec lequel il n'a aucune communication.

- L'espace sous-arachnoïdien (ou intrathécal) :

Il est compris entre la pie-mère et l'arachnoïde. Il contient le LCR et est parcouru de nombreuses expansions en réseau.

Cet espace est en continuité avec les citernes et les ventricules crâniens. Il renferme les racines rachidiennes couvertes de pie-mère, le ligament dentelé, et les vaisseaux médullaires.

Il est clos latéralement, au niveau des trous de conjugaison, par la fusion pie-mère - arachnoïde, sur les éléments nerveux.

En-dessous de L2, l'espace sous-arachnoïdien contient la queue de cheval et le filum terminal. C'est au niveau de ce cul-de-sac, qui descend jusqu'en S2, que l'on pratique habituellement la ponction lombaire sans risque traumatique pour la moelle.

4) Le liquide céphalo-rachidien (LCR) :

Il s'agit d'un liquide eau de roche, enfermé dans un espace clos, réparti entre deux secteurs : l'un profond, ventriculaire, et l'autre superficiel, sous-arachnoïdien.

Ces deux secteurs communiquent au niveau du IVe ventricule par le trou de Magendie et les trous de Luschka. Sur un total de 120 à 150 ml, 30 à 35 sont contenus dans la leptoméninge rachidienne.

Le LCR renouvelle son volume quotidiennement mais, en cas de déplétion, le rythme de sa production peut être considérablement accéléré. La résorption est essentiellement veineuse par l'intermédiaire des villosités et granulations arachnoïdiennes de Pacchioni, surtout au niveau des sinus veineux du crâne mais aussi probablement au niveau des gaines périradiculaires rachidiennes.

De plus, le LCR est un milieu inhomogène, illustré notamment par un gradient rostro-caudal marqué de ses constituants, en particulier l'albumine et le glucose (28).

La compréhension des mouvements du LCR est importante pour bien aborder la pharmacocinétique des molécules injectées en périmédullaire. La théorie initiale d'un flux de LCR, avec un mouvement descendant à la face postérieure de la moelle épinière et ascendant à sa face antérieure a été corrigée par des études récentes.

L'énergie responsable des mouvements du LCR vient du flux pulsatile de sang dans le système nerveux central, qui augmente transitoirement le volume du cerveau, et dans une moindre mesure celui de la moelle épinière.

Ces mouvements expansifs du cerveau lors de la systole induisent une énergie cinétique au LCR de la région rostrale vers la région caudale. A l'inverse, lors de la diastole, le volume du cerveau décroissant, on observe une inversion de cette énergie cinétique induisant un changement de direction des mouvements du LCR.

Ainsi, les cycles cardiaques produisent un mouvement oscillant de va-et-vient du LCR, sans réellement un déplacement net et global de LCR. Ce mouvement oscillant est par ailleurs plus marqué au niveau cervical qu'au niveau lombaire (29-30).

En effet, le mouvement du LCR varie en vitesse et en amplitude, en fonction de la partie de la moelle épinière qui est considérée (31).

Enfin, les racines nerveuses et le ligament dentelé compartimentent le LCR médullaire de sorte que le mouvement circonférentiel du LCR reste très discret (32).

II) Rappels physiologiques de la douleur :

La douleur, qu'elle soit aiguë ou chronique, est toujours une sensation complexe et multidimensionnelle. L'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) définit la douleur comme étant une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire, réel ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage. »

Bien que ne pouvant permettre à elle seule d'appréhender la complexité de l'expérience douloureuse, une compréhension claire des mécanismes physiopathologiques s'avère indispensable afin de faciliter l'orientation thérapeutique.

Une attention particulière sera accordée à l'étape spinale de la transmission du message nociceptif qui tient une place prépondérante dans l'analgésie périmédullaire.

Les voies de la douleur permettent de transmettre un message nociceptif de la périphérie jusqu'aux structures centrales, notamment le cortex où ce message devient alors conscient (33).

La nociception correspond à l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, de percevoir et de réagir à des stimulations potentiellement nocives.

Comme présenté sur la figure 6, ces voies de la nociception font intervenir le système nerveux périphérique et le système nerveux central, au niveau spinal et supra-spinal.

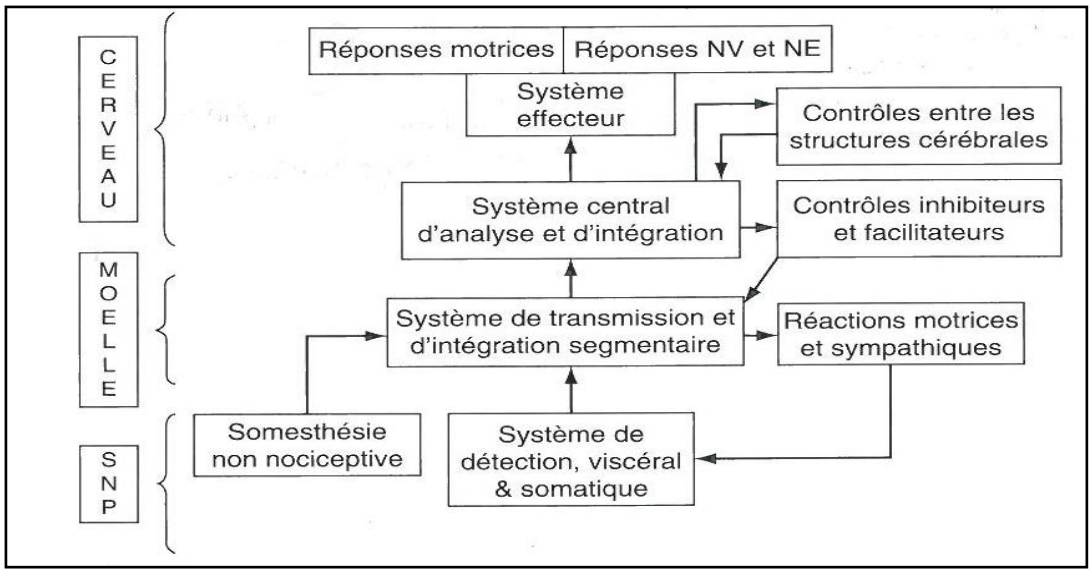


Figure 6 : Schématisation des voies nociceptives. NV = neurovégétatif ; NE = neuroendocrinien ; SNP = Système nerveux périphérique (34)

A) Le système de détection et de transmission jusqu'à la moelle épinière :

Les nerfs périphériques assurent la transmission centripète et centrifuge de trois types d'informations relatives à la somesthésie, la motricité somatique et le système végétatif.

Concernant la somesthésie, elle se décompose en trois grandes fonctions :

– Extéroceptive (cutanée, musculo-squelettique, viscérale) qui comprend les sensibilités au tact, à la pression et aux vibrations (mécanoréception), la sensibilité thermique (thermoréception) et la sensibilité à des stimulus nocifs (nociception),

– Proprioceptive qui renseigne le système nerveux central sur la position et le mouvement des segments corporels et du corps dans l'espace,

– Intéroceptive qui renseigne le système nerveux central sur l'état du milieu intérieur, comme par exemple la pression artérielle.

Il existe différents types de fibres pour véhiculer ces différentes informations somesthésiques (Tableau 1) dont le corps cellulaire se trouve dans le ganglion spinal.

Les fibres Aβ transmettent des informations somesthésiques non nociceptives et sont reliées à des récepteurs spécialisés dont le fonctionnement est nettement différencié des nocicepteurs (34) (Figure 7).

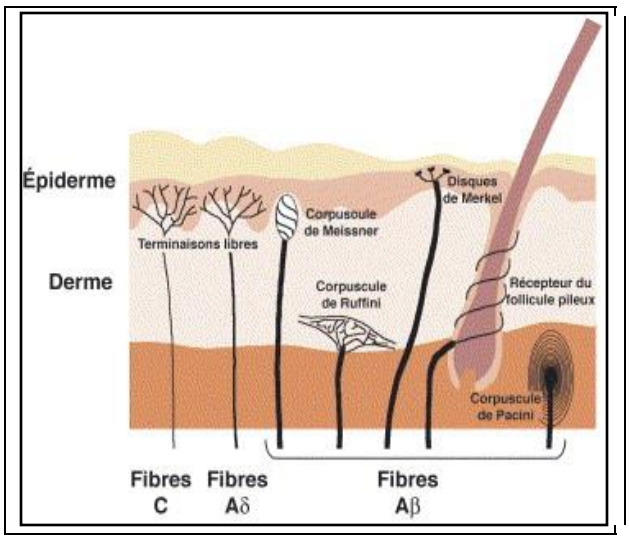


Figure 7 : Principaux récepteurs cutanés et fibres véhiculant les informations somesthésiques. (33)

Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres amyéliniques, constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires et articulaires (33). Il n'a pas été caractérisé, sur le plan structural, de récepteurs spécialisés dans la détection des stimulus noniceptifs.

Ces messages sont ensuite véhiculés par des fibres nerveuses périphériques, rassemblées au sein des nerfs, jusqu'à la moelle épinière où s'effectue le premier relais.

Ces protoneurones à terminaisons libres dont les fibres sont faiblement myélinisées (fibres Aδ) ou amyéliniques (fibres C) sont appelés nocicepteurs lorsqu'ils encodent préférentiellement des stimulus nociceptifs.

Type	Fonction	Diamètre (µm)	Myélinisation
B	Vasoconstriction	1 - 3	Faible
C	Douleur Temérature	0,5 - 1	Nulle
A delta	Douleur Temérature	1 - 4	Faible
A gamma	Proprioception	5 - 10	Moyenne
béta	Toucher pression	5 - 12	Moyenne
A alpha	Motricité	12 -20	Importante

Tableau 1 : les diférents types de fibres caractérisées par leur fonction, leur diamètre et leur myélinisation. (d'après 35)

La genèse des messages douloureux peut s'effectuer de deux manières.

Elle peut être déclenchée directement par le processus de transduction, qui s'effectue au niveau du site transducteur des récepteurs, et qui permet la conversion de l'énergie d'un stimulus physique en un message sensoriel composé d'une série d'impulsions électriques (potentiels d'action).

Ce message douloureux peut également être généré indirectement par l'intermédiaire de nombreuses substances chimiques (qui constituent ce que l'on appelle la « soupe inflammatoire ») qui, outre leur action excitatrice propre, possèdent une action sensibilisante face aux autres stimuli nociceptifs. Ce message sensoriel est codé en modulation de fréquence

des potentiels d'action (activité neuronale élémentaire) mais aussi par la taille de la population de récepteurs recrutés par le stimulus nociceptif.

B) Le premier relais : la corne dorsale de la moelle épinière :

Au niveau de la corne postérieure de la moelle, véritable « plaque tournante » de la transmission des informations, plusieurs structures sont impliquées dans la transmission du message nociceptif, en particulier les fibres afférentes et certains neurones de la corne dorsale de la moelle épinière (33).

1) Les fibres afférentes :

Les fibres Aβ envoient leurs axones en partie vers les couches III à V (mais centré sur la IV) et en partie vers les cordons postérieurs vers les noyaux correspondants situés dans la partie caudale du bulbe.

Les fibres fines Aδ et C, nociceptives, pénètrent dans la moelle épinière par les racines postérieures. Elles se divisent en une branche ascendante et une branche descendante qui émettent des collatérales vers la corne postérieure de la moelle sur quelques segments adjacents. Elles se projettent par la suite sur les couches I et II pour les fibres C, et sur les couches I, II et V pour les fibres Aδ.

2) Les différents types de neurones mis en jeu :

a) Les neurones nociceptifs médullaires :

Il existe deux types de neurones nociceptifs (deuxièmes neurones nociceptifs) :

- Les neurones nociceptifs spécifiques sont essentiellement localisés dans la couche I de la moelle. Ils ne sont activés que par les fibres Aδ et/ou C,

- Les neurones nociceptifs non spécifiques sont encore appelés neurones à convergence ou neurones à large gamme dynamique. Ils sont principalement situés dans la couche V de Rexed, mais aussi dans les couches plus superficielles. Ils reçoivent des afférences nociceptives et/ou non nociceptives, et venant des centres supérieurs, via les faisceaux descendants. Une des propriétés de ces neurones à convergence (qu'ils partagent avec certains neurones nociceptifs spécifiques) réside en leur capacité d'être activés par des stimulus nociceptifs d'origine cutanée et viscérale (convergence viscérosomatique). Ceci explique notamment les phénomènes de douleur projetée (irradiation douloureuse dans le membre supérieur gauche dans l'angor myocardique par exemple), souvent essentiel au diagnostic de certaines affections.

Après intégration par les neurones de la corne postérieure de la moelle, les messages nociceptifs vont être orientés simultanément dans deux directions différentes :

– La première, vers les motoneurones des muscles fléchisseurs homolatéraux, est à l'origine des activités réflexes appelées transfert spinal (réflexe de retrait qui correspond à une réaction de protection de l'organisme vis-à-vis d'un stimulus potentiellement dangereux pour son intégrité),

– La seconde, vers les structures supraspinales, permet de transférer ces messages vers le cerveau, par les voies ascendantes. Ainsi, la majeure partie des messages nociceptifs croise la ligne médiane au niveau de la commissure grise antérieure, après avoir été relayée par les neurones de la corne postérieure, puis emprunte les voies ascendantes antérolatérales. Parmi ces voies-là nous pouvons citer principalement le faisceau spinothamalique, le faisceau spinoréticulaire, ou encore les faisceaux spino- (ponto) mésencéphaliques (Figure 8).

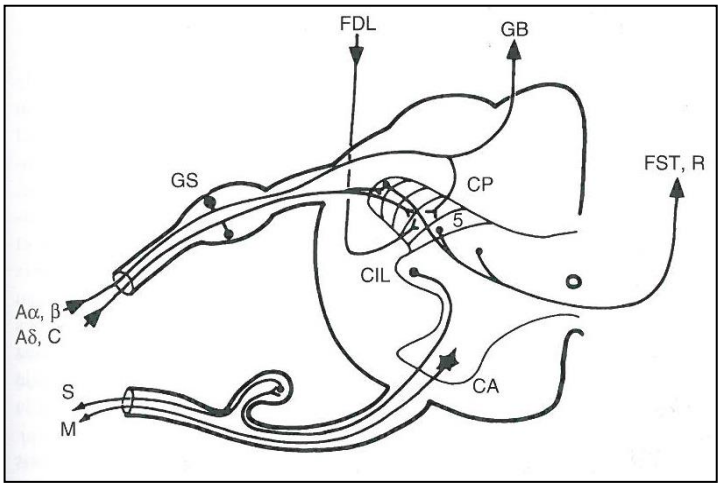


Figure 8 : Le carrefour médullaire. Aαβ = afférences de gros calibres ; Aδ et C = afférences nociceptives ; GS = ganglion spinal ; CA, CIL, CP = cornes antérieure, intermédiolatérale, postérieure de la substance grise ; S = efférence sympathique ; M = efférence motrice ; FST, R = faisceaux spinothalamique et spinoréticulaire ; GB : faisceau de Goll et Burdach (cordons postérieurs) ; FDL : faisceau descendant dorsolatéral. (34)

b) Les interneurones :

Ces neurones, situés dans la substance gélatineuse (couches II et III de Rexed) inhibent la transmission des influx nociceptifs vers les neurones à convergence.

Le mécanisme, proposé par Melzack et Wall en 1965 dans la théorie du « gate control », est celui d'une action inhibitrice présynaptique, sur les fibres afférentes.

La mise en jeu des afférences de gros diamètre augmenterait l'activité, inhibitrice, de ces interneurones, tandis que l'activation des fibres de petits calibres déprimerait cette activité. Ces mécanismes sont supposés être soumis à des contrôles descendants d'origine supraspinale.

Cette théorie reste néanmoins encore discutée aujourd'hui.

3) La synapse entre les fibres afférentes et les neurones nociceptifs :

Deux groupes principaux de substances sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux :

– Les acides aminés excitateurs comme le glutamate, qui sont les neurotransmetteurs à proprement parler,

– Des neuropeptides notamment la substance P, qui modulent les effets des premiers (Figure 9).

Leur libération, par exocytose des vésicules présynaptiques, est déclenchée par un influx intracellulaire de calcium des terminaisons des fibres afférentes. Cet influx de calcium est notamment déclenché par l'arrivée du potentiel d'action à l'extrémité de la fibre afférente, par l'intermédiaire de canaux calciques voltage-dépendants.

Notons en particulier les canaux calciques voltage-dépendants de type N, bloqué par le ω-conotoxine.

La concentration de calcium cytosolique présynaptique (et donc la libération de neuromédiateurs ou de neuromodulateurs) est également régulée par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, soit « pro-nociceptifs (ex : la sérotonine ou les prostaglandines), soit « anti-nociceptifs » (ex : acide gamma-amino-butyrique (GABA), la noradrénaline, la sérotonine et les opioïdes (et, dans l'ordre de leur importance, les récepteurs $\mu >> \delta > \kappa$)).

Ces neurotransmetteurs, ainsi libérés dans la fente synaptique, se fixent sur des récepteurs (comme les récepteurs AMPA/kaïnate, et NMDA qui sont impliqués dans les mécanismes d'hyperalgésie d'origine centrale) qui sont, pour la plupart, associés à un canal ionique qui règle l'entrée des cations dans la cellule. L'influx de cations permet ainsi la dépolarisation de la membrane post-synaptique et ainsi la propagation du message nociceptif.

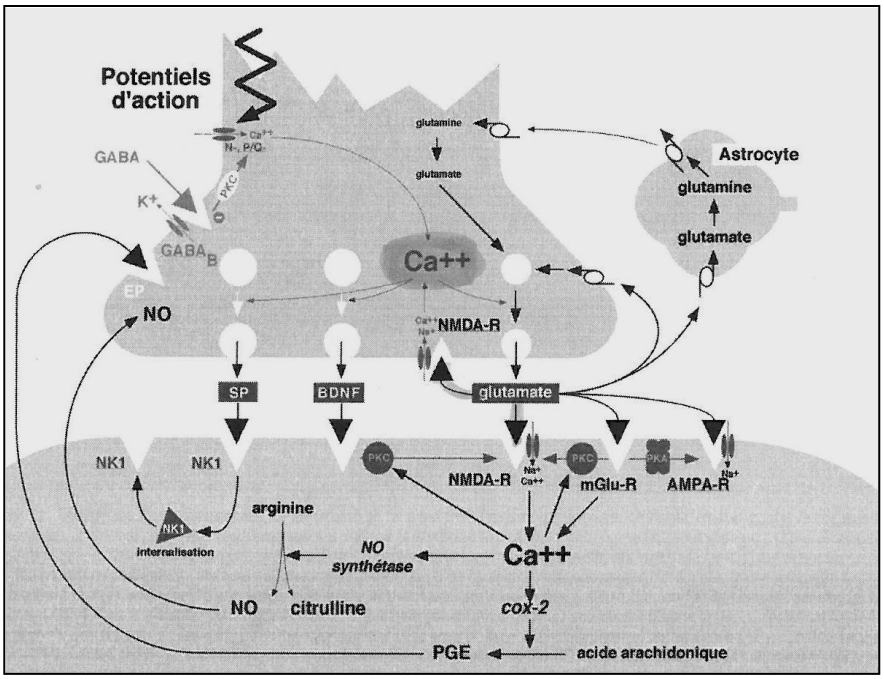


Figure 9 : Libération des neuromédiateurs et neurotransmetteurs par les terminaisons centrales afférentes primaires (33)

III) L'analgésie intrathécale :

A) Présentation générale :

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 (34).

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.

En effet, la biodisponibilité d'une substance administrée par voie périmédullaire correspond à sa capacité de gagner son site d'action à partir de son site d'administration (36).

L'administration de ces antalgiques peut être effectuée soit par voie intrathécale, c'est-à-dire directement dans le LCR, soit par voie péridurale dans l'espace péridural, situé entre le canal rachidien ostéo-ligamentaire de la dure-mère.

B) Indications :

Concernant l'analgésie intrathécale dans les douleurs cancéreuses, plusieurs recommandations de bonne pratique ont été publiées : en 2003 (37), 2005 (38), 2007 (39), 2011 (36) aux Etats-Unis, en 2008 au Royaume-Uni (40) et en 2012 de manière internationale (41).

De plus, ont été publiées en avril 2013 des Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) françaises réalisées conjointement par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et par la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) à propos des techniques analgésiques locorégionales dans les douleurs chroniques (20).

Dans les recommandations de 2005 (38), l'analgésie intrathécale dans la prise en charge de douleurs cancéreuses étaient indiquée dans les cas suivants :

- Intolérance aux morphiniques oraux,
- Dépendance ou addiction aux morphiniques,
- Chimiothérapies agressives : la voie intrathécale diminuant les effets indésirables des antalgiques, les patients sont alors plus à même de pouvoir tolérer des thérapeutiques spécifiques anticancéreuses agressives,
- Douleurs réfractaires à de fortes doses d'opioïdes,
- Douleurs neuropathiques sévères, permettant ainsi, par un blocage chimique réversible des messages douloureux, d'éviter une neurolyse (chimique ou chirurgicale) qui entraîne alors une destruction permanente des nerfs,
- Tumeurs viscérales ou avec dysautonomie (troubles de transit, nausées, anorexie). Les patients tirent alors bénéfice de l'effet sympatholytique des anesthésiques locaux et de la clonidine administrés par voie intrathécale.
- Syndromes Douloureux Régionaux Complexes, chez des patients guéris de leur cancer.

Dans les recommandations de 2008 (40), 2011 (37) et les RFE françaises de 2013 (20), les indications de l'analgésie intrathécale dans les douleurs cancéreuses sont plus succinctes mais plus consensuelles car retrouvées dans toutes les conférences de consensus.

Ainsi « il faut réaliser » une analgésie intrathécale « dans les douleurs chroniques cancéreuses réfractaires malgré un traitement antalgique bien conduit suivant les recommandations de l'OMS », mais également « chez les patients ayant des effets indésirables graves aux traitements antalgiques » (20).

Certains proposent également d'ajouter à la prise de décision des critères organisationnels permettant une bonne gestion des patients une fois les dispositifs intrathécaux implantés (42).

Ces critères sont les suivants : des personnels soignants formés, des pharmaciens formés, la possibilité de modifier la programmation de la pompe ou la constitution de la solution intrathécale, et la possibilité de prendre en charge à domicile un patient avec un dispositif intrathécal s'il ne peut plus se déplacer.

C) Pharmacocinétique de l'administration chronique d'antalgiques par voie périmédullaire :

1) Antalgiques à l'exception des anesthésiques locaux :

a) Pharmacocinétique des antalgiques administrés par voie péridurale :

Nous l'avons dit, le but de l'analgésie périmédullaire est de pouvoir déposer les molécules antalgiques au plus près de leur site d'action potentiel au niveau de la région de la moelle épinière.

Leurs sites d'action potentiels, à l'exception des anesthésiques locaux, se situent au niveau de la substance grise de la corne dorsale de la moelle épinière.

Ainsi, par voie péridurale, les molécules antalgiques, avant de pouvoir accéder à leur site d'action médullaire potentiel, vont devoir franchir différentes barrières : l'espace péridural, les différentes méninges, le LCR et enfin la substance blanche de la moelle épinière (Figure 10).

Une partie de la substance injectée dans l'espace péridural va être réabsorbée par les vaisseaux épiduraux qui communiquent avec le système de drainage veineux central.

Une autre partie encore va être fixée sur la graisse de cet espace.

La réabsorption et la fixation vont ainsi être fortement influencées par la liposolubilité de la substance en question : plus elle est importante, plus la réabsorption et la fixation augmentent (39).

La part de la substance ni fixée ni résorbée va ainsi pouvoir gagner le LCR en passant la dure-mère puis l'arachnoïde.

Ces deux feuillets constituent le principal obstacle à la diffusion de la substance de l'espace péridural vers le LCR. Les substances très hydrophiles (comme la morphine par exemple) ainsi que les substances très hydrophobes (comme le sufentanil par exemple) passent moins bien ces deux feuillets que les substances moyennement hydrophobes (ex : alfentanil, bupivacaïne) (43).

Une fois dans le LCR, une partie de la substance peut gagner la moelle épinière (la diffusion à travers la pie-mère n'est pas un réel obstacle, quelles que soient les caractéristiques de la substance) en se fixant :

- Soit sur des sites non spécifiques, en particulier la substance blanche de la moelle épinière,
- Soit sur des sites spécifiques, conditionnant les effets pharmacologiques, au niveau de la substance grise de la corne dorsale de la moelle épinière (39).

Là encore la liposolubilité de la substance va être un facteur pharmacocinétique important. En effet, comme nous l'avons vu, la substance blanche est un milieu très hydrophobe (composée à 80% de lipides), à la différence de la substance grise, milieu plus hydrophile. Ainsi, une substance hydrophobe va avoir tendance à diffuser facilement dans la substance blanche mais peu dans la substance grise. Inversement, une substance hydrophile va avoir tendance à rester dans le LCR ou à diffuser, via le liquide extracellulaire de la substance blanche, dans la substance grise sous-jacente (43).

De plus, la partie de la substance qui n'a pas gagné les différentes couches de la moelle épinière peut diffuser dans le LCR par le biais de plusieurs mécanismes.

Ces différents mécanismes seront détaillés dans la partie suivante à propos de la pharmacocinétique des antalgiques administrés par voie intrathécale.

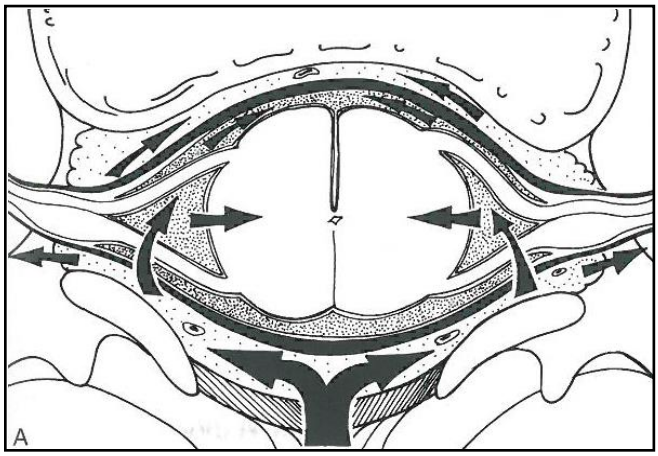


Figure 10 : Distribution d'une substance administrée par voie péridurale (44)

b) Pharmacocinétique des antalgiques administrés par voie intrathécale :

Une substance administrée dans l'espace sous-arachnoïdien peut se répartir dans plusieurs compartiments (figure 11) :

- Elle peut gagner **l'espace péridural** après avoir traversé l'arachnoïde et la dure-mère. Comme nous l'avons vu dans la partie traitant de la pharmacocinétique dans l'espace péridural, la molécule peut soit se fixer sur le tissu adipeux, soit être réabsorbée dans les vaisseaux épiduraux.

- La substance peut également diffuser dans **la moelle épinière**, dans la substance blanche ou dans la substance grise, en fonction des propriétés pharmacologiques de cette molécule, et en particulier sa liposolubilité.

- Enfin, cette molécule peut se distribuer dans **le LCR**.

La localisation du cathéter va jouer un rôle important dans la diffusion antéro-postérieure d'une substance : une localisation postérieure du cathéter permettra une diffusion dans la corne dorsale de la moelle épinière largement prépondérante par rapport à la corne ventrale. Ce gradient de diffusion reste significatif que l'administration se fasse à débit constant (à 20 µl/h ou à 1000 µl/h) ou par bolus (32). L'extension rostro-caudale va dépendre de plusieurs mécanismes intervenant de façon simultanée :

- La baricité de la molécule. La baricité est le rapport de densité entre le LCR et celle de la solution. Dans la population générale, la densité du LCR à 37°C est 1,0003 ± 0,003. Les solutions dont la baricité est < 0,9990 sont dites hypobares, alors que celles > 1,0015 sont dites hyperbares. Entre ces deux valeurs, les solutions sont dites isobares (45). Les solutions hyperbares ont tendance à gagner les zones les plus déclives du LCR, à la différence des solutions hypobares qui ont tendance à surnager (46). Ainsi, une solution hypobare ou hyperbare pourra avoir tendance à se distribuer différemment dans le LCR en fonction de la position du corps (47). Il est à noter par ailleurs que la baricité d'une solution (notamment la morphine, le baclofène, la clonidine et la bupivacaïne) a tendance à augmenter avec la concentration de la solution (48).

- La diffusion selon le gradient de concentration : le LCR est a priori vierge de molécules analgésiques alors que la solution est à concentration élevée (37). Néanmoins, la capacité à diffuser selon le seul gradient de concentration, indépendamment de la concentration et du débit, semble équivalente pour les différentes molécules analgésiques (3, 45, 46, 49).
- La concentration de la solution administrée en intrathécal. Plus la concentration de la solution augmente, plus l'extension rostro-caudale augmente. Malheureusement, de manière parallèle, plus la concentration augmente, plus la neurotoxicité de la solution croît (45).
- La lipophilie de la substance. Une molécule très hydrophobe dispose de moins de temps pour migrer en direction rostrale en raison d'une importante réabsorption vasculaire (35, 43, 50).
- Les mouvements de va-et-vient du LCR induits par les cycles cardiaques mais cependant très limités (43, 45, 46, 49). (Cf partie I-B-4 p. 23)
- L'énergie cinétique conférée à la substance par l'injection. (35) Néanmoins, ce facteur joue réellement un rôle dans la propagation de la solution pour des débits importants ou lors d'une administration par bolus (49).
- Les variations anatomiques rachidiennes inter-individuelles, physiologiques ou pathologiques (47).

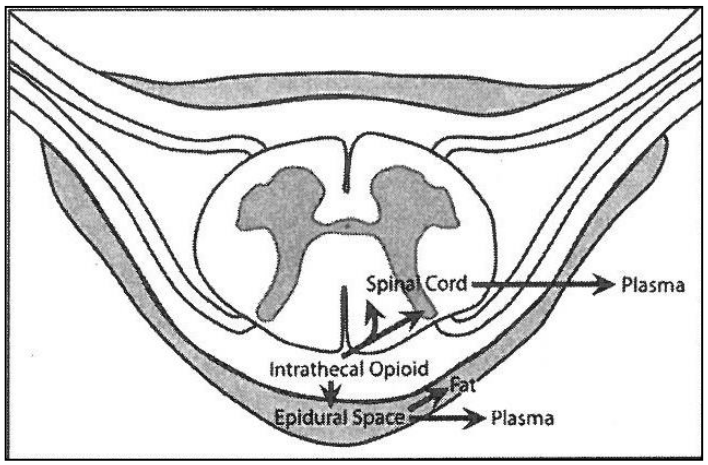


Figure 11 : Distribution multidirectionnelle (en dehors du sens rostro-caudal) d'un antalgique administré par voie intrathécale (51)

Au total, avec l'intervention de ces multiples facteurs, la distribution rostro-caudale d'une substance en administration chronique au niveau intrathécal reste limitée, comme l'ont démontré en particulier les travaux de Bernards (28, 43, 45, 50, 47).

En effet, plus la distance à partir du point de perfusion augmente, plus la probabilité qu'une molécule donnée reste suffisamment longtemps dans le LCR pour être distribuée diminue. Ceci a été en particulier démontré dans une étude effectuée sur des cochons déambulant chez qui avait été implanté un cathéter intrathécal relié à une pompe implantée administrant de la morphine (1mg/ml) à un débit de 20 µl/h (soit 0,48 ml/j). Après 14 jours d'administration, il a été retrouvé que le pic de concentration spinale de morphine se trouvait au niveau du point d'injection et était significativement différent des autres mesures de concentration spinale. De plus, 5cm plus haut et 5 cm plus bas, la concentration n'était plus que de 20 à 25 % par rapport au pic de concentration. A 10 cm, la concentration n'était plus que de 6 à 10 %. A noter que 5cm correspond à peu près à la hauteur d'une vertèbre lombaire adulte (45).

c) Rôle de la lipophilie d'une substance dans sa pharmacocinétique par voie périmédullaire :

La liposolubilité d'une substance a un grand rôle dans sa pharmacocinétique. En effet, plus une substance sera lipophile, plus sa biodisponibilité spinale diminuera. Car une substance lipophile aura tendance à se déplacer vers des sites aspécifiques et à y rester séquestrée, en particulier au niveau de l'espace péridural et de la substance blanche de la moelle épinière, ces deux milieux étant composés en grande partie par du tissu graisseux.

De plus, cette lipophilie entraîne une importante et rapide résorption par le système veineux péridural. Ainsi, la quantité de substance disponible pour gagner les sites spécifiques de son action antalgique (en particulier la substance grise de la corne dorsale de la moelle épinière) et pour pouvoir progresser en direction rostrale est diminuée.

A l'inverse, une substance plus hydrophile aura tendance à moins se fixer sur des sites aspécifiques, à avoir une demi-vie dans le LCR allongée, et à pouvoir gagner plus facilement les sites spécifiques de son action antalgique.

Par ailleurs, la voie périmédullaire court-circuite la grande majorité des barrières qui s'opposent à la diffusion d'une substance analgésique administrée par voie systémique. Les substances qui ont du mal à franchir ces barrières, ce qui est le cas des substances hydrophiles (à la différence des substances lipophiles qui traversent facilement ces barrières), seront donc celles pour lesquelles le bénéfice de cette voie d'administration sera le plus évident.

Par conséquent, les substances lipophiles qui ont une puissance d'action importante par voie systémique voient leur puissance relative par voie périmédullaire fortement diminuée. Inversement, une substance hydrophile de faible puissance par voie systémique obtient une puissance relative fortement augmentée par voie périmédullaire (35).

2) Pharmacocinétique et éléments pharamcodynamiques des anesthésiques locaux administrés par voie périmédullaire :

a) Généralités sur les anesthésiques locaux : (35)

Les anesthésiques locaux agissent au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants situés sur la membrane nerveuse.

Un anesthésique local peut exister sous deux formes une fois injecté :

– Une forme ionisée, hydrophile et active sur les canaux sodiques,

– Une forme non ionisée, lipophile, peu active sur ces mêmes canaux car s'en dissociant rapidement.

Ainsi, la forme non ionisée traverse facilement la membrane lipidique de l'axone et pénètre dans le cytoplasme où un nouvel équilibre s'effectue avec prédominance de la forme cationique qui va pouvoir gagner facilement par voie interne le site actif du canal sodique (52).

Nous l'avons vu (Cf Tableau 1 p. 27), il existe plusieurs types de fibres nerveuses, présentant des diamètres différents selon la quantité de myéline les entourant.

Par ailleurs, de manière générale, les fibres nerveuses de petit calibre vont être plus sensibles à l'action des anesthésiques locaux que les fibres de plus gros calibre. Cette différence peut être expliquée par la présence en plus grande quantité de myéline sur les fibres de plus gros calibres, constituant des sites non spécifiques de fixation des anesthésiques locaux. Une autre raison pourrait être la différence de longueur critique des axones exposés à l'anesthésique local (les plus petites fibres ayant de plus grandes longueurs critiques en raison d'une distance internodale plus faible).

Ces éléments expliquent les blocs différentiels observés avec les anesthésiques locaux. Ainsi, l'augmentation de concentration d'un anesthésique permet de bloquer d'abord,

par ordre croissant de calibre, les fibres sympathiques, puis sensitives (avec d'abord la perte de la sensation de température et un soulagement de la douleur, puis la perte de la proprioception, et enfin la perte de la sensation de toucher et de pression), et enfin motrices.

Par conséquent, un bloc analgésique est systématiquement associé à un bloc sympathique (et à ses conséquences vaso-motrices) (35).

b) Pharmacocinétique des anesthésiques locaux lors d'une analgésie périmédullaire :

Un anesthésique local injecté par voie intrathécale ou par voie péridurale va être soumis aux mêmes facteurs pharmacocinétiques que les autres substances analgésiques administrées par la même voie (49).

Cependant, son site d'action diffère de celui des autres substances antalgiques qui, pour ces dernières, se situe au niveau de la substance grise de la corne dorsale de la moelle épinière.

En effet, les anesthésiques locaux vont agir sur les canaux sodiques voltage-dépendant situés sur les membranes nerveuses tout le long du trajet nerveux (16, 24).

- Pharmacocinétique des anesthésiques locaux lors d'une analgésie péridurale :

Un anesthésique local administré au niveau péridural va diffuser de la même manière que les autres antalgiques administrés par la même voie. (Cf Figure 10 p. 36) La diffusion longitudinale va être préférentiellement caudale dans les injections thoraciques hautes et céphaliques dans les injections thoraciques basses et lombaires.

De même que pour les autres antalgiques, la liposolubilité de l'anesthésique local va être un facteur déterminant. Il est à noter que cette liposolubilité peut varier en fonction de l'état de ionisation de l'anesthésique local (la forme ionisée est hydrosoluble à la différence de la forme non ionisée) qui lui-même dépend du pH ambiant.

Ainsi, l'anesthésique local va pouvoir potentiellement effectuer son action à différents endroits en s'y fixant (44) :

– Les nerfs spinaux, après franchissement des trous de conjugaison,

- Les racines nerveuses,
- La moelle épinière. En effet, il est considéré qu'environ 10% des anesthésiques locaux pénètrent dans la moelle, sur une profondeur d'au moins 1 mm, voire plus en fonction de leur liposolubilité (53).
- Les ganglions rachidiens.

Après injection péridurale d'un anesthésique local, on obtient une analgésie suspendue à plusieurs métamères contigus à celui du niveau de l'injection.

La théorie initiale, qui avançait que l'analgésie péridurale était assimilée à une analgésie para-vertébrale (en dehors du canal rachidien) par blocage étagé des différents nerfs rachidiens du fait de l'imperméabilité de la dure-mère, ne serait plus d'actualité.

L'installation segmentaire de l'analgésie serait partiellement expliquée par la taille et la composition axonale des racines rachidiennes. Les racines thoraciques sont fines, tandis que les racines cervicales et lombosacrées sont plus épaisses. Les renflements médullaires cervical et lombaire sembleraient intervenir également dans cette extension segmentaire (44).

- Pharmacocinétique des anesthésiques locaux lors d'une analgésie intrathécale :

Un anesthésique local injecté par voie intrathécale va se répartir dans différents compartiments de la même manière qu'un autre analgésique administré par la même voie. Parallèlement à cette distribution, l'anesthésique local va se fixer sur les structures nerveuses en fonction de trois principaux facteurs : l'accessibilité de la structure, sa richesse en lipides et son degré de vascularisation. Les racines rachidiennes, notamment, ont une surface importante par rapport à leur volume et baignent dans le LCR dont elles ne sont séparées que par la pie-mère.

Le principal site d'action des anesthésiques locaux sont les racines nerveuses. L'action médullaire, quant à elle reste discutée. Ainsi, l'anesthésique local agira sur l'ensemble des racines nerveuses présentes dans la zone où il diffusera et où il sera à une concentration suffisante pour avoir une action antalgique. En fonction du niveau où s'effectuera l'injection, la zone analgésiée pourra donc paraître suspendue (si toutes les racines sous-jacentes ne sont pas bloquées) ou englober tous les métamères sous-jacents, en particulier si les racines de la queue de cheval sont bloquées (53).

Cet effet est noté par exemple dans les maldistributions des rachianesthésies continues (ou titrées), en particulier lorsque l'induction de la rachianesthésie s'effectue chez un patient en décubitus dorsal, table à l'horizontale, avec un anesthésique local hyperbare (55, 56). Lorsque le cathéter intrathécal est correctement inséré, à partir d'une ponction en L4-L5 voire L3-L4, avec une direction céphalique sur 30 mm au maximum, son extrémité se situe au niveau lombaire et la diffusion des anesthésiques locaux est homogène de part et d'autre du sommet de la lordose lombaire. La diffusion s'apparente alors à celle d'une rachianesthésie conventionnelle avec un blocage des métamères sacrés, lombaires et thoraciques bas. En cas de maldistribution thoracique, l'extrémité du cathéter est en position trop céphalique. (Figure 12) Les anesthésiques locaux s'accumulent alors dans la concavité thoracique. Il en résulte une rachianesthésie thoracique suspendue, les racines lombosacrées n'étant pas bloquées.

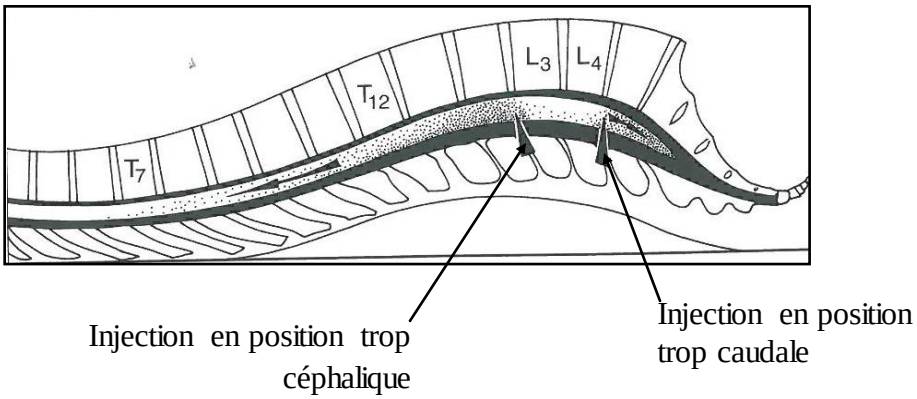


Figure 12 : Diffusion d'une solution hyperbare selon le site d'injection chez un patient en décubitus dorsal. (D'après 44)

3) Métabolisme :

Certaines substances analgésiques peuvent subir un métabolisme au sein du système nerveux, comme la morphine par exemple.

Sinon, la plupart de ces substances sont métabolisées au niveau hépatique, après clairance du système nerveux par les vaisseaux épiduraux et spinaux. Les métabolites, où qu'ils soient synthétisés, peuvent participer à l'analgésie ou la contrecarrer (35).

D) Quelles molécules à visée analgésique utiliser par voie intrathécale ?

1) Recommandations :

Les recommandations américaines de 2003, 2005 et 2007 ont élaboré des algorithmes décisionnels afin de permettre aux algologues de déterminer quelle(s) étai(en)t la ou les molécules les plus indiquées face à la douleur d'un patient donné.

Les recommandations de 2003 (37) et 2005 (38) différenciaient les patients ayant une courte espérance de vie (douleur invalidante, une maladie cancéreuse de haut grade et/ou une espérance de vie ≤ 1 an), relevant de l'algorithme de 2005 (Figure 13), des patients ayant une longue espérance de vie, relevant alors de l'algorithme de 2003 (Figure 14). De même, en 2005 étaient proposées des molécules différentes selon le type de douleur (nociceptive, mixte, neuropathique).

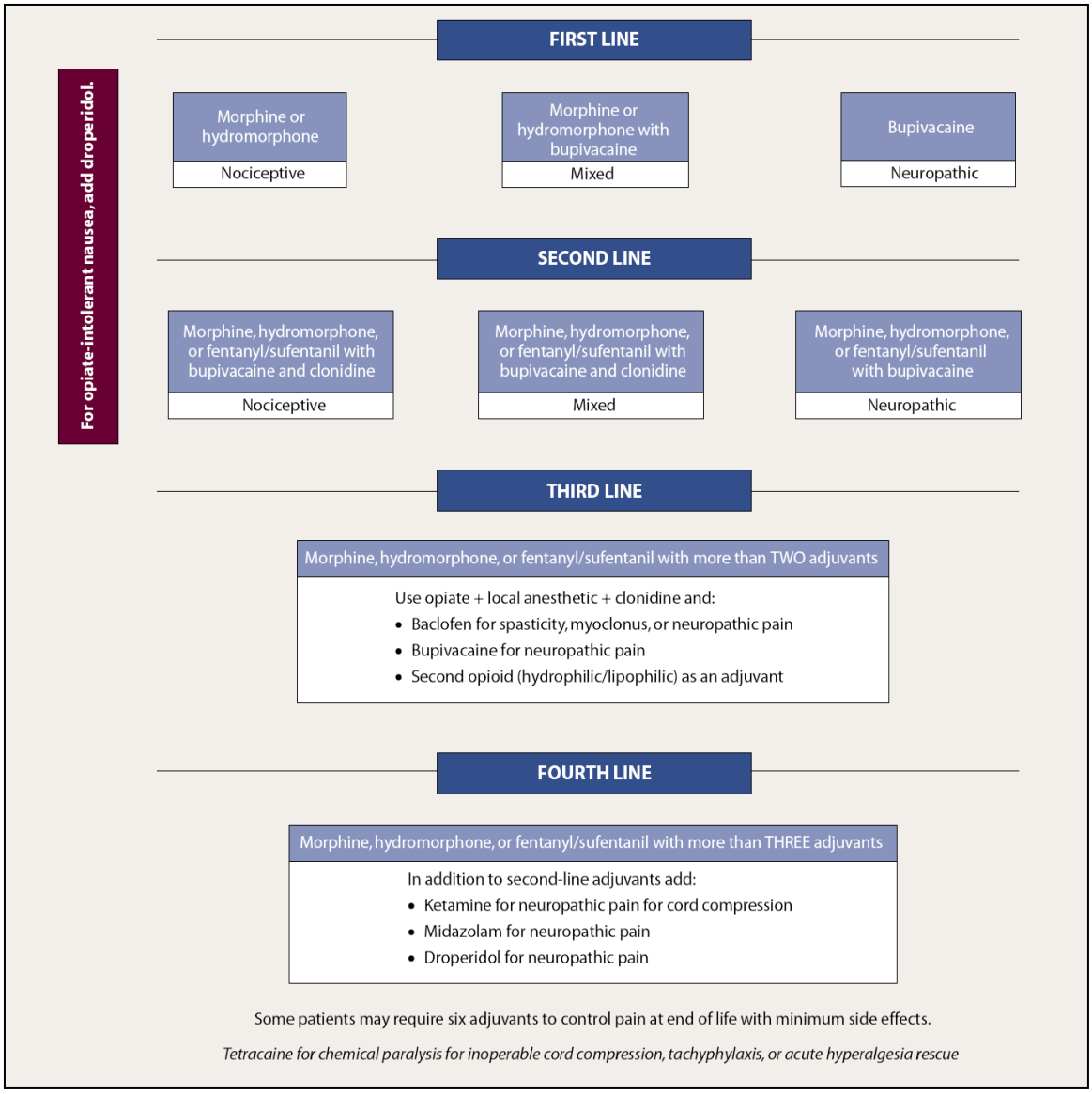


Figure 13 : Algorithme décisionnel de la conférence de consensus américaine de 2005 sur les molécules utilisables en intrathécal dans la douleur cancéreuse chronique (38)

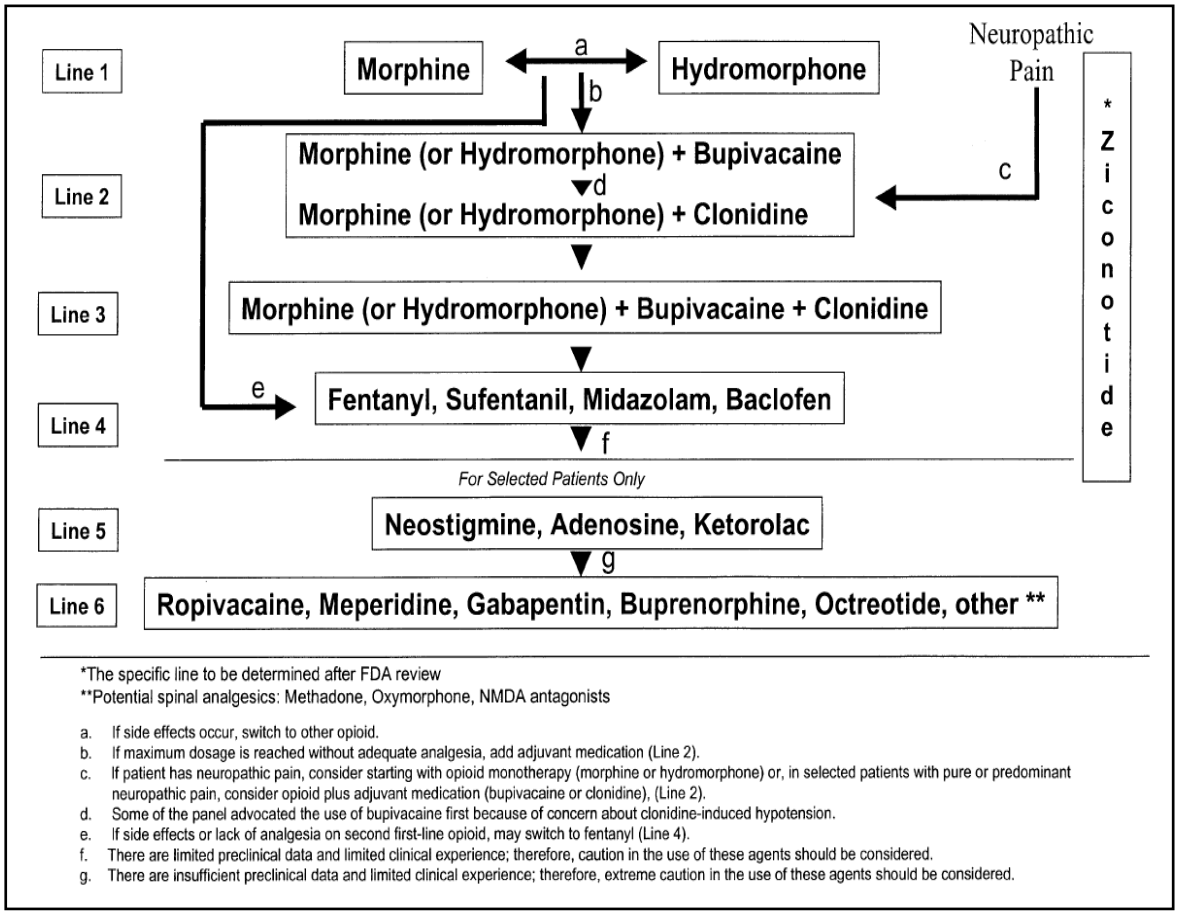


Figure 14 : Algorithme décisionnel de la conférence de consensus américaine de 2003 sur les molécules utilisables en intrathécal dans la douleur cancéreuse chronique (37)

En 2007 (39), les recommandations de 2003 et 2005 ont été reprises au profit d'un tableau unique (Figure 15). Cette recommandation a introduit une nouvelle molécule, le ziconotide, pouvant être proposé en première ligne, indépendamment du caractère neuropathique ou nociceptif de la douleur.

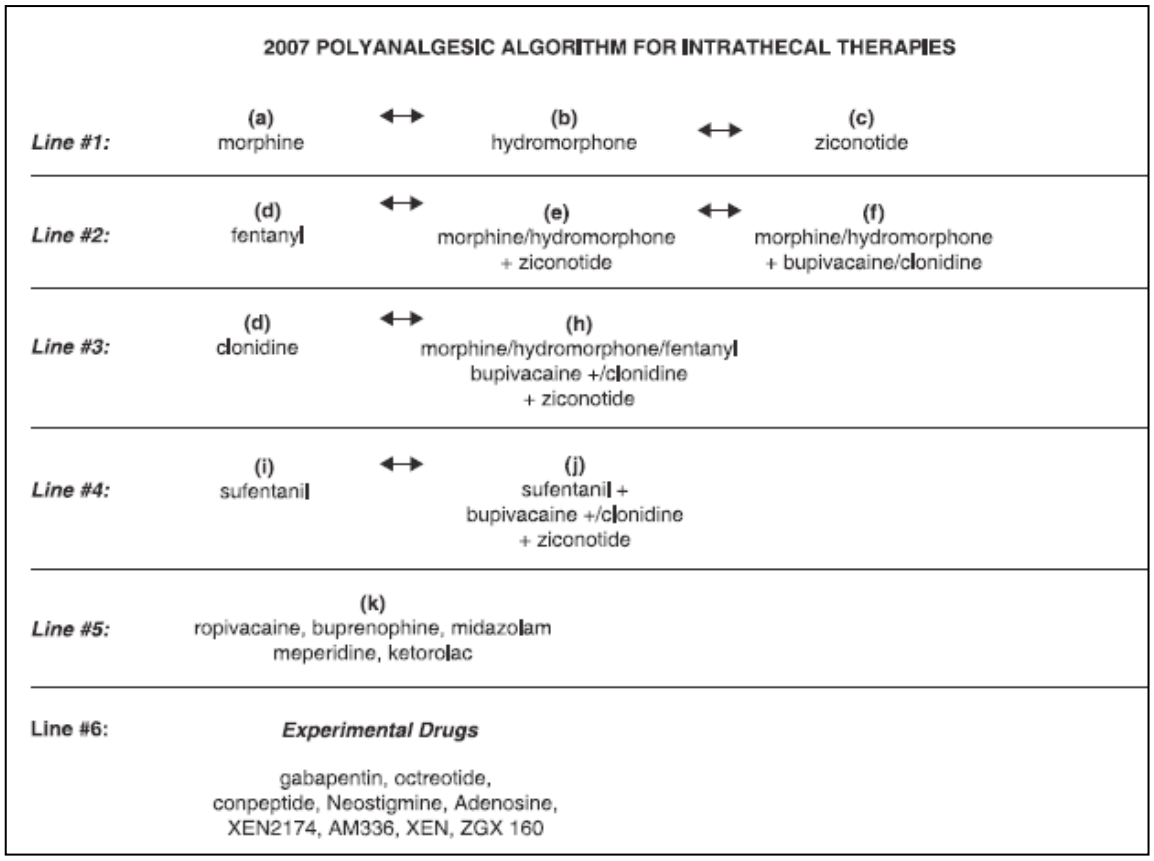


Figure 15 : Algorithme décisionnel de la conférence de consensus américaine de 2007 sur les molécules utilisables en intrathécal dans la douleur cancéreuse chronique (39)

Les recommandations internationales de 2012 (41) ont remodelé les recommandations précédentes en présentant 2 algorithmes différents en fonction du caractère neuropathique (Figure 16) ou nociceptif (Figure17) de la douleur.

Table 1. 2012 Polyanalgesic Algorithm for Intrathecal (IT) Therapies in Neuropathic Pain.

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

Figure 15 : Algorithme décisionnel de la conférence de consensus internationale de 2012 sur les molécules utilisables en intrathécal dans la douleur neuropathique (41)

Table 2. 2012 Polyanalgesic Algorithm for Intrathecal (IT) Therapies in Nociceptive Pain.

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 16 : Algorithme décisionnel de la conférence de consensus internationale de 2012 sur les molécules utilisables en intrathécal dans la douleur nociceptive (41)

Enfin les Recommandations Formalisées d'Experts de la SFAR et de la SFETD d'avril 2013 soulignent que « la morphine est le traitement de référence par voie intrathécale.

Les anesthésiques locaux, la clonidine et le ziconotide peuvent être également utilisés en association (avis d'experts) » (20).

Par ailleurs, les recommandations de 2012 ont précisé les molécules qui n'étaient pas recommandées (sauf dans des situations exceptionnelles, en particulier en fin de vie) car neurotoxiques (Figure 17).

Table 7. Drugs That Have Demonstrated Neurotoxicity and Are Not Recommended for Intrathecal Use (Except in Special Cases).

Opioids
- Meperidine
- Methadone
- Tramadol

Local anesthetic
- Tetracaine

Adrenergic agonist
- Dexmedetomidine

NMDA antagonists
- All agents in this group

Other nonopioids
- Droperidol
- Midazolam
- Methylprednisolone
- Ondansetron

NMDA, *N*-methyl-D-aspartate.

Figure 17 : Molécules non recommandées (sauf cas exceptionnels) par la conférence de consensus internationale de 2012 du fait de leur neurotoxicité (41)

Enfin, ces mêmes recommandations mettent en avant certaines molécules dont l'utilisation semble être sûre mais dont l'efficacité n'a pas été démontrée dans le traitement intrathécal des douleurs chroniques (Figure 18).

Table 8. Drugs That Appear to Be Safe but for Which Efficacy in the Intrathecal Treatment of Chronic Pain Has Not Been Demonstrated.

GABA analogs
- Gabapentin
- Baclofen

Peptidomimetic
- Octreotide

Local anesthetic
- Ropivacaine

Figure 18 : Conférence de consensus internationale de 2012 : molécules qui semblent être sûres en administration intrathécale chronique mais dont l'efficacité reste à démontrer (41)

2) Les morphinomimétiques :

Les morphinomimétiques ont une action centrale, au niveau spinal et supra-spinal. Ils se fixent sur des récepteurs aux oipioïdes qui sont de trois sortes : mu, kappa et delta.

Au niveau spinal, ces récepteurs se situent au niveau de la couche superficielle de la corne dorsale de la substance grise : plus de 70% sont de type μ ; 20% de type κ et 10% de type δ. Plus de la moitié sont en position présynaptique. Ils sont surtout localisés sur les neurones nociceptifs et les interneurones.

Au niveau supraspinal, la concentration en récepteurs dépend de la zone considérée. Globalement, la substance grise contient plus de récepteurs que la substance blanche. La concentration est plus importante dans l'infundibulum hypothalamique, dans le système limbique, dans les couches profondes des hémisphères, au voisinage du corps calleux, et surtout dans le tronc cérébral, la substance grise périaqueducale et le plancher du IVe centricule, incluant les zones de contrôle des fonctions végétatives.

Les récepteurs μ sont impliqués dans l'analgésie, la dépression respiratoire, la sédation, le myosis, les effets digestifs (nausées, vomissements, constipation), rétention urinaire et prurit.

Les récepteurs δ sont impliqués quant à eux dans l'analgésie, la sédation, la dépression respiratoire, et le prurit.

Enfin les récepteurs κ sont liés à l'analgésie, à la sédation et à la diurèse (35).

Les morphiniques n'agissent que sur les fibres de la douleur (Aδ et C) et épargnent celles impliquées dans les autres composantes de la sensibilité et la motricité.

De plus, les morphinomimétiques n'ont pas d'action sur le système symptahique.

Leur action spinale s'effectue au niveau de la synapse entre la fibre afférente et le neurone médullaire tant en présynaptique qu'en postsynaptique (Figure 19).

En présynaptique, la morphine entraîne une inhibition de l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, d'où diminution de la libération des acides aminés excitateurs (comme le glutamate) et des neuropeptides (comme la substance P).

Au niveau postsynaptique, on observe une hyperpolarisation liée à une augmentation de la conductance potassique, empêchant la propagation de l'influx nerveux (16).

Au niveau supra-spinal, les morphinomimétiques agissent en activant les contrôles inhibiteurs descendants (35).

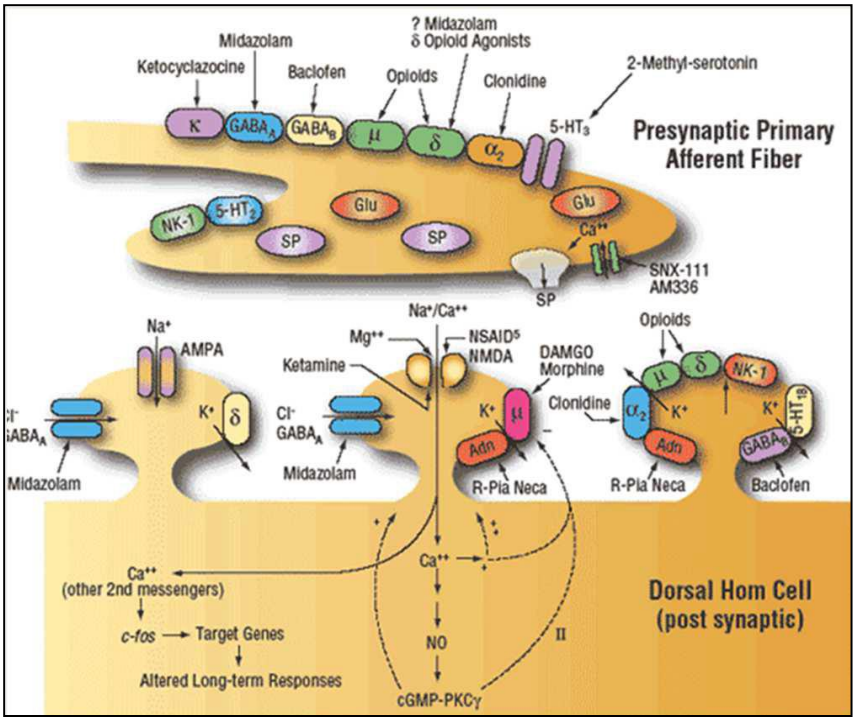


Figure 19 : Localisation pré- et postsynaptique des récepteurs des antalgiques (en dehors des anesthésiques locaux) utilisés par voie intrathécale.

Les principaux effets secondaires possibles sont (35) :

- Les nausées, voire les vomissements,
- Une hypotension, avec bradycardie,
- Une rétention urinaire, plus fréquente chez l'homme,
- Un ralentissement du transit et de la vidange gastrique,
- Un prurit,
- Des accès de sudation,
- En cas d'administration au long cours : possibles troubles de la libido, dysfonctions érectiles, aménorrhée, immunodépression, prise de poids et oedèmes périphériques (action sur l'hormone anti-diurétique) (41),
- En cas de surdosage : apparition d'une somnolence, d'une dépression respiratoire (avec comme signes précurseurs une bradypnée avec en particulier une fréquence respiratoire $\leq$ 10/minutes) et de myoclonies,

Le prurit, la rétention urinaire, les œdèmes des membres inférieurs, la prise de poids sont plus fréquents en cas d'administration périmédullaire (16, 54).

a) La morphine :

La morphine est considérée comme l'antalgique de référence dans l'analgésie intrathécale (20, 52).

Elle est caractérisée par une hydrosolubilité importante ce qui lui confère, administrée par voie intrathécale, une biodisponibilité spinale importante et une longue durée de vie dans le LCR (12 à 24h), du fait d'une faible clairance, et donc une diffusion sur plusieurs centimètres de part et d'autre de son point d'injection.

Son action antalgique est cependant moins rapide que les autres opioïdes. Son éventuelle action supra-spinale (dont la dépression respiratoire) va donc se réaliser par une lente diffusion rostrale dans le LCR (28, 43).

La sûreté et l'efficacité de l'administration chronique intrathécale de morphine a été démontrée par plusieurs études (14, 18, 55-58).

La dose de départ intrathécale est d'environ 1/300 de la dose orale et de 1/30 en péridural (42). La concentration maximale est de 20 mg/ml en intrathécal et la dose maximale théorique de 15 mg/jour (41).

b) L'hydromorphone :

L'hydromorphone est un peu moins hydrophile que la morphine et a donc une biodisponibilité spinale un peu diminuée.

En revanche, du fait d'une durée de vie dans le LCR diminuée, l'hydromorphone couvre moins de métamères que la morphine. Elle est donc moins sujette à une diffusion rostrale jusqu'au niveau supra-spinal que la morphine. Ainsi, elle améliorerait l'incidence d'effets secondaires induits par les morphinomimétiques au niveau supra-spinal chez la plupart des patients ayant eu une réponse limitée à l'administration intrathécale de morphine (59).

Par ailleurs, son action est plus rapide au niveau spinal et elle est plus puissante que la morphine (54).

La dose de départ recommandée est de 0,02-0,5 mg/jour. La concentration maximale est de 15 mg/ml et la dose maximale de 10 mg/jour (41).

c) Le fentanyl :

Le fentanyl est très lipophile. Sa biodisponibilité spinale reste très limitée, ainsi que sa demi-vie dans le LCR. L'administration périmédullaire ne semble pas apporter de réel bénéfice par rapport à une administration intra-veineuse (60,61).

L'action spinale est très limitée, en particulier lors d'une administration sans bolus (28, 43). Un bolus intrathécal de fentanyl semble quant à lui entraîner une rapide et courte analgésie de mécanisme spinal (28, 50).

L'action analgésique principale viendrait plutôt d'une réabsorption vasculaire précoce et d'une redistribution secondaire au niveau des structures supra-spinales (38).

Sa faible durée de vie dans le LCR rend sa distribution rostro-caudale très limitée. Néanmoins, le fentanyl semble moins pourvoyeur de syndrome de masse spinale que les

autres opioïdes (41), et moins sujet à l'installation d'une tolérance lors d'une administration chronique.

La dose de départ est de 25-75 µg/jour. La concentration maximale est de 10 mg/ml. La dose maximale n'est pas connue (41).

d) Le sufentanil :

Le sufentanil est encore plus lipophile que le fentanyl. Ainsi sa biodisponibilité spinale, sa demi-vie dans le LCR, et donc sa distribution rostro-caudale sont encore plus limitées que pour le fentanyl (28, 43, 47).

La dose de départ recommandée est de 10-20 µg/jour. Sa concentration maximale est de 5 mg/ml (35).

De cette présentation des différents morphiniques utilisables par voie intrathécale, il en résulte que le morphinique idéal par cette même voie comporterait les caractéristiques suivantes :

- Distribution rapide du LCR à la moelle épinière,
- Faible clairance de la moelle épinière au plasma,
- Distribution rostrale dans le LCRmodérée.

3) Les anesthésiques locaux :

Les anesthésiques locaux agissent en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant ainsi l'influx sodique nécessaire à la bonne propagation d'un potentiel d'action.

a) La bupivacaïne :

La bupivacaïne est l'anesthésique local qui est le plus utilisé et qui a été le plus étudié dans l'administration chronique intrathécale (62, 52).

Il s'agit d'une molécule puissante avec une longue durée d'action par voie intrathécale. Son intérêt dans l'administration chronique intrathécale a été démontré, en particulier ajoutée à la morphine en cas de douleur rebelle (nociceptive ou neuropathique) ou d'intolérance à la morphine (63,64).

Il existe un effet synergique des anesthésiques locaux avec la morphine comme en témoigne la possibilité de réduire les doses de morphine en cas d'administration concomitante de ces derniers (64).

Les principaux effets secondaires observés sont : paresthésies, bloc moteur, hypotension artérielle, diarrhée, rétention urinaire.

Son utilisation en France par voie intrathécale n'est pas possible en raison de concentrations disponibles inadéquates qui imposeraient des volumes injectés trop importants (17). Néanmoins, sa dose de départ recommandée est de 1-4 mg/jour. Sa concentration maximale est de 30 mg/ml et sa dose maximale de 10 mg/jour (41).

b) La ropivacaïne :

La ropivacaïne, plus hydrosoluble que la bupivacaïne, aurait la même efficacité et la même tolérance que celle-ci mais avec une nécessité de doses significativement plus élevées pour un même effet.

C'est l'anesthésique local utilisé en France actuellement dans l'analgésie intrathécale chronique pour des douleurs rebelles, dans sa forme concentrée (10 mg/ml) (22).

La dose de départ est de 4-6 mg/jour (65)

4) Les agonistes adrénergiques : la clonidine :

La clonidine agit comme agoniste des récepteurs α2-adrénergiques. L'action antalgique de la clonidine se fait au niveau spinal avec un mécanisme présynaptique au niveau des fibres C et postsynaptique au niveau des neurones spinaux.

En présynaptique, la clonidine bloque les canaux calciques voltage-dépendants, inhibant ainsi la libération des neurotransmetteurs.

En postsynaptique, les agonistes adrénergiques entraînent une hyperpolarisation des neurones en augmentant la conductance potassique. L'effet analgésique de la clonidine semble passer également par une action immunomodulatrice au niveau des cellules gliales de la moelle épinière (41).

Au niveau médullaire, la clonidine diminue le flux sympathique ce qui participe à son effet hypotenseur.

Un effet supra-spinal antalgique sur les voies descendantes inhibitrices semble exister. L'action supra-spinale est également associée à un effet sédatif (66, 67).

La clonidine présente surtout un intérêt dans l'analgésie intrathécale en association avec d'autres molécules, en particulier dans les douleurs neuropathiques. Cette molécule aurait également une activité anti-hyperalgésiante (68).

Associée aux anesthésiques locaux, elle permettrait une augmentation de leur durée d'action (69).

Une action synergique avec la morphine semble également exister (67).

En dehors d'un effet sédatif et hypotenseur, la clonidine peut entraîner également une sécheresse buccale, une bradycardie. Un sevrage en cette substance entraîne une tachycardie et un rebond hypertensif (66).

Sa dose de départ recommandée est de 40-100 µg/jour. Sa concentration maximale est de 1000 µg/ml et sa dose maximale de 40-600 µg/jour (41).

5) Les antagonistes des canaux calciques voltage-dépendants de type N : le ziconotide :

Les canaux calciques voltage-dépendants jouent un rôle important dans la transmission douloureuse. Il en existe différents sous-types (T, L, N, P, Q), en particulier sur les terminaisons centrales des neurones nociceptifs périphériques dans la corne dorsale de la moelle épinière. Celui qui intervient le plus dans la nociception est le sous-type N, antagonisé par le ω-conopeptide qui est retrouvé dans le venin d'un escargot marin : le *conus magnus*.

Le ziconotide, analogue synthétique de ce ω-conopeptide, va, en se fixant aux canaux calciques voltage-dépendants de type N, inhiber l'influx intracellulaire de calcium au niveau des terminaisons des fibres afférentes (16, 70).

Ce produit a fait la preuve de son efficacité dans plusieurs études. (71-72)

Le Prialt®, antalgique à base de ziconotide, a reçu une AMM européenne en février 2005 dans le « traitement des douleurs chroniques intenses chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne » (74). Il possède une action synergique avec la morphine (72).

Les effets secondaires de ce produit sont le problème majeur de ce médicament (environ 88% des patients en présenteraient). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : sensations vertigineuses, nausées, nystagmus, état confusionnel, troubles de la marche, troubles mnésiques, troubles de l'humeur, flou visuel, céphalées, asthénie, vomissements, somnolence rétention urinaire, hypotension. Des cas d'élévation de CPK et de rhabdomyolyse ont été également rapportés (73). Ceux-ci sont diminués en débutant à faible dose (maximum : 2,4µg/j) et en augmentant par palier de 2,4 µg avec un intervalle d'au moins 48h (75). Cette amélioration de la tolérance du ziconotide par une augmentation très progressive de la posologie a été retrouvée également dans une étude française multicentrique, observationnelle et non randomisée, où 57 % des 77 patients inclus avaient présenté des effets secondaires sous Prialt®, dont 9% d'effets secondaires qualifiés de sérieux (76). La médiane de la dose d'initiation du ziconotide était 0,93 ± 0,43 µg/j, celle de l'augmentation de la dose était de 0,07 ± 0,02 µg/j, et celle de l'intervalle entre chaque augmentation de la dose était de 10 jours. Un autre argument que les auteurs avançaient pour expliquer ce moindre taux d'effets secondaires était que les solutés de remplissage étaient effectués dans le service de pharmacotechnie des centres en question.

Sa dose de départ recommandée est de 0,5-2,4 %g/jour. Sa concentration maximale est de 100 µg/ml et sa dose maximale de 19,2 µg/jour (41).

Le ziconotide a été retiré de la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation, pouvant le rendre difficilement utilisable pour certains centres du fait de son coût.

6) Les agonistes des récepteurs $GABA_B$: le baclofène

Le baclofène a surtout été utilisé jusque-là dans le traitement de la spasticité.

Son effet antalgique n'est pas encore clairement démontré chez l'homme. Il aurait une action analgésique sur certaines douleurs neuropathiques, via notamment un effet anti-hyperalgésique.

Au niveau spinal, le baclofène a un effet présynaptique inhibiteur sur la libération des neurotransmetteurs excitateurs. Il existe probablement aussi un effet postsynaptique.

A l'échelon supra-spinal, l'effet antalgique s'exerce probablement par une action stabilisante de membrane (41, 66).

Il s'agit d'une molécule très hydrophile. Ses effets secondaires potentiels associent hypotonie, sédation, constipation, troubles érectiles, troubles sphinctériens, et dépression respiratoire (52). La concentration maximum autorisée est de 2mg/ml (84).

Un sevrage brutal entraîne un tableau aigu avec risque vital à court terme s'il n'est pas pris en charge à temps. Le tableau associe :

- Tachycardie, hypotension, labilité tensionnelle,
- Hyperthermie,
- Léthargie,
- Rigidité musculaire, rhabdomyolyse,
- Insuffisance rénale aigue.

La prise en charge associe : la reprise aussi tôt que possible de l'administration inrathécale du baclofène, baclofène oral, benzodiazépines, réanimation cardio-respiratoire si besoin.

7) Associations médicamenteuses :

L'association de plusieurs molécules agissant par des mécanismes antalgiques différents permet très certainement un meilleur contrôle de la douleur.

Outre ce renforcement de l'antalgie, l'association médicamenteuse permet d'utiliser des posologies moins importantes et de limiter l'installation d'une tolérance.

Une synergie semble exister entre la morphine et la clonidine (67, 68), la morphine et la bupivacaïne (64), et entre la morphine et le ziconotide (72).

La stabilité des molécules, en particulier en association est un élément important. Smith SS et al. dans leur revue de la littérature de 2008 synthétisaient les données de stabilité des principales molécules concernées dans cette technique (59) :

- Du sulfate de morphine associé à de la bupivacaïne et de la clonidine restait stable à 96% au bout de 90 jours, à 37°C, dans une pompe synchromed,

- L'association de morphine ou d'hydromorphone avec de la bupivacaîne est également stable,
- Concernant le ziconotide (77) (Tableau 2) :

Substance associées avec le ziconotide		Stabilité du ziconotide (en jour)
Sulfate de morphine	10,0 mg/ml	34
	20,0 mg/ml	19
	35,0 mg/ml	8
Baclofène	1,5 mg/ml	12
	2,0 mg/ml	20
Clonidine	2,0 mg/ml	> 60
Bupivacaïne	5,0 mg/ml	22
Sulfate de morphine (35 mg/ml) + clonidine (2 mg/ml)		6
Hydromorphone (35 mg/ml)		19
Fentanyl (1000µg/ml)		26
Sufentanil (1000µg/ml)		33

Tableau 2 : Stabilité du ziconotide en association avec d'autres molécules. (D'après Wallace MS, Rauck RL et Deer T : 77)

E) Description pratique de l'analgésie périmédullaire dans la douleur chronique :

1) Matériel utilisé :

Un cathéter est systématiquement utilisé. Il peut être inséré soit au niveau péridural, soit au niveau intrathécal.

A partir de ce cathéter, trois possibilités permettent une administration chronique.

a) Cathéters extériorisés :

Dans ce cas-là, le cathéter peut être mis en place soit en intrathécal soit en péridural, et tunnellisé sous la peau.

L'avantage de ce geste est qu'il est assez simple, mais ses inconvénients essentiels sont le déplacement de l'extrémité du cathéter et/ou l'infection.

L'extrémité du cathéter est relié à un dispositif d'administration externe des antalgiques (16, 54).

Ce dispositif n'est pas recommandé par les Recommandations Formalisées d'Experts de la SFETD et de la SFAR d'avril 2013 (20).

b) Chambres implantées reliées au cathéter :

Le cathéter, positionné en intrathécal ou en péridural, tunnellisé en sous-cutané, est connecté à une chambre implantable placée en sous-cutané.

A cette chambre implantable est connecté un dispositif de perfusion externe comme par exemple les pompes de type PCA (Patient Controlled Analgesia).

Ces pompes externes permettent aux médecins de programmer un débit continu, des bolus déclenchés par le patient, et la période réfractaire (16, 54).

c) Pompes implantées reliées au cathéter :

Dans cette situation, le cathéter est toujours implanté en intrathécal, tunnellisé en sous-cutané et directement relié à la pompe. En effet, l'administration sur une longue période, pour laquelle est prévu ce type de pompe, n'est pas envisageable avec une administration péridurale. De plus, la capacité de cette pompe, limitée, n'est pas compatible avec les volumes injectés par voie péridurale.

Différents modèles de pompe implantables existent, avec des sophistications plus ou moins marquées, permettant des bolus ou des débits variés. En France, un seul industriel commercialise ce type de matériel : Medtronic. De 2006 à 2008, était disponible la pompe IsoMed®, mécanique, dont la propulsion était réalisée par compression gazeuse au moment du remplissage.

A partir de 2009, la pompe Synchromed II® a remplacé la pompe IsoMed®. Il s'agit d'une pompe électronique, à débit variable, dont la programmation se fait par voie trans-cutanée. Le débit minimal est de 0,05 ml/j et le débit maximal de 24 ml/j. Cette pompe présente par ailleurs un site d'accès, au milieu, pour son remplissage, et un autre site d'accès, proche de la connexion de celle-ci avec le cathéter, pour réaliser une injection complémentaire ou pour réaliser un prélèvement de LCR. Ce dispositif de perfusion interne dispose également d'un réservoir de 20 ou 4O ml, en fonction du pannicule adipeux de la zone où elle est implantée.

L'implantation se fait habituellement au niveau de l'hypochondre. En cas d'impossibilité d'implantation de la pompe au niveau abdominal, celle-ci peut être mise en place au niveau de la région fessière ou de la cuisse (36).

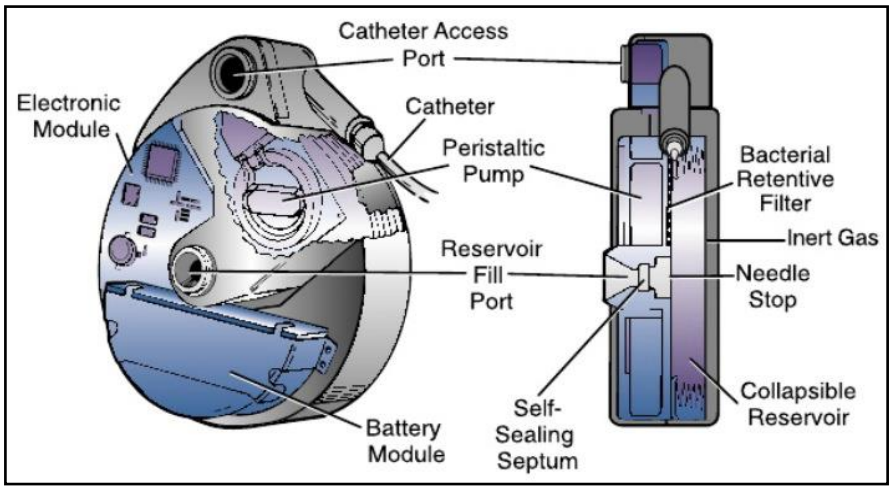


Figure 20 : Configuration interne de la pompe Synchromed II®

2) Faut-il choisir une analgésie péridurale ou intrathécale ?

Dans les Recommandations Formalisées d'Experts de la SFAR et de la SFETD éditées en avril 2013 (20), il est écrit qu'il n'est « pas possible de recommander l'analgésie péridurale dans la douleur chronique cancéreuse réfractaire, à l'exception de symptomatologies localisées chez des patients ayant une espérance de vie courte (Grade 1+) ». Le « grade

1+ » équivaut à une recommandation forte : « il faut faire ». Une survie maximale estimée à 3 mois est reconnue comme la limite permettant d'envisager une analgésie péridurale (20, 21).

Les avantages théoriques à la voie péridurale sont les suivants (16) :

- Elle limite le risque de céphalées post-ponction et les pertes de LCR le long du cathéter avec le risque d'apparition d'un hygroma,
- En cas de douleur localisée, un cathéter péridural permettrait d'être plus sélectif,
- L'utilisation des anesthésiques locaux pourrait être plus aisée et maniable qu'avec la voie intrathécale.

Quant à la voie intrathécale, les avantages théoriques sont les suivants (16) :

- Elle est sans doute techniquement plus aisée,
- Les doses utilisées sont faibles et le passage systémique en proportion,
- Le risque de douleur à l'injection est très réduit,
- Elle n'expose pas au risque d'obstruction par une fibrose ou une masse métastatique dans l'espace péridural, ce qui est source de douleur à l'injection et de perte d'efficacité,
- Il n'y a pas de risque de migration accidentelle du cathéter en intrathécal, à la différence de la péridurale,
- Le risque infectieux serait similaire à l'administration péridurale (54).

3) Faut-il choisir une pompe externe ou une pompe implantable ?

Les Recommandations Formalisées d'Experts de la SFAR et de la SFETD éditées en avril 2013 préconisent que soit mise en place une pompe implantée si la survie du patient est estimée à au moins 3 mois *(avis d'expert)* (20).

Cependant, les récentes recommandations internationales de 2012 mettent en avant que cette limite de 3 mois est basée sur des études qui ne sont plus d'actualité.

Ainsi, l'espérance de vie pouvant être améliorée par l'analgésie intrathécale, les experts avancent que le choix d'une pompe implantée devrait être considéré à tout stade de l'évolution du cancer, en dehors d'une situation où la mort semblerait imminente. (41)

Par ailleurs, la stabilité du contrôle de la douleur rentre en compte dans cette prise de décision : une douleur instable ferait opter plutôt pour un cathéter intrathécal relié à une pompe externe, alors qu'une douleur stable orienterait plutôt pour une pompe implantée (22).

Enfin, du fait de la contenance limitée de la pompe, le choix peut être fait de privilégier une pompe externe permettant l'administration d'un volume plus important d'antalgiques.

4) Faut-il réaliser un test périmédullaire avant l'implantation définitive ?

L'intérêt de ce test est débattu du fait d'une valeur prédictive incertaine, qu'il soit effectué par voie péridural ou intrathécal, par bolus ou par administration continue. Il reste cependant recommandé dans la douleur chronique non cancéreuse.

Dans la douleur cancéreuse, ce test est d'avantage discuté en raison du risque de retarder l'accès à une analgésie périmédullaire chez des patients présentant un état général fortement altéré (82, 83).

Les recommandations internationales de 2012 ont proposé un algorithme permettant de faciliter la discussion quant au type de test qu'il faut choisir s'il est indiqué (Annexe 3) (78).

5) Complications liées à la technique:

Les recommandations américaines de 2011 (36) listent plusieurs complications liées au matériel implanté :

- Une mauvaise connexion du cathéter à la pompe, en particulier dans les suites immédiates de l'implantation,
- Fuite du contenu de la pompe: elle peut être révélée par des symptômes soit d'overdose soit de sevrage brutal des substances concernées,
- Une perte des substances administrées sur le trajet du cathéter,

- Une usure du moteur: une dysfonction, le plus souvent temporaire, de la pompe peut survenir dans les suites d'une IRM,
- Déplacement du cathéter intrathécal qui peut se manifester par une perte de LCR, pouvant causer localement un hygroma,
- Une coudure du cathéter, qui se manifeste par l'impossibilité d'aspirer du LCR ou d'injecter des substances dans le cathéter,
- Une section de cathéter,
- Un syndrome de masse spinale: il peut se manifester par une augmentation des besoins en opioïdes, une perte de l'effet antalgique de la technique, l'apparition de nouvelles lombalgies, des symptômes de sevrage, et/ou de possibles effets indésirables neurologiques. Il survient chez 3% environ des patients recevant des morphiniques à dose élevée par voie intrathécale, bien qu'il soit asymptomatique chez 80% d'entre eux (79). Une surveillance par IRM en routine n'est pas recommandée (80). A l'exception du ziconotide, du fentanyl et sans doute du baclofène, toutes les substances utilisées couramment dans l'analgésie intrathécale sont associées à un risque de développement de ces syndromes de masse spinale (39,41).

  Une étude française de suivi prospectif sur 3 centres de lutte contre le cancer pendant une durée de 4 ans a montré que sur les 97 patients inclus, les complications notées ont été les suivantes: céphalées post-ponction lombaire (54%), hématomes de loge (n=3), migration de cathéter (n=1), retournement de la pompe dans la loge (n=3), dysfonctionnement non expliqué de la pompe (n=1), 5 infections de loge (aucune méningite), aucun syndrome de masse spinale (22).
- L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a rapporté un risque accru d'endommagement de la pompe Synchromed II ® quand elle est utilisée avec des médicaments non approuvés : le taux de panne de ces pompes passe de 2,4 % à 78 mois après l'implantation à 7 % (84). L'utilisation de ces médicaments non approuvés peut entraîner le calage, intermittent ou définitif, de la pompe, en particulier du fait d'une corrosion des engrenages du moteur. Les médicaments analgésiques approuvés sont : la morphine sans conservateur à une concentration maximale de 25 mg/ml, le baclofène (concentration maximale de 2 mg/ml), et le ziconotide (concentration maximale de 100 µg/ml).

  Les médicaments non approuvés pour lesquels il a été confirmé un arrêt permanent du moteur de la pompe sont :

- Les médicaments préparés, y compris certaines formulations de morphine et de baclofène,
- Les mélanges utilisés pour la thérapie de spasticité sévère composés de baclofène avec notamment de la clonidine,
- Les mélanges pour de la douleur chronique contenant du fentanyl et/ou du sufentanil, bupivacaïne, clonidine, hydromorphone, morphine et baclofène.

D'autres complications peuvent être citées :

- Mise à nu de la pompe suite à une érosion cutanée (62),
- Saignement post-opératoire (52),
- Infections de paroi ou méningites (52),
- Céphalées post-ponction lombaire (52).

F) Contre-indications :

Les différentes contre-indications sont qualifiées d'absolues ou de relatives au moment de la discussion de l'indication ou non de la technique analgésique intrathécale.

Ainsi, certaines contre-indications peuvent revêtir temporairement un caractère absolu car potentiellement réversibles.

1) Contre-indications absolues :

Plusieurs éléments qualifiés de contre-indications absolues sont retrouvés dans la littérature :

- La présence de signes vitaux instables (38),
- Le refus de la part du patient (81,82),
- La présence d'un syndrome d'hypertension intra-crânienne (HTIC) avec le risque d'engagement (46, 81, 82, 66),

- La mise en évidence d'une aplasie. Celle-ci est définie par les conférences de consensus anglo-saxonnes de 2005 et 2011 (38, 36) par un taux de leucocytes ≤ 2 G/L et/ou un taux de Polynucléaires neutrophiles ≤ 1000/mm³. Néanmoins ces deux groupes d'expert précisent que la technique est envisageable avec un taux de leucocytes ≤ 1,5 G/L si des facteurs de croissance sont administrés concomitamment au patient.
- L'existence d'un trouble patent de l'hémostase (38, 36, 41, 81, 82, 83). Le retrait du cathéter est une période à risque identique à la ponction. Une discussion avec l'oncologue du patient reste primordiale à cause des troubles de coagulation induites par certaines chimiothérapies (36). Chez les patients recevant des anticoagulants, l'évaluation du risque de thrombose vasculaire et d'embolie pulmonaire dicte la possibilité ou non d'arrêter ce traitement pour la réalisation du geste périmédullaire, ainsi que les procédures de cet éventuel arrêt.
    - Les héparines à bas poids moléculaires (HBPM) ne sont pas une contre-indication absolue à condition de respecter trois principes (82) :
        - Un délai entre la dernière injection d'HBPM et le geste péri-médullaire de 10 à 12 heures en cas de dose unique quotidienne, de 24 heures lorsque le patient reçoit 2 doses quotidiennes,
        - Un délai entre le geste périmédullaire et la reprise des HBPM variant de 4 à 12 heures,
        - Un délai de 24 heures entre le geste périmédullaire et la première dose d'HBPM en cas de difficultés techniques et/ou de ponctions traumatiques.

    - De même les héparines non fractionnées (HNF) sont également sujettes à trois conditions pour leur utilisation (82) :
        - Un délai de 12 heures (par voie sous-cutanée) et de 4 heures (par voie intra-veineuse) entre la dernière injection et le geste périmédullaire,
        - Un délai de 6 à 8 heures (par voie sous-cutanée ou intra-veineuse) entre le geste et la reprise de l'HNF,
        - Un délai d'au moins 8 heures avant la reprise de l'héparinothérapie en cas de difficultés techniques et/ou de ponction traumatique.
    - Un geste périmédullaire n'est pas recommandé en cas d'utilisation de fondaparinux ou de danaparoïde dans la prophylaxie anti-thrombotique (82).

- Les antivitamines K (AVK) ne sont pas contre-indiqués de façon absolue à condition de les antagoniser ou de les arrêter suffisamment tôt, et de vérifier avant ponction que l'INR est inférieur ou égal à 1,5 (82),
- Un geste périmédullaire est contre-indiqué en cas de traitement par un inhibiteur direct de la thrombine (hirudine) (82),
- Un geste périmédullaire est contre-indiqué en cas d'utilisation de fibrinolytiques, ou lorsque leur utilisation per ou postopératoire est probable (82),
- Ce geste est également contre-indiqué si utilisation d'antagonistes des glycoprotéines IIb/IIIa en dehors des délais préconisés: 8 heures pour l'Integrilin® et l'Aggrastat®, et 24-48 heures pour le Réopro®,
- Les gestes périmédullaires sont contre-indiqués avec les traitements par les thiénopyridines (ticlopidine, clopidogrel) si un délai de 10 jours n'est pas respecté (une durée de vie moyenne des plaquettes de 10 jours est prise en référence, avec une régénération plaquettaire de 10% par jour) (51),
- La prise d'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont pas une contre-indication absolue à partir du moment où est considéré que le bénéfice est supérieur au risque exceptionnel d'hématome périmédullaire (83).

- La présence d'une infection systémique documentée (38, 36, 81, 82),
- L'existence d'une infection à proximité du point de ponction (81, 82),
    - Ne contre-indiquant pas le geste périmédullaire, les éléments suivants, identifiés comme à risque de favoriser une infection, invitent à une vigilance accrue quant au risque d'infection: un diabète, un traitement par corticostéroïde, une immunodépression (81),
- La possibilité pour le patient d'avoir accès aux soins que nécessite le dispositif périmédullaire en période post-implantation (16, 36),
- Certains auteurs évoquent comme autres contre-indications la présence d'une grossesse en cours, une intolérance ou une allergie à l'un des produits utilisés, et l'existence d'une insuffisance hépatique sévère (22),
- D'autres encore évoquent un état psychologique du patient pouvant limiter l'efficacité de la technique et rendre le suivi « chaotique » (16).

2) Contre-indications relatives :

- La présence d'une thrombocytopénie (38, 36): un taux minimal de plaquettes de 20 G/L est avancé dans les recommandations de 2005 (38), alors qu'un taux entre 70 et 100 G/L est préconisé dans les recommandations de 2011 (36). Néanmoins ces dernières recommandations mettent en avant que la contre-indication ou non du geste périmédullaire devrait être discutée avec l'oncologue référent du patient, plutôt que seulement sur un taux de plaquettes. Une transfusion de plaquettes reste par ailleurs envisageable (38).
- Une instabilité de la colonne vertébrale. Une stabilisation de la colonne préalablement au geste périmédullaire est préférable si possible (38).
- La présence d'une tumeur dans le canal rachidien (38). Certains auteurs considèrent cet élément comme étant une contre-indication absolue (45).
- La présence d'une métastase épidurale (36). En effet elle risque d'impacter négativement sur l'efficacité et le taux de complications induites par une analgésie péri-médullaire. La diffusion de la substance analgésique jusqu'aux racines nerveuses et à la moelle épinière est ainsi limitée. Par ailleurs, la présence d'une tumeur épidurale au niveau du site de ponction, la longueur du cathéter et le degré de sténose médullaire sont trois facteurs qui augmentent le risque d'apparition et la sévérité de complications lors de la pose du cathéter.
- Certains praticiens, de part leur expérience dans l'analgésie périmédullaire, propose que la présence d'une ascite soit considérée comme une contre-indication à la pose d'une pompe implantable au niveau du tissu sous-cutané abdominal.
- La présence d'une colostomie (16), du fait de la majoration du risque infectieux loco-régional.

MATERIEL ET METHODE

Matériels et Méthodes

Comme nous l'avons dit, l'objectif de ce travail est de pouvoir dresser un état des lieux de la pratique de l'analgésie intrathécale en France avec pompes implantées pour des douleurs cancéreuses.

A cette fin, nous avons choisi d'analyser cette pratique par l'intermédiaire d'un questionnaire.

Le CHD-Vendée a créé un groupe de travail en 2010 dans le but de mettre en place cette technique. Cette équipe a été confrontée à plusieurs difficultés. En effet, actuellement, en 2013, la mise en œuvre de cette technique n'est pas encore finalisée dans ce centre.

Ainsi, l'analyse de l'expérience de cet hôpital nous semblait être une base intéressante dans l'élaboration de ce questionnaire.

I) Élaboration du questionnaire :

A) Analyse de l'expérience du CHD :

Seront décrits ici la pratique de ce centre et les résultats de cette analyse. Dans un souci de clarté, en respectant l'ordre chronologique de ce travail, ces résultats seront rapportés dans ce chapitre « Matériel et Méthodes » et non dans le chapitre « Résultats », comme le préconisent les règles de rédaction au format « IMRaD » (Introduction, Méthods, Results and Discussion).

1) Matériels et Méthodes :

Pour analyser d'une manière descriptive l'expérience du CHD, nous nous sommes intéressés à différentes sous-catégories de celle-ci :

- Tout d'abord l'organisation dans cet hôpital de la filière de soin du patient pouvant bénéficier d'une analgésie intrathécale pour des douleurs cancéreuses,

- La présentation des différents patients chez qui cette technique a été mise en place et les difficultés qui sont apparues dans leur prise en charge.

A cette fin, les données de ces patients (décédés) ont été étudiées rétrospectivement, en particulier dans les dossiers de soins, les dossiers médicaux, les courriers médicaux, et les notes personnelles.

- Le retour d'expérience des différents membres de l'Équipe Mobile de Soins Palliatifs (EMSP), promotrice du développement de cette technique et actrice dans l'accompagnement des différentes équipes ayant accueilli les patients une fois que cette technique analgésique avait été mise en place.

Il paraissait très difficile d'analyser l'expérience des différents soignants ayant accompagné les patients sous analgésie intrathécale.

En effet, une fois le dispositif périmédullaire implanté, les patients pouvaient être hospitalisés, en fonction de l'évolution de leur état, dans différents services, tant de « court séjour » que de « soins de suite ».

Néanmoins, l'EMSP était en contact étroit avec les membres du personnel soignant des services où étaient hospitalisés ces patients.

Ainsi, en alliant l'étude des dossiers des patients ayant bénéficié de cette technique et le retour d'expérience des membres de l'EMSP, nous espérions avoir une analyse plus représentative de l'expérience de ce centre hospitalier.

2) Organisation de la filière de soin du CHD-Vendée :

a) Analgésie intrathécale avec pompe implantée :

L'indication de cette technique est discutée :

- Soit en staff avec l'équipe de la Consultation de la douleur du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) Paul Papin à Angers (tous les quinze jours),
- Soit en concertation directe entre un médecin algologue du CHD et un médecin algologue du CRLCC d'Angers.

Ce dernier mode de prise de décision est privilégié notamment quand le délai d'attente de 15 jours pour la réunion pluridisciplinaire risque d'être délétère pour le patient présentant une douleur réfractaire.

Si l'indication d'un dispositif intrathécal avec pompe implantée est posée, le patient est adressé au CRLCC Paul Papin.

L'équipe de ce centre se charge alors de toute la phase pré-test intrathécal, de la pose du dispositif intrathécal et de la période de titration.

Les remplissages répétés sont également effectués au CRLCC.

Le suivi de la douleur se fait conjointement par l'équipe « douleur en oncologie et soins palliatifs » du CHD-Vendée et par la consultation de la douleur du CRLCC.

Une permanence téléphonique dédiée aux patients recevant une analgésie intrathécale est en place au CRLCC d'Angers pour les patients à domicile ou pour le médecin de garde du service où peut être hospitalisé le patient.

b) Analgésie intrathécale avec pompe externe : (Annexe 1)

Un médecin de l'équipe « douleur en oncologie et soins palliatifs » (EMSP) évalue la situation clinique, le traitement en cours et discute avec un anesthésiste du CHD l'indication d'analgésie périmédullaire.

Si les délais sont compatibles avec la situation, le dossier est présenté par un médecin de l'EMSP en staff douleurs rebelles du CHD ou en RCP avec le CRLCC d'Angers.

Dans le cas de délais non compatibles, l'indication est définie via une concertation directe entre l'algologue et l'anesthésiste.

La recherche d'éventuelles contre-indications, l'arrêt de certains traitements empêchant la réalisation du geste périmédullaire, et le relais du traitement morphinique d'une forme à libération prolongée à une forme à libération immédiate, sont effectués par le médecin du service où se trouve hospitalisé le patient avant l'implantation du dispositif périmédullaire.

Le médecin de l'EMSP s'assure que les étapes sont bien réalisées et peut apporter son aide.

Si l'indication d'une analgésie périmédullaire est retenue, le dispositif intrathécal (ou parfois péridural), avec pompe externe, est mis en place par un des cinq anesthésistes impliqués dans le développement de cette technique au CHD.

Une fois la technique mise en place, le patient est admis pendant les 48 premières heures dans un service déterminé par le médecin anesthésiste.

Il pourra ainsi bénéficier d'une surveillance rapprochée et permettre une titration plus efficace et dans des conditions plus sécurisées.

La surveillance est effectuée par l'anesthésiste, l'infirmier anesthésiste et par l'équipe du service d'accueil initial.

Au dossier du patient est joint un classeur collectant toutes les informations permettant sa bonne prise en charge par l'équipe soignante du service d'accueil, et son suivi par l'équipe d'anesthésie et par l'EMSP.

Après cette période de 48 heures, le patient est orienté vers un autre service d'accueil, son classeur toujours joint à son dossier. Pour l'instant, le retour à domicile d'un patient avec

un dispositif périmédullaire associé à une pompe externe n'est pas envisagé. La prise en charge du patient se fait alors de façon coordonnée entre l'équipe du service et l'EMSP.

Le changement des poches des pompes externes s'effectue au lit du patient par le médecin ou l'infirmier anesthésistes. La préparation de la poche est réalisée au bloc opératoire par le médecin ou l'infirmier anesthésistes.

Il n'y a pas de permanence téléphonique dédiée à cette technique sur le CHD-Vendée.

3) Les patients ayant bénéficié d'une analgésie périmédullaire au CHD-Vendée :

Au total, depuis mai 2010, 10 patients ont bénéficié d'une analgésie intrathécale dans le cadre d'une douleur cancéreuse qualifiée de réfractaire.

Les caractéristiques des différentes situations sont décrites dans le tableau n°1.

Concernant les 5 pompes internes, toutes ont été implantées au CRLCC d'Angers sauf une qui a été mise en place au CHU Laënnec à Nantes.

Concernant les 5 pompes externes recensées, 3 ont été installées par le CRLCC d'Angers, les 2 autres au CHD-Vendée.

Au total, 7 dispositifs intrathécaux, 4 internes et 1 externe, ont été mis en place au CRLCC d'Angers.

Les remplissages étaient alors effectués au CRLCC d'Angers, excepté un patient pour lequel les remplissages ont été par la suite assurés par le CHD-Vendée, car le ziconotide avait été arrêté.

En dehors de ces 7 patients, les remplissages étaient réalisés au CHD.

Age moyen lors de l'implantation du cathéter	57,3 ans
Hommes	5
Femmes	5
Nombre de pompes internes	5
Nombre de pompes externes	5
Durée moyenne de l'analgésie intrathécale avec pompes internes	72,4 jours
Durée moyenne de l'analgésie intrathécale avec pompes externes	33,2 jours
Pathologie cancéreuse initiale	
Bronchique	3
Sein	2
Prostate	2
Pancréas	1
Verge	1
ORL	1
Localisation douloureuse	
Hémiface et membre supérieur	1
Sd de Pancoast-Tobias	4
Membre inférieur	2
Périnée	1
Loge pancréatique et bassin	1
Rachis lombaire et bassin	1
Type de douleur	
Nociceptive uniquement	2
Neuropathique uniquement	
Mixte	8
Molécules utilisées chez 8 patients	
Morphine	8
Naropéine	8
Clonidine	6
Ziconotide	5

Tableau n°3 : Caractéristiques des patients ayant été suivis au CHD de La Roche sur Yon et ayant bénéficié d'une analgésie intrathécale.

Les informations concernant les molécules utilisées n'ont pas été retrouvées chez 2 patients dont le dispositif intrathécal avait été mis en place au CRLCC d'Angers.

Un traitement par ziconotide n'a été instauré que chez les patients ayant été pris en charge initialement par le CRLCC d'Angers.

La clonidine n'a pas été instaurée chez les patients dont le dispositif intrathécal a été mis en place à La Roche sur Yon.

Trois patients sur 5 porteurs d'une pompe interne ont pu être accompagnés à domicile. Aucun patient porteur d'une pompe externe n'a pu rentrer chez lui.

Tous les patients sont décédés à l'hôpital.

4) Difficultés mises en évidence à partir de l'expérience du CHD :

a) Difficultés mentionnées dans les dossiers des patients ayant bénéficié d'une analgésie intrathécale :

Les difficultés suivantes ont été clairement identifiées :

- Une iatrogénie rapportée au Prialt : retrouvée chez 3 patients. Cette iatrogénie a été dans ces 3 cas d'ordre cognitive, avec une confusion ayant majoré la difficulté de l'accompagnement de ces personnes.

- Une iatrogénie rapportée à la morphine intrathécale : retrouvée chez 1 patient.

- Insuffisance de l'analgésie : retrouvée chez 3 patients.

- Une coordination insuffisante avec défaut de transmission d'information entre algologues de plusieurs centres : retrouvée chez 2 patients.

- Les remplissages de la pompe non faits sur place, entraînant une fréquence élevée de longs déplacements (retrouvé chez 1 patient), et problématique à l'approche du décès (retrouvé chez 2 patients).

- La gestion d'une complication infectieuse sous-cutanée (au niveau de la loge d'implantation de la pompe) : retrouvée chez 1 patient.

- Une difficulté de réajustement rapide et réactif des posologies : retrouvée chez 1 patient.

- Méconnaissance de la technique par les équipes soignantes rendant problématique l'accueil des patients lors d'une hospitalisation : retrouvée chez 1 patient.

- L'absence d'une astreinte téléphonique dédiée à l'analgésie intrathécale au CHD de La Roche sur Yon dans cette indication : mentionnée comme problématique dans le dossier d'1 patient.

b) Difficultés mentionnées dans le retour d'expérience des membres de l'EMSP :

L'expérience des membres de l'EMSP a fait ressortir les difficultés suivantes :

- La mise en place de cette technique s'est déroulée initialement dans des situations « d'urgence », face à des patients présentant des douleurs réfractaires, nécessitant d'adapter les procédures écrites initialement en fonction des difficultés, non anticipées, qui survenaient.

- La nécessité d'assurer une continuité de soins avec peu de professionnels impliqués initialement.

- La nécessité de l'acquisition de nouvelles compétences pour des professionnels de disciplines différentes: algologues, anesthésistes, infirmières, pharmaciens.

- La nécessité d'une organisation, matérielle et humaine, codifiée, sécurisée et explicitée dans des procédures.

- La difficulté de rédiger des procédures à propos d'une technique nouvelle, sans modèles initiaux pouvant servir de base à leur élaboration.

- Une gestion plus difficile des pompes externes (sujettes en particulier à d'avantage de complications accidentelles).

- Au niveau organisationnel, certains points ont été plus particulièrement difficiles :
  - Les modalités de prescription des molécules antalgiques pour les pompes intrathécales,
  - L'impossibilité initialement d'utiliser une hotte à flux laminaire ou un isolateur pour la préparation aseptique des mélanges moléculaires,
  - L'impossibilité de préparer des mélanges moléculaires en contrôlant la qualité de la composition avant le remplissage de la pompe,
  - La détermination des services où seraient pris en charge les patients en période de titration initiale et en dehors de cette période,
  - L'anticipation de problèmes matériels dans la rédaction des procédures, en particulier l'arrachage accidentel de l'aiguille reliée à la pompe externe de la CIP (Chambre Implantable Percutanée).

- L'appréhension des équipes amenées à accueillir des patients porteurs d'un dispositif intrathécal.

B) Élaboration du questionnaire :

1) Caractéristiques du questionnaire :

Nous avons volontairement ciblé notre travail uniquement sur l'analgésie intrathécale avec pompes implantées.

En effet, les difficultés rencontrées au CHD-Vendée avec les pompes externes ont incité le groupe de travail sur cette technique analgésique à développer dans un premier temps la filière de soin pour les pompes internes, avant d'inclure dans cette pratique les pompes externes.

C'est dans ce contexte initial que ce travail a été mené.

Nous avons fait le choix d'élaborer ce questionnaire (Annexe 2) en suivant les grandes étapes permettant la mise en place de cette technique chez un patient.

Ainsi, ces différentes étapes ont été déterminées à partir du parcours de soin du patient pouvant relever d'une analgésie intrathécale au CHD :

- Comment sont discutés l'indication et le type d'analgésie périmédullaire ?
- Comment et par qui est réalisée l'implantation du dispositif intrathécal relié à une pompe implantée ?
- Où le patient est-il pris en charge les premiers jours suivant l'implantation, pendant la phase de titration ?
- Quelles molécules sont utilisées en première intention et en pratique courante, et à quelle posologie ?
- Comment est effectuée la préparation des molécules ?
- Où et par qui s'effectue le remplissage de la pompe ?

A ces différentes questions, ont été ajoutées des items permettant de préciser l'importance de l'activité du centre interrogé : la composition de l'équipe médicale et para-médicale, le nombre d'implantations de cathéters intrathécaux reliés à des pompes interne ou externe, ainsi que le nombre annuel de remplissages de pompes internes.

Enfin, les équipes étaient interrogées sur leur degré de satisfaction par rapport à cette technique, sur les perspectives d'amélioration envisagées (à choisir parmi un certain nombre de pré-choix), et sur les deux principaux éléments pouvant freiner le développement de cette technique.

Les pré-choix pour les principales perspectives d'amélioration ont été déterminés en fonction des difficultés mises en évidence après l'analyse de l'expérience du CHD-Vendée dans la mise en place de cette technique.

2) Validation du questionnaire :

Le questionnaire, avant son envoi définitif, a été adressé à deux médecins anesthésistes, pour que soit testée sa pertinence (en particulier la compréhension et l'exhaustivité des questions).

3) Critères d'inclusion et d'exclusion des centres pouvant entrer dans l'étude :

a) Critères d'inclusion :

Pour être inclus dans l'étude, les deux critères suivants devaient être remplis :

- Le centre devait avoir déjà pratiqué l'analgésie intrathécale pour des douleurs cancéreuses en implantant des pompes internes,
- Le centre devait donner son accord, oral ou par message électronique, pour recevoir le questionnaire mis au point.

b) Critères d'exclusion :

Nous n'avons pas précisé de critères d'exclusion particuliers en dehors du fait de ne pas répondre aux deux critères d'inclusion.

4) Détermination des centres et envoi des questionnaires :

En France, la seule pompe implantable autorisée pour l'analgésie intrathécale s'intitule Synchromed II ®, développée par Medtronic INC (USA). (19)

Aussi, la liste des centres implantant cette pompe, dans le cadre d'une douleur non due à une spasticité, fournie par le laboratoire Medtronic, a constitué la base pour déterminer les différents centres pouvant être potentiellement inclus dans cette étude.

A partir de cette première liste, les médecins algologues en charge de cette technique dans ces différents centres ont été contactés directement. Le but de ces courts entretiens était de présenter cette étude, de vérifier la présence des deux critères d'inclusion, de recueillir leur accord pour remplir le questionnaire, et de déterminer s'il existait d'autres centres implantant des pompes intrathécales pour des douleurs dans leur région.

L'objectif de cette démarche était de pouvoir dresser une liste la plus exhaustive possible des différents centres implantant des pompes intrathécales pour des douleurs cancéreuses.

Les questionnaires ont été par la suite envoyés par courrier électronique ou postal, avec également la possibilité de remplir le questionnaire lors d'un entretien téléphonique.

Les centres ayant répondu partiellement au questionnaire ont été recontactés afin de pouvoir analyser le plus grand nombre possible de questionnaires complets.

II) Analyse statistique :

Dans cette étude descriptive, les données quantitatives auront été décrites par des moyennes, médianes, minimales et maximales.

Quant aux données qualitatives, elles seront décrites par des proportions à l'aide du logiciel Excel.

RESULTATS

Résultats :

I) Résultats généraux du questionnaire :

Caractéristiques du questionnaire	Valeurs
Nombre de centres identifiés implantant des pompes intrathécales dans la douleur cancéreuse en France	34,0
Nombre de questionnaires envoyés après accord du centre	34,0
Nombre de questionnaires reçus	28,0
Taux de réponse	82,4%
Nombre de questionnaires reçus complets	9,0
Nombre moyen d'items non remplis (sur 106 items au total)	2,3
Médiane du nombre d'items non remplis	2,0
Nombre maximal d'items non remplis	5,0
Nombre minimal d'items non remplis dans les questionnaires incomplets	1,0

Tableau 1 : Caractéristiques générales du questionnaire

Les résultats qui vont suivre seront présentés dans l'ordre des items du questionnaire (Annexe 2) qui suit l'ordre chronologique de la mise en place d'une analgésie intrathécale chez un patient.

II) Description des centres :

Parmi les 28 centres ayant répondu, 7 étaient des Centres Hospitalo-Universitaires (CHU), 9 des Centres Hospitaliers (CH), 7 des cliniques et 5 des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC). La composition des équipes de ces différents types de centres est précisée dans les tableaux 2, 3, et 4. Dans 58 % des centres au moins une infirmière est dédiée au remplissage des pompes.

Type de centre / valeurs	Moyenne	Médiane	Minimal	Maximal
CLCC	2,8	3,0	1,0	4,0
Clinique	2,3	2,0	1,0	4,0
CHU	1,9	2,0	1,0	2,0
CH	1,7	2,0	1,0	3,0
Centre de tout type	2,1	2,0	1,0	4,0

Tableau 2 : Nombre de médecins implanteurs

Type de centre / valeurs	Moyenne	Médiane	Minimal	Maximal
CLCC	3,4	4,0	1,0	5,0
Clinique	2,7	3,0	1,0	4,0
CH	2,3	2,0	1,0	4,0
CHU	2,1	2,0	1,0	3,0
Centre de tout type	2,6	2,0	1,0	5,0

Tableau 3 : Nombre de médecins assurant le suivi

Type de centre / valeurs	Moyenne	Médiane	Minimal	Maximal
CLCC	2,2	2,0	0,0	4,0
CH	0,9	1,0	0,0	2,0
CHU	0,7	1,0	0,0	2,0
Clinique	0,6	0,0	0,0	2,0
Centre de tout type	1,0	1,0	0,0	4,0

Tableau 4 : Nombre d'infirmières dédiées au remplissage

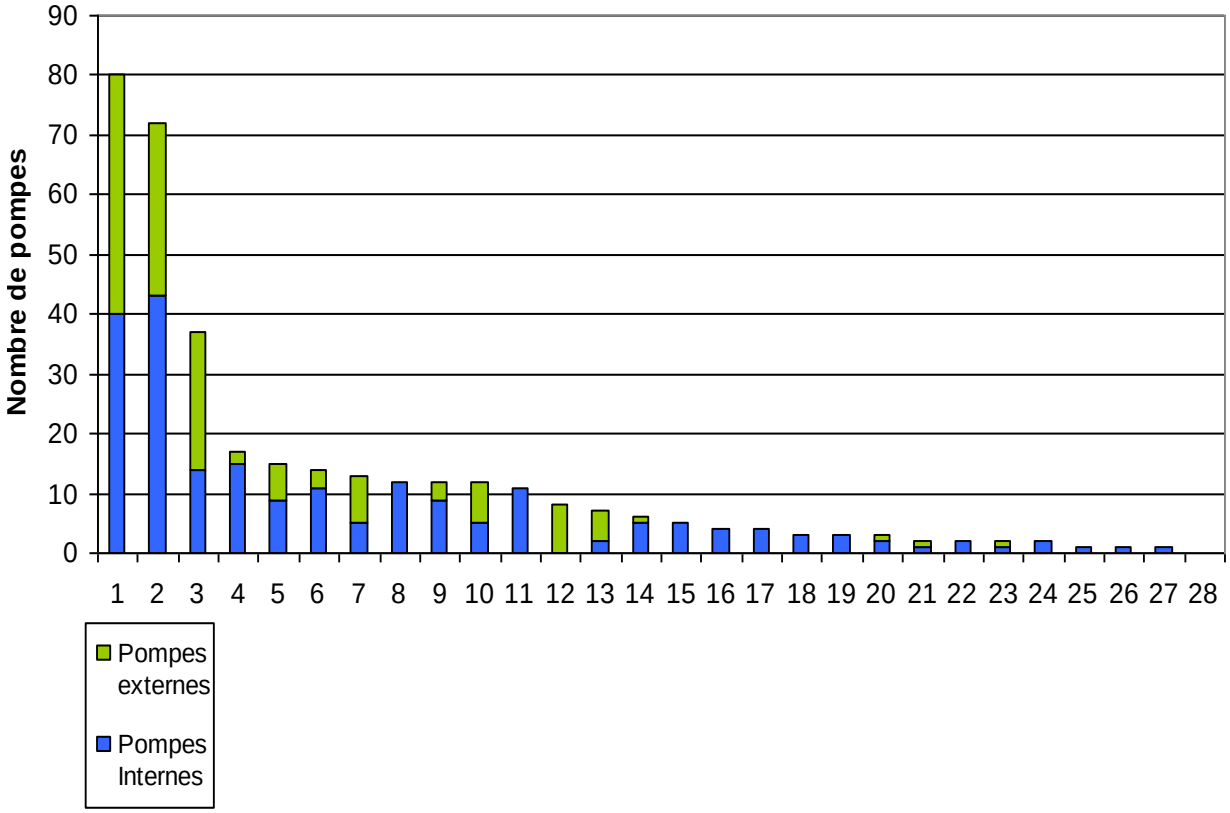
L'activité des différents centres est très inégale (Figure 21). Trois centres (1 CLCC, 1 CHU et 1 CH) totalisent 54 % du nombre de pompes, internes et externes, mises en place en 2012. Cette inégalité d'activité est manifestée également par une médiane du nombre total de pompes mises en place en 2012 basse (et bien inférieure à la moyenne), avec un écart très important entre la médiane et le nombre maximal de pompes posées (Tableau 5). Ainsi 50 % des centres sont responsables de 91 % des pompes mises en place en 2012.

Une répartition inégale existe également pour les remplissages (de pompes externes et internes) dont 90 % sont effectués dans seulement 8 centres.

	Moyenne (par centre)	Médiane	Minimal	Maximal	Total pour tous les centres
Nombre de pompes internes mises en place en 2012	7,5	4,0	0,0	43,0	211,0
Nombre de pompes externes mises en place en 2012	4,9	1,0	0,0	40,0	138,0
Nombre total de pompes mises en place en 2012	12,5	5,5	0,0	80,0	349,0
Nombre de remplissages effectués en 2012 (n = 23 centres)	80,1	15,0	0,0	560,0	1842,0
Ratio nombre de remplissage / pompe	5,7	4,1	0,0	22,7	

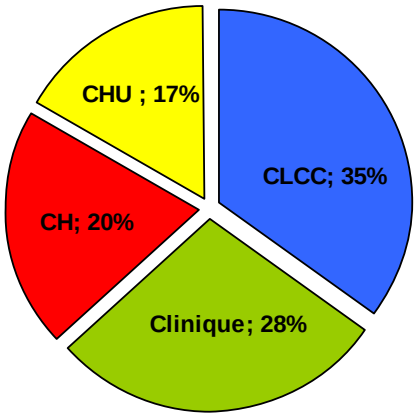
Tableau 5 : Activité globale des centres.

Figure 21 : Nombre de pompes mises en place par centre en 2012



Les 5 CLCC totalisent la plus grande partie de l'activité en termes de nombre de pompes internes mises en place. (Figure 21) De même, ils présentent les équipes médicales et para-médicales les plus importantes. (Tableaux 2, 3, 4)

Figure 22 : Nombre de pompes internes implantées en 2012 en fonction du type de centre



En revanche, les 9 CHU, bien que plus nombreux, ont implanté le plus faible nombre de pompes internes (2 fois moins que les CLCC) et sont composées des équipes médicales parmi les plus faibles en taille (Tableaux 2, 3). Cette répartition est retrouvée également en ce qui concerne le nombre de pompes (internes et externes) mises en place : 13 % relèvent de l'activité des CHU, 34 % à celle des CLCC, 33 % à celle des cliniques et 20 % à celle des CH.

Il est à noter également que 68 % des pompes internes (et 70 % des pompes internes et externes) posées par les 7 cliniques ne sont à mettre sur le compte de l'activité que d'une seule d'entre elles.

Il existe ainsi une grande variabilité d'activité en fonction du type de centre implantant ces dispositifs intrathécaux, ainsi qu'entre structures de même type.

III) Discussion de l'indication d'une analgésie intrathécale :

A) Indication à une analgésie intrathécale ?

Dans un souci de clarté, nous avons regroupé les 11 éléments dans ce questionnaire pouvant entrer en considération pour poser l'indication d'une analgésie intrathécale en 3 thèmes : faisabilité technique, efficacité et tolérance des antalgiques et les éléments ayant trait plus spécifiquement à la personne malade (Figures 23, 24, 25).

Cinq de ces éléments sont toujours utilisés, indépendamment les uns des autres, pour poser cette indication par au moins 60 % des centres.

Les 6 autres éléments sont toujours utilisés dans moins de 25 % des centres. Dans le questionnaire envoyé aux différents centres, les critères « Posologie des morphiniques déjà utilisés », « Effets indésirables des antalgiques par voie générale », « Localisation tumorale », « Insuffisance de l'antalgie », « Un essai préalable de rotation des opioïdes » étaient proposés aux médecins remplissant le questionnaire. Chacun de ces cinq critères est toujours utilisé pour poser l'indication d'une analgésie intrathécale dans au moins 60 % des équipes. Les différents critères et leurs proportions sont présentés dans les figures 22, 23 et 24.

Les 6 autres critères sont issus d'une pré-analyse des réponses aux questions ouvertes qui exploraient les autres éléments pouvant intervenir dans la pose de l'indication d'une analgésie intrathécale.

Figure 23 : Faisabilité technique

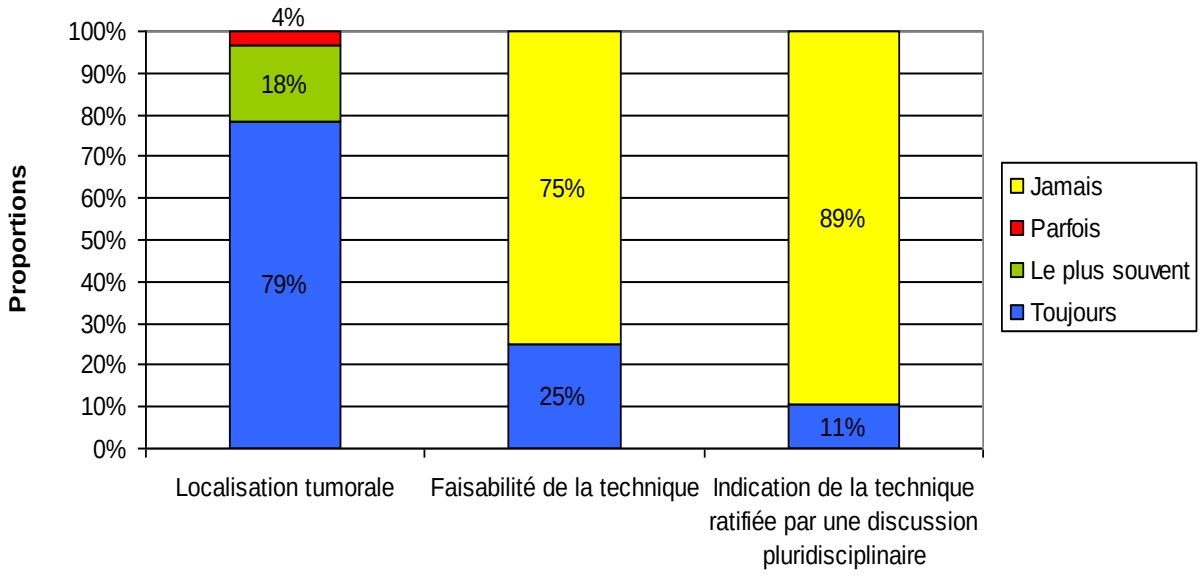


Figure 24 : Efficacité et tolérance des antalgiques

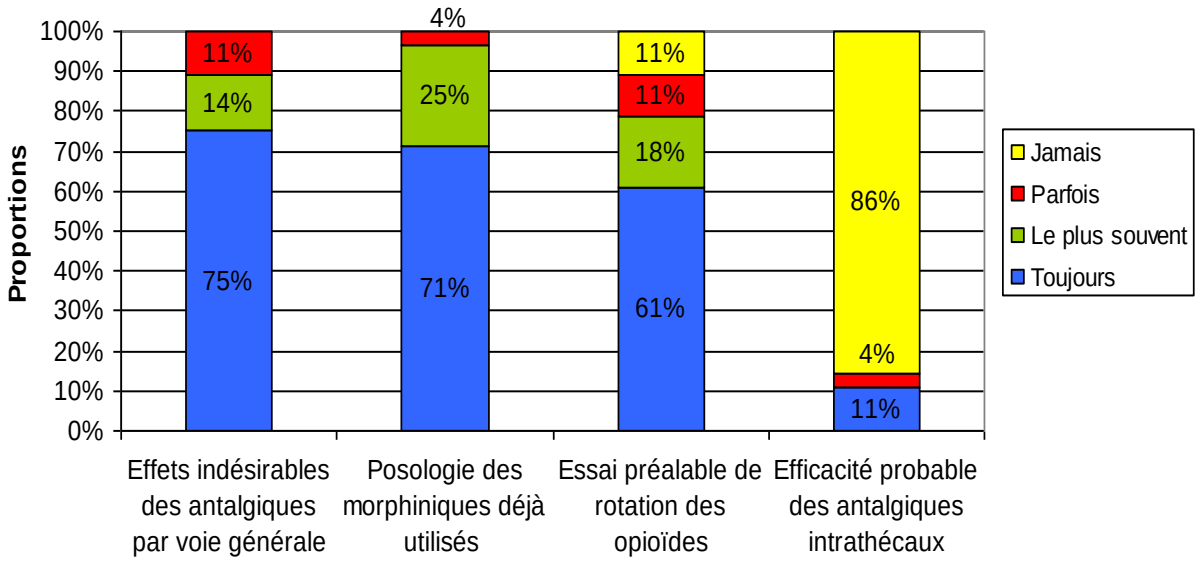
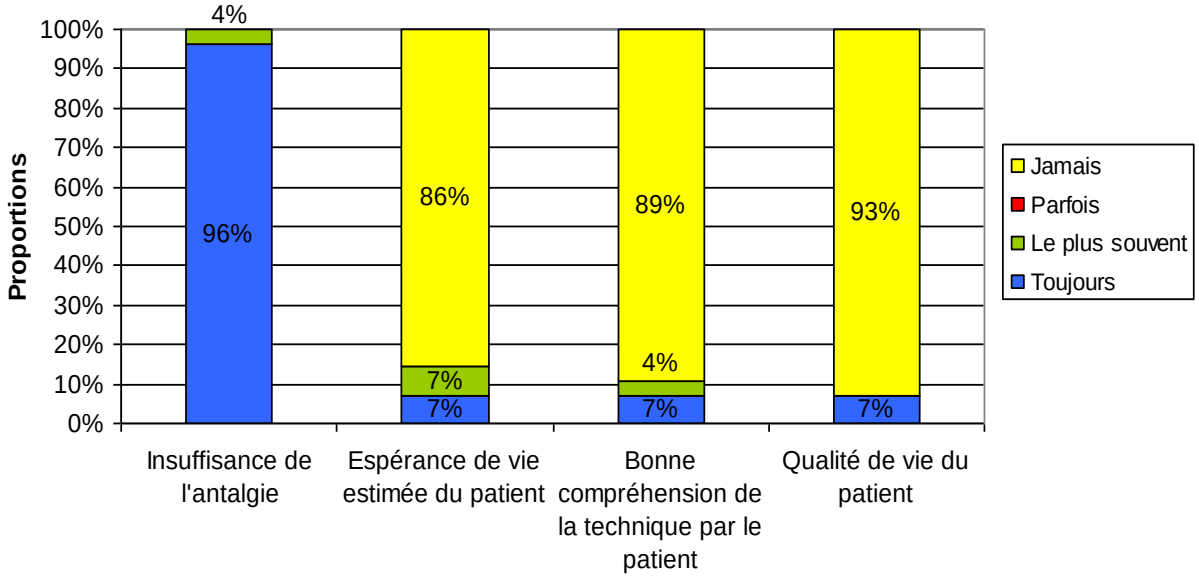


Figure 25 : La personne malade



B) Contre-indication à une analgésie intrathécale ?

Les différentes contre-indications explorées, séparées en absolues et relatives, ont été regroupées en 3 groupes thématiques : risque infectieux trop important, anomalies hématologiques, risque de complications induites par la technique (Figures 26, 27, 28).

Figure 26 : Risque infectieux trop important

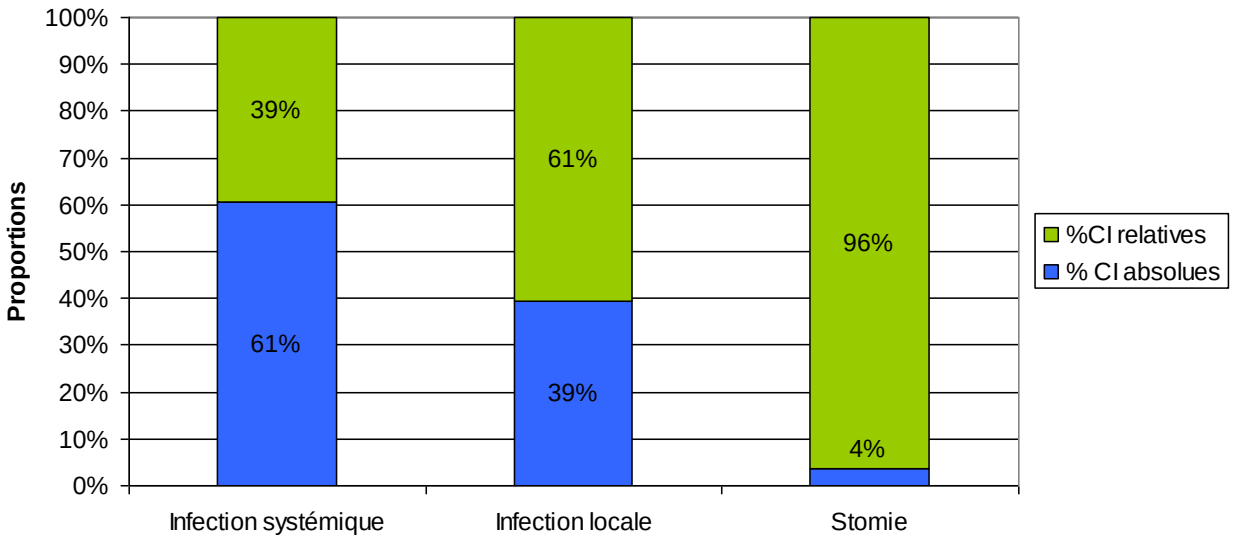


Figure 27 : Anomalies hématologiques

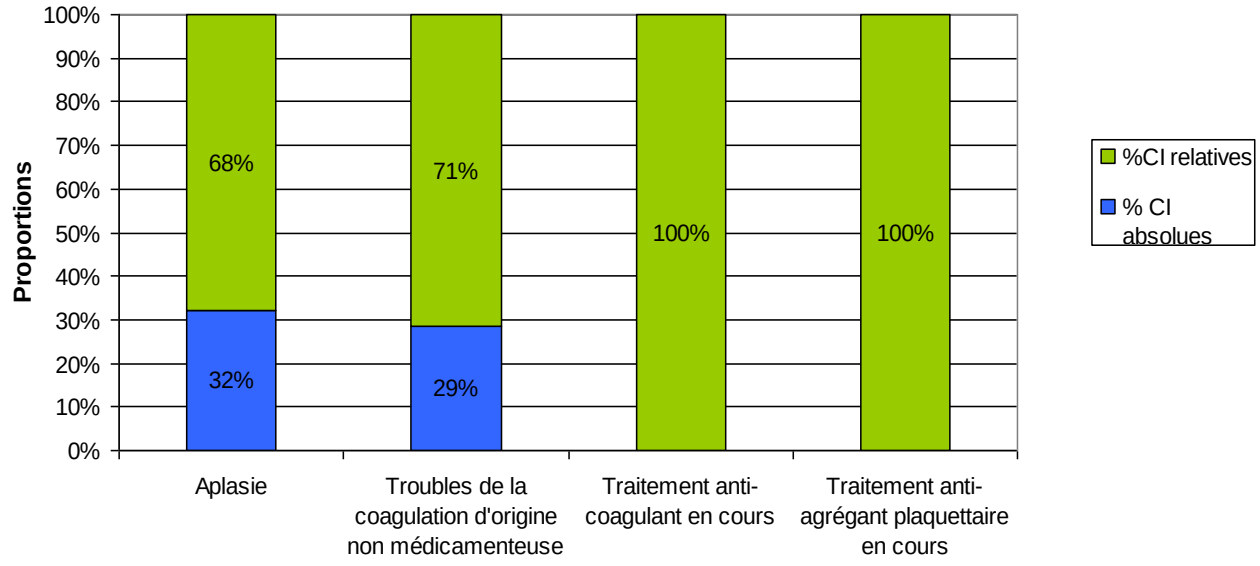
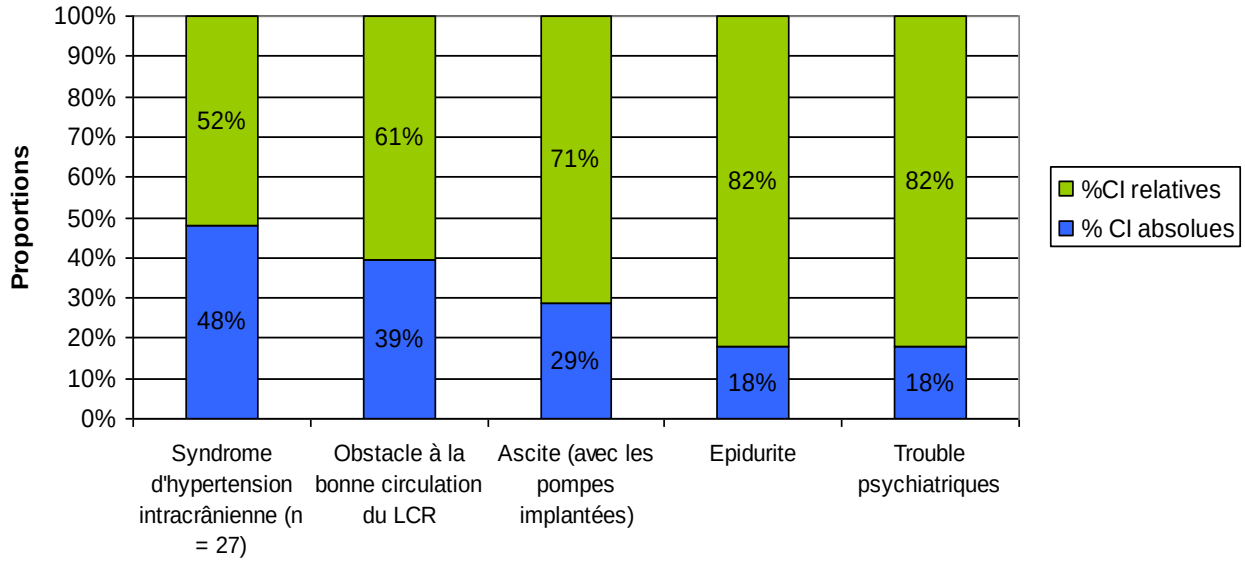


Figure 28 : Risque de complications induites par la technique



D'autres éléments pouvant être une contre-indication à la technique ont été retrouvés, chacun proposé par un seul centre :

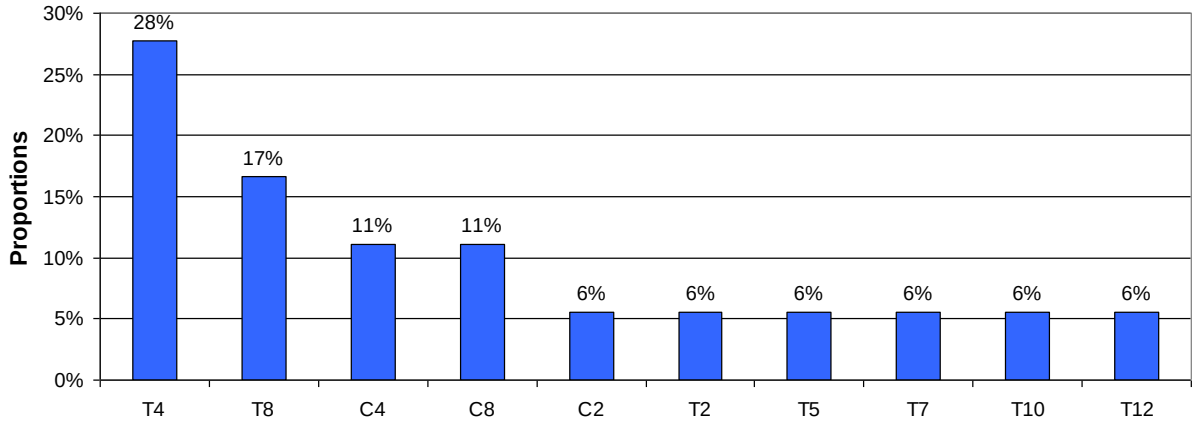
- Refus du patient,
- Le port d'un corset,
- Une infection locale sur le lieu de pose du cathéter intrathécal,
- Localisation haute de la douleur.

C) Douleurs haut-situées :

Sur les 28 centres, 36 % (n=10) ne se fixent pas de limite métamérique pour la montée du cathéter le long de la moelle épinière.

Les limites métamériques maximales que se fixent les 18 autres centres sont reprises dans la Figure 29 et le Tableau 6.

Figure 29 : Limites métamériques maximales



Items	Valeurs
Limite métamérique médiane	T4
Limite minimale	T12
Limite maximale	C2
Limites métamériques ≥ C4	18%
Limites métamériques < T4	35%
Limites métamériques ≥ T5	29%

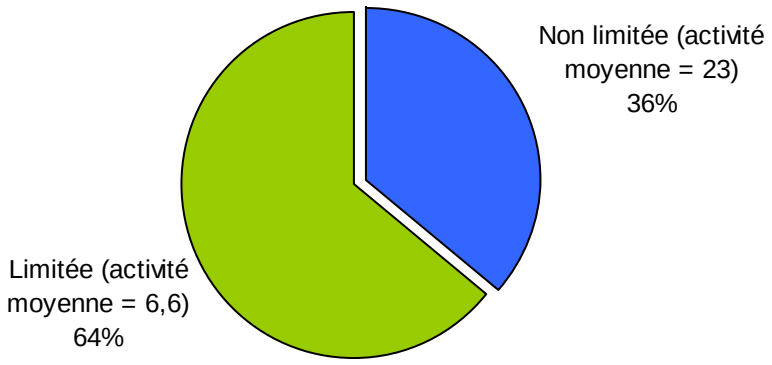
Tableau 6 : Caractéristiques des limites métamériques que les centres se fixent

Parmi les 28 centres, 20 (soit 71 %) sollicitent l'aide d'un neurochirurgien pour les douleurs haut-situées.

L'indication d'un cathéter intra-ventriculaire est parfois posée dans 54 % des 28 centres (n = 15).

Enfin, nous notons que les centres qui ne se posent pas de limite métamérique maximale présentent également une activité moyenne (nombre de pompes implantées par centre annuellement) sensiblement plus importante.

Figure 30 : Hauteur du cathétérisme en fonction du nombre de pompes posées en 2012



D) Choix d'une analgésie péridurale ou intrathécale ?

L'indication d'une analgésie péridurale est parfois posée pour traiter une douleur cancéreuse réfractaire dans 68 % des 28 centres (n = 19). Seuls 33 % des CHU concernés posent cette indication contre 80 à 85 % des autres types de centre.

Devant une espérance de vie courte, une analgésie péridurale est préférée à une analgésie intrathécale dans 32 % (n = 9) des cas dans les 28 centres.

E) Choix d'un dispositif de perfusion externe ou interne ?

L'espérance de vie estimée du patient intervient dans le choix entre une pompe interne et une pompe externe dans 93 % (n = 26) des 28 centres.

Quand l'espérance de vie intervient dans la prise de décision, la limite de 3 mois est retrouvée dans 77% (n = 20) des centres (6 mois dans 19 % et 3 à 6 mois dans 4 %).

Enfin la mise en place d'un dispositif de perfusion externe n'empêche pas le retour sur le lieu de vie (domicile ou EHPAD) initial dans 68 % (n = 19) des 28 centres.

IV) Analgésie intrathécale avec dispositifs de perfusion internes (DPI) intrathécaux implantés :

A) Prise de décision pluridisciplinaire ?

La proportion des centres prenant la décision d'implanter une pompe intrathécale par un staff douleur et/ou par une concertation directe entre le médecin demandeur et le médecin implanteur est représentée dans la figure 31. De plus, les centres où la décision se prend en concertation directe uniquement implantent en moyenne moins de pompes intrathécales.

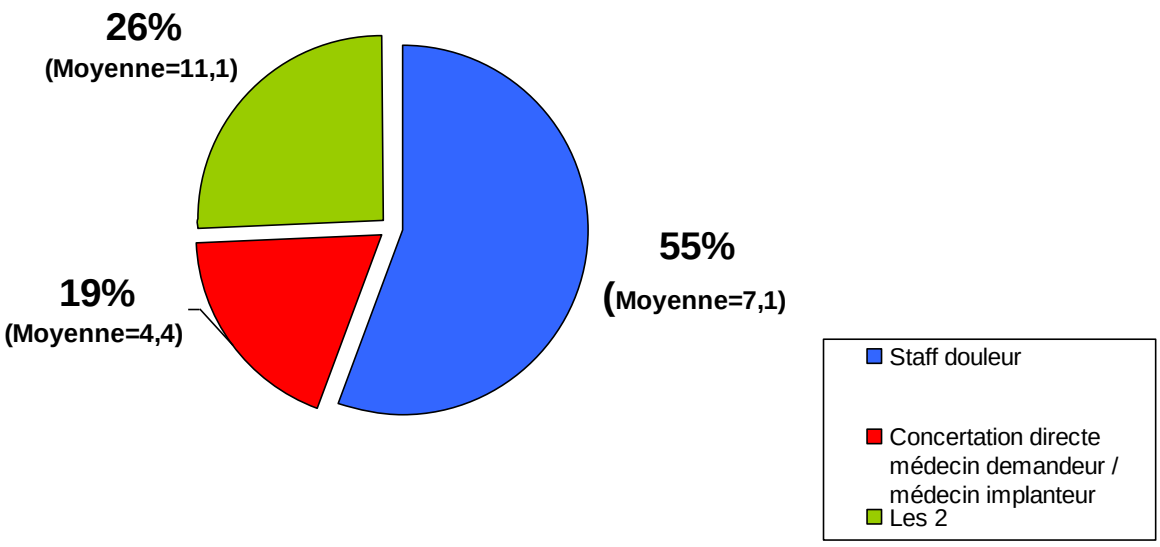
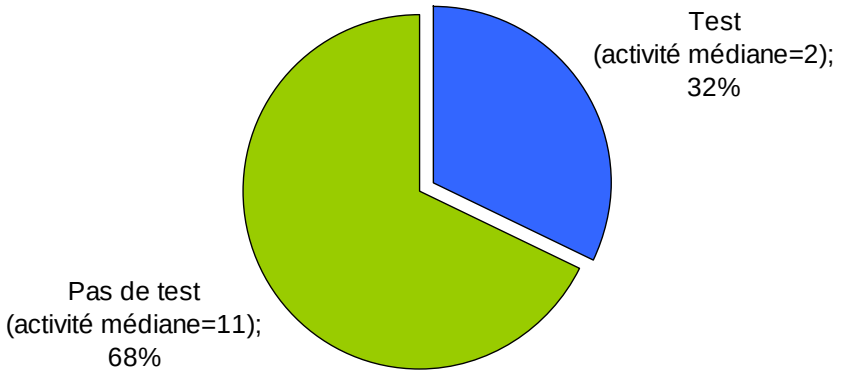


Figure 31 :Modalités de la prise de décision de l'implantation en fonction de la moyenne de pompes implantées

B) Test périmédullaire pré-implantatoire ?

Les 9 centres qui effectuent systématiquement un test intrathécal avant une éventuelle implantation ont une activité médiane (pompes internes et externes) plus faible que les centres qui ne le font pas systématiquement (Figure 32).

Figure 32 : Réalisation d'un test intrathécal pré-implantatoire en fonction de l'activité



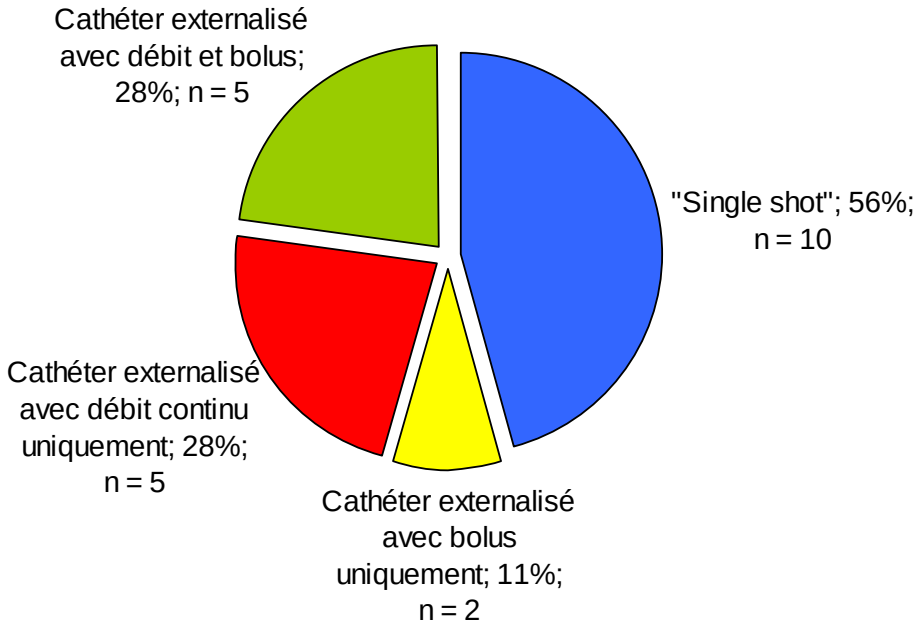
Les circonstances de la réalisation de ce test en cas de non systématisation de celui-ci avant une implantation sont présentées dans le tableau 7.

Circonstances	Nombre de centres	Pourcentage
En cas de morphiniques systémiques peu efficaces	n = 2	11,0%
En fonction de la localisation métastatique	n = 1	5,0%
En cas de douleur neuropathique	n = 1	5,0%
Si le patient exprime des réticences à une technique invasive	n = 3	21,0%

Tableau 7 : Circonstances de réalisation du test intrathécal pré-implantatoire

Le test pré-implantation est effectué surtout sous la forme d'un « single shot » dans plus de la moitié des centres (Figure 33).

Figure 33 : Proportions des différents types de test

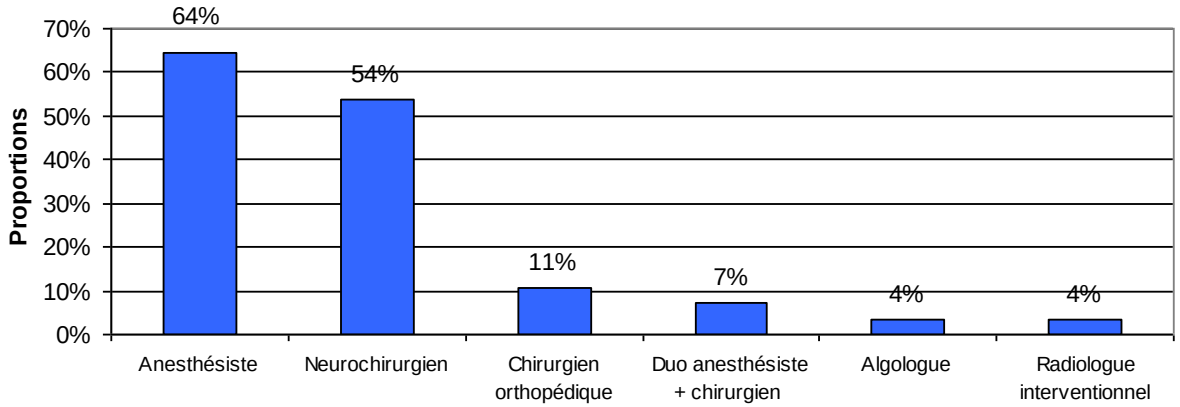


Trois centres utilisent plusieurs types de test intrathécal pré-implantatoire. Un centre utilise soit un « single shot », soit un cathéter externalisé avec débit continu parfois associé à des bolus. Un autre centre utilise un cathéter externalisé avec soit uniquement des bolus, soit un débit continu associé à des bolus. Enfin le troisième centre se sert soit d'un « single shot », soit d'un cathéter externalisé avec débit continu uniquement.

C) L'implantation du DPI intrathécal :

Les deux principales spécialités qui implantent des DPI intrathécaux sont les anesthésistes et les neurochirurgiens. (Figure 32)

Figure 34 : Différents spécialistes implantant des DPI intrathécaux



Les centres qui mettent en place les cathéters intrathécaux sous contrôle scopique ont une activité moyenne supérieure aux autres centres (Figures 34 et 35).

Figure 35 : Mise en place du cathéter sous contrôle scopique

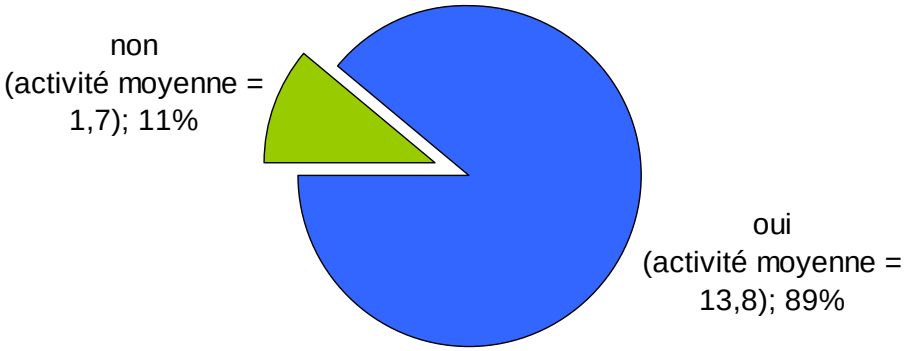
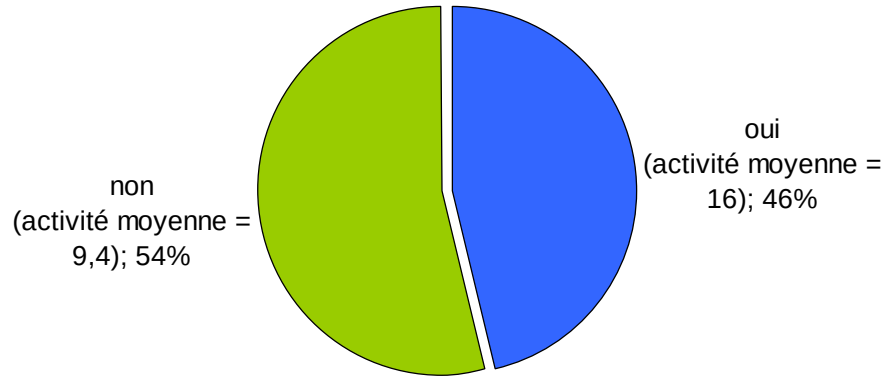


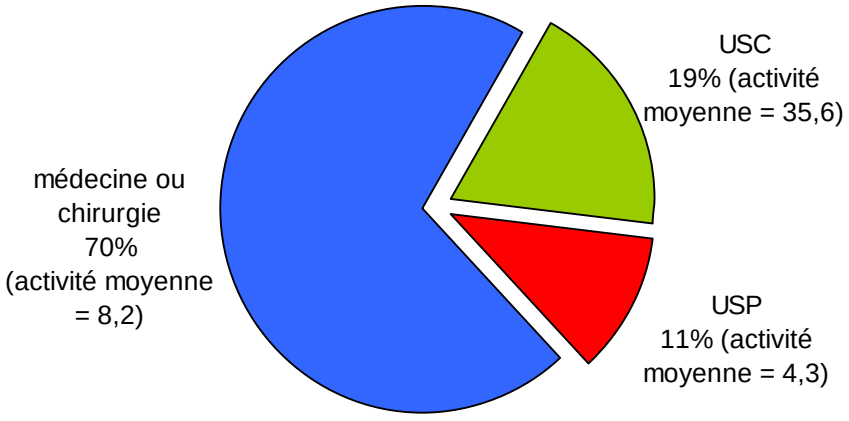
Figure 36 : Opacification per-opératoire du cathéter



Dans la très grande majorité des cas, les patients sont pris en charge les premiers jours suivant l'implantation dans un service de médecine ou de chirurgie (Figure 36).

Les centres accueillant les patients en USC dans les suites de l'implantation ont une activité moyenne très supérieure aux autres centres.

Figure 37 : Services où sont pris en charge les patients les premiers jours suivants l'implantation (n = 27)



USC = Unité de Soins Continus

USP = Unité de Soins Palliatifs

D) Molécules utilisées :

1) En première intention dans la douleur nociceptive (Figures 38 et 39):

Figure 38 : Molécules utilisées en première intention dans les douleurs nociceptives

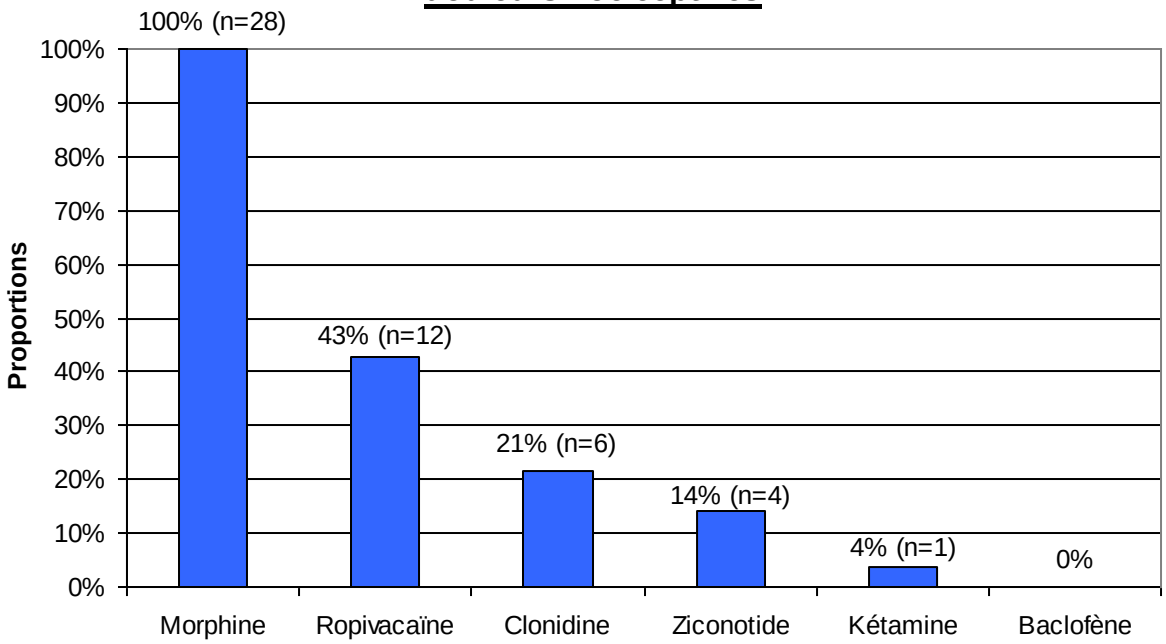
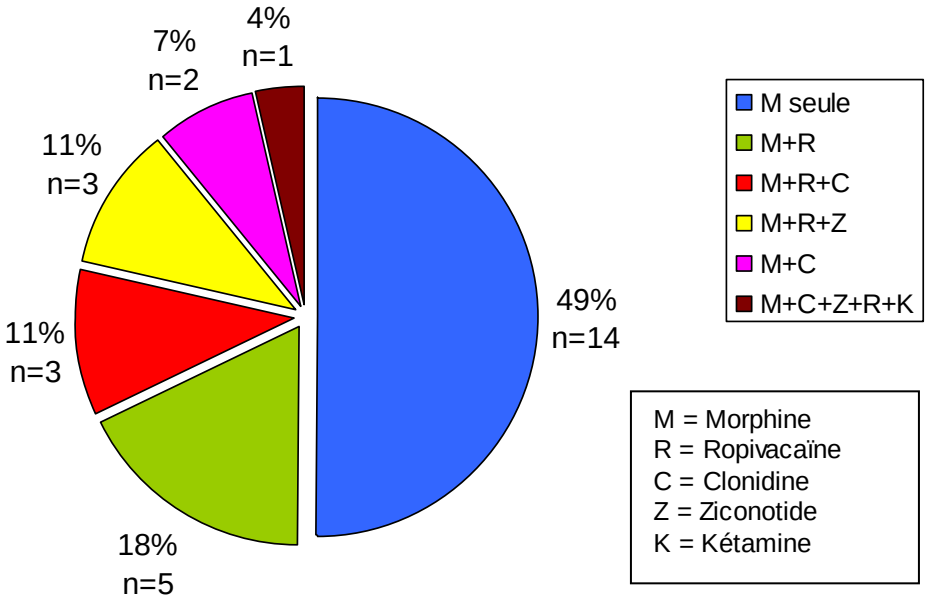


Figure 39 : Solutions utilisées en première intention pour une douleur nociceptive (n = 28)



Les recommandations internationales de 2012 sur les molécules à utiliser en première intention (morphine ou ziconotide seuls) sont respectées par 49% des centres.

2) En première intention dans la douleur neuropathique (Figures 40 et 41) :

Figure 40 : Molécules utilisées en première intention dans les douleurs neuropathiques

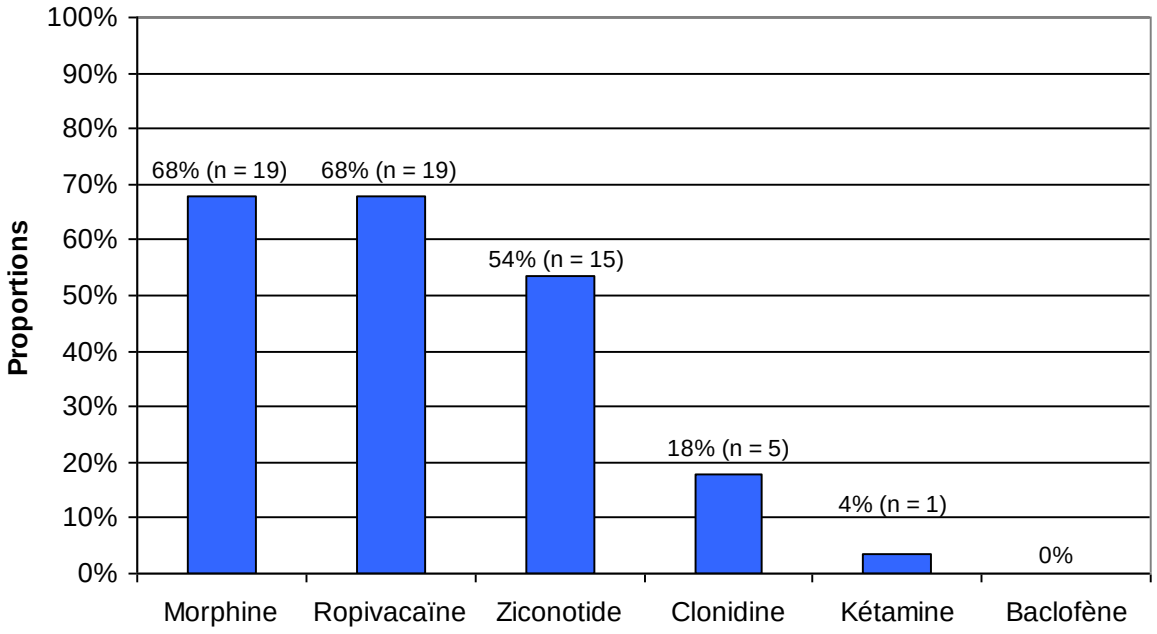
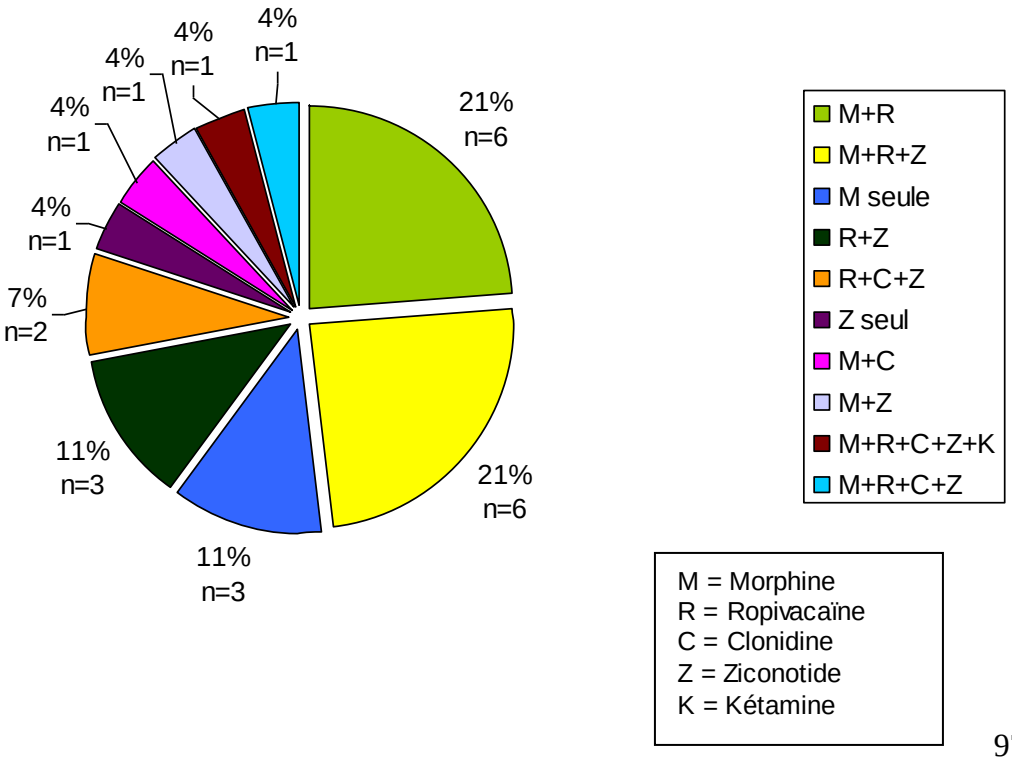


Figure 41 : Solutions utilisées en première intention pour une douleur neuropathique (n = 25)



Les recommandations internationales de 2012 à propos des molécules à utiliser en première intention face à une douleur neuropathique (morphine ou ziconotide seuls, ou une association de morphine et de ropivacaïne) sont respectées par 48 % des centres. Le ziconotide en monothérapie est utilisé dans un seul centre.

3) En pratique courante (Figures 42 et 43):

Figure 42 : Molécules utilisées en pratique courante

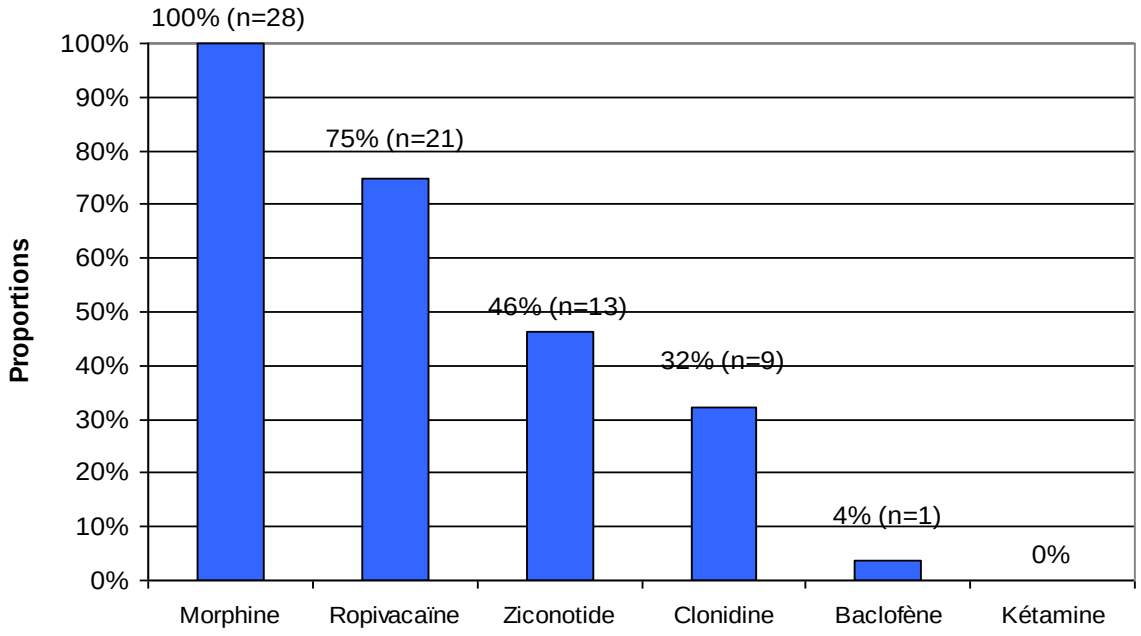
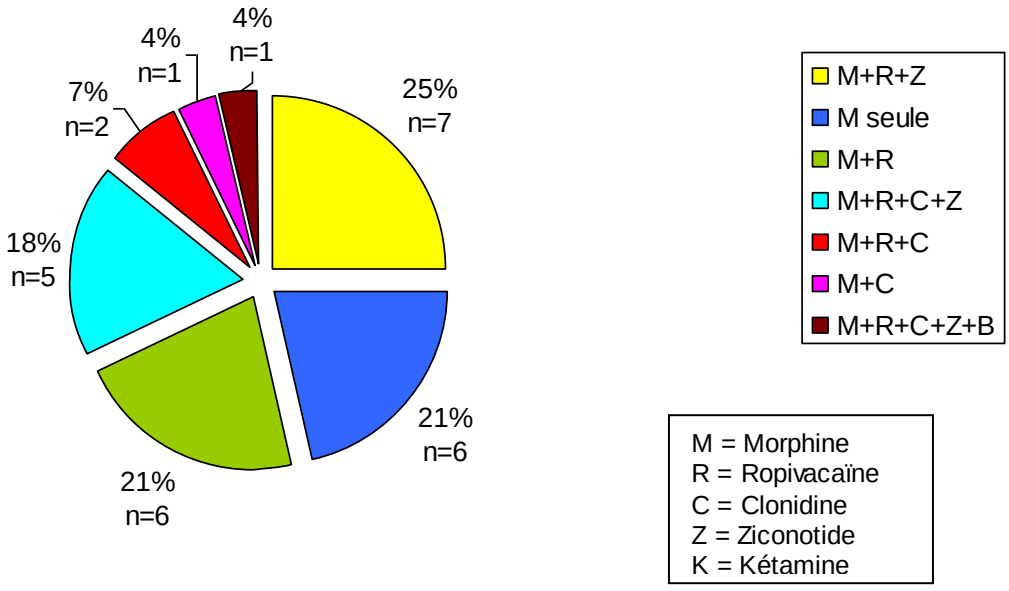


Figure 43 : Solutions utilisées en pratique courante (n = 28)

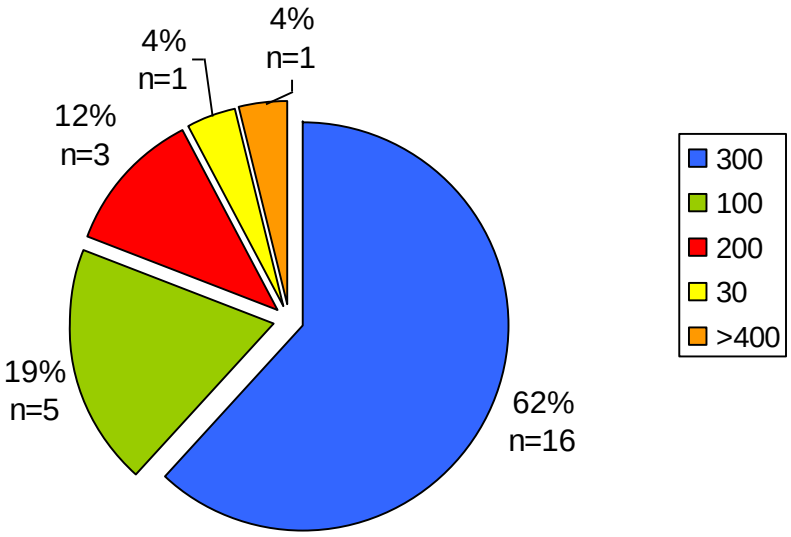


4) Posologies des molécules utilisées :

Le plus souvent, dans le but d'initier un traitement intrathécal par morphine, la dose initiale est déterminée par un calcul d'équivalence de dose entre la voie per os et la voie intrathécale. Ce rapport d'équivalence est décrit dans la figure 44. Par exemple, un rapport de 300 signifie que 300mg per os équivalent à 1 mg intrathécal.

La dose initiale des autres molécules est décrite dans le tableau 8.

Figure 44 : Rapport d'équivalence entre dose de morphine per os et dose intrathécale (n = 26)

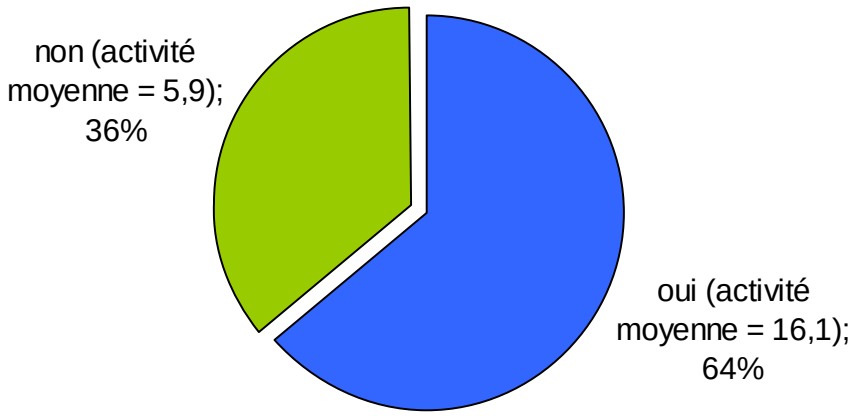


Produit / Dose initale	Moyenne	Médiane	Minimale	Maximale
Ropivacaïne si douleur principalement nociceptive *(mg/j)*	9,2	7,5	5	25
Ropivacaïne si douleur principalement neuropathique *(mg/j)*	10,5	6,5	5	50
Clonidine *(µg/j)*	12,9	12,5	2	25
Ziconotide *(µg/j)*	0,9	0,5	0,15	5
Kétamine *(mg/j)*	1	1	1	1
Baclofène *(mg/j)*	50	50	50	50

Tableau 8 : Dose des différentes molécules au début du traitement

Enfin, l'activité moyenne (évaluation du nombre de pompes internes et externes mises en place) des centres qui utilisent le ziconotide est plus importante que celle des autres centres (Figure 44).

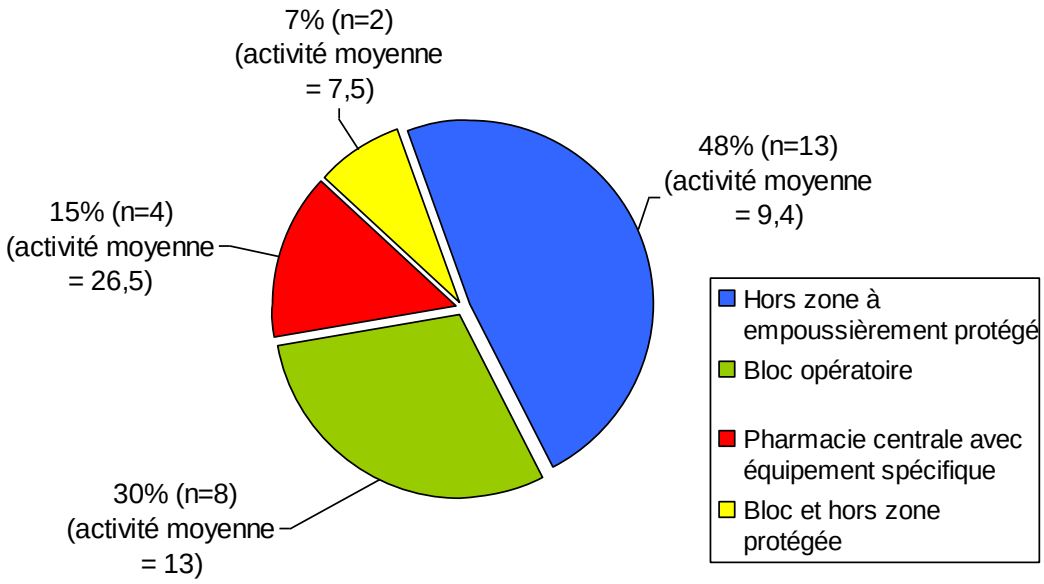
Figure 45 : Utilisation du ziconotide



E) La préparation des molécules :

Tous les centres interrogés préparent eux-mêmes les solutions de remplissage des DPI intrathécaux. Les lieux de remplissage sont décrits dans la figure 46. Les équipements spécifiques utilisés à la pharmacie centrale correspondent à des hottes à flux laminaire ou des isolateurs.

Figure 46 : Lieux de préparation des solutions de remplissage (n = 27)



Les centres effectuant leurs préparations dans la pharmacie centrale avec des «équipements spécifiques » ont une activité moyenne plus importante (nombre de pompes mises en place en 2012) que les autres centres.

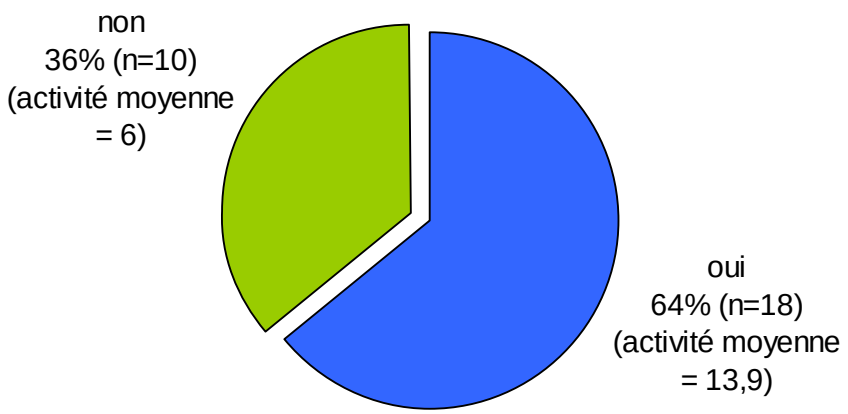
Dans 2 des 4 centres où la préparation se fait dans la pharmacie centrale, les équipements spécifiques utilisés servent régulièrement pour la préparation d'autres molécules (comme des cytotoxiques par exemple).

Des solutions de remplissage pour un autre centre dans le cadre d'une sous-traitance sont préparées par 18 % des centres. Ces centres ont une activité moyenne (pompes internes et pompes externes) plus importante (10,4 pompes/an/centre) que les autres centres (4 pompes/an/centre).

La bonne composition du mélange moléculaire des solutions préparées (adéquation entre les concentrations prescrites et les concentrations dans la préparation) sont systématiquement vérifiées avant le remplissage par un pharmacien de l'établissement dans 14 % (n = 4) des centres. Les centres effectuant systématiquement ce contrôle ont également une activité moyenne plus importante (23,3 pompes/an/centres) que les autres centres (10,7 pompes/an/centre).

Parmi les 18 centres utilisant un logiciel d'aide à la prescription (Figure 47), 9 (50 %) utilisent le logiciel Anathec mis au point par l'équipe du CLCC d'Angers, 7 (39 %) le logiciel fourni par le laboratoire Medtronic, 1 (4 %) le logiciel Spinale et le dernier (4 %) un logiciel propre à leur centre et le logiciel Buscher. Ces 18 centres ont également une activité (nombre de pompes/an/centre) plus importante que les 10 autres.

Figure 47 : Utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription



.

F) Le remplissage :

Les différents lieux où sont réalisés les remplissages sont précisés dans la Figure 48. Les professionnels qui réalisent les remplissages et la programmation des pompes sont présentés dans les Figures 49 et 50.

Figure 48 : Lieux de remplissage (n = 28)

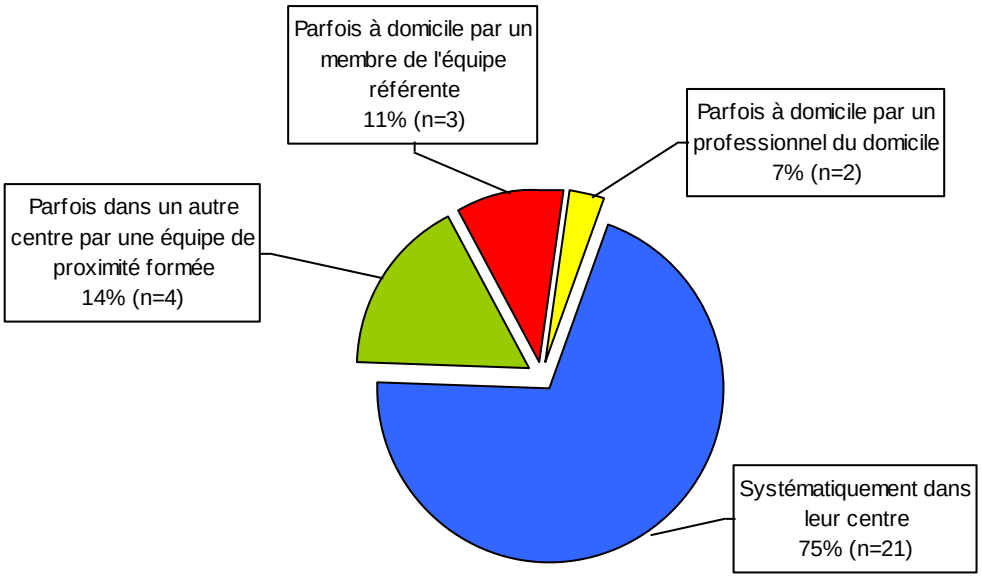


Figure 49 : Professionnels qui effectuent le remplissage de la pompe

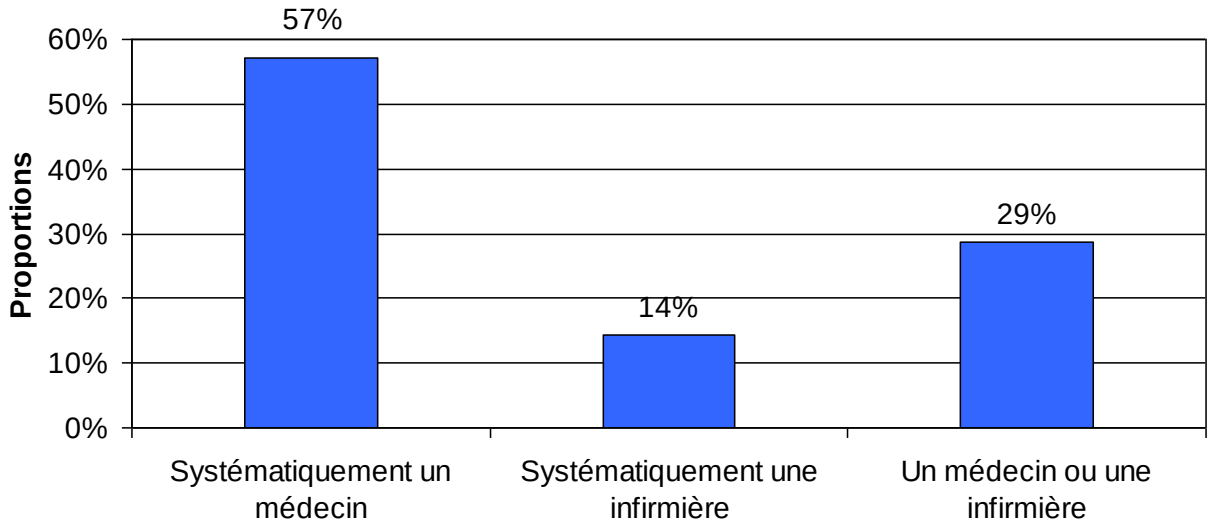
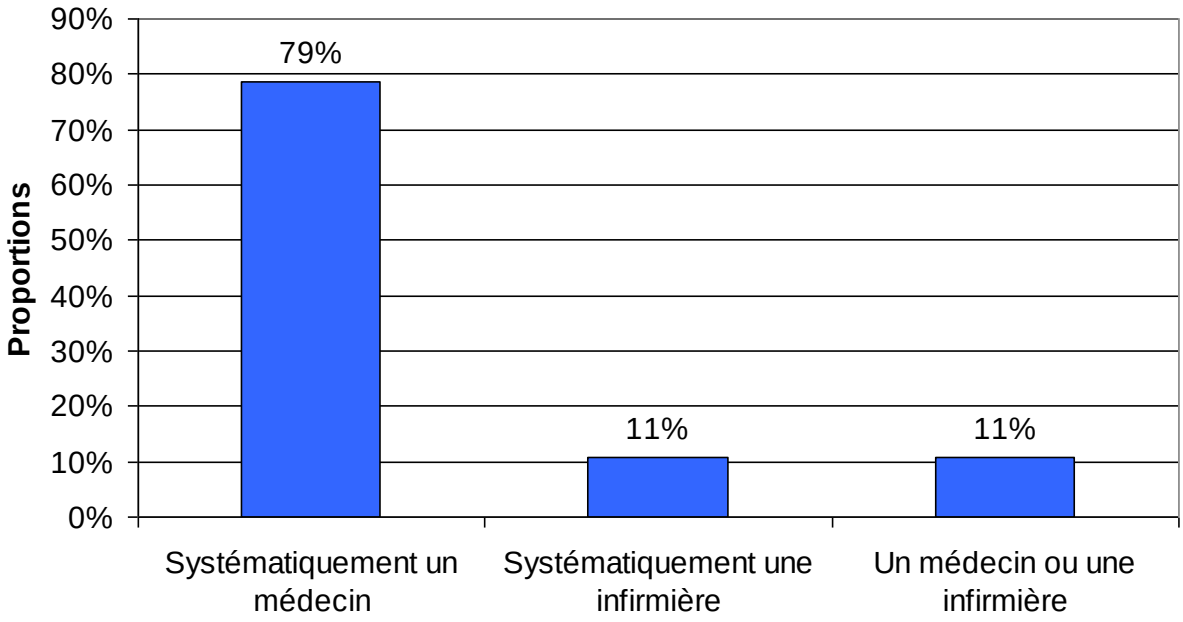


Figure 50 : Professionnels qui programment la pompe



G) Le suivi :

La possibilité pour le patient de s'auto-administrer des bolus à partir de sa pompe implantée est activée dans 71 % des centres (n = 20).

Une permanence téléphonique 24h/24 dédiée aux patients sous analgésie intrathécale existe dans 86 % des centres (n = 24). La moyenne de leur activité est de 13,3 pompes mises en place/an/centre, contre 7,5 pompes/an/centre pour les centres n'ayant pas de permanence téléphonique.

L'évaluation de la satisfaction des praticiens interrogés quant à l'amélioration de la qualité de vie des patients est précisée dans le tableau 9.

	Moyenne	Médiane	Minimale	Maximale
EVA amélioration qualité de vie des patients (sur 10)	7,1	8	3	9

Tableau 9 : Evaluation de la satisfaction des équipes de l'amélioration de la qualité de vie des patients

H) Les perspectives d'amélioration des équipes interrogées :

Ces perspectives d'amélioration, formulées à partir de l'analyse de l'expérience du CHD-Vendée, ont été regroupées en 3 groupes thématiques : les conditions de la mise en place de la technique chez un patient, la préparation des solutions de remplissage et les conditions de suivi (Figures 51, 52, 53).

Chaque proposition correspondait à une perspective d'amélioration en moyenne de 72 % des centres (au minimum 61 % et au maximum 86% des centres).

Figure 51 : Conditions de la mise en place de la technique chez un patient (n =28)

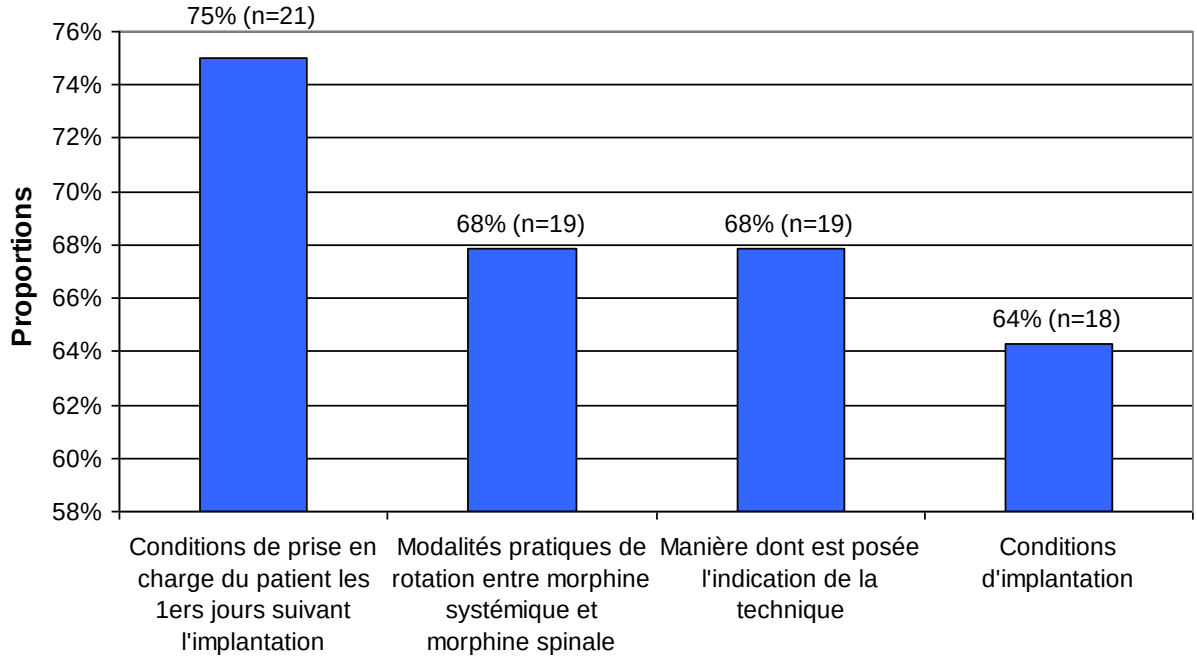


Figure 52 : Préparation des solutions de remplissage
(n = 28)

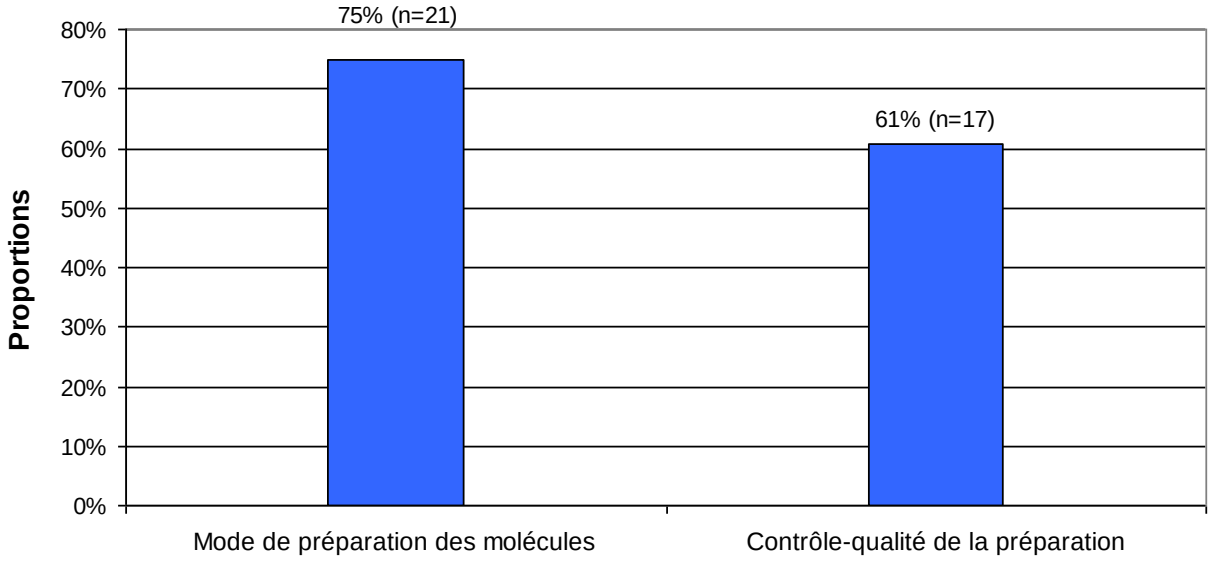
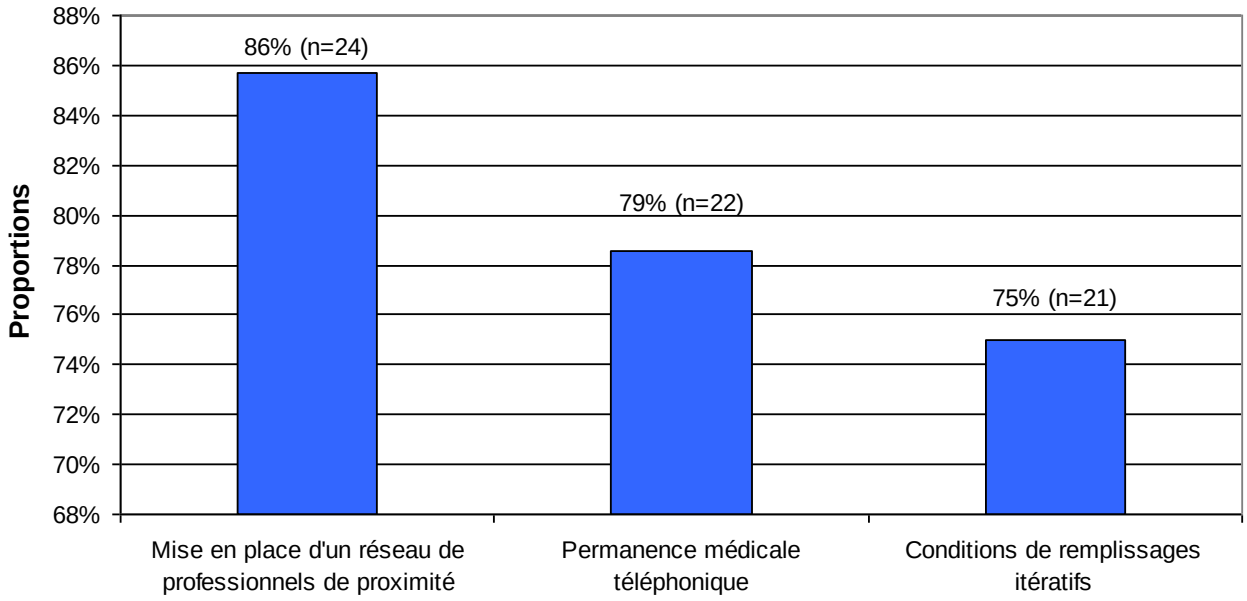
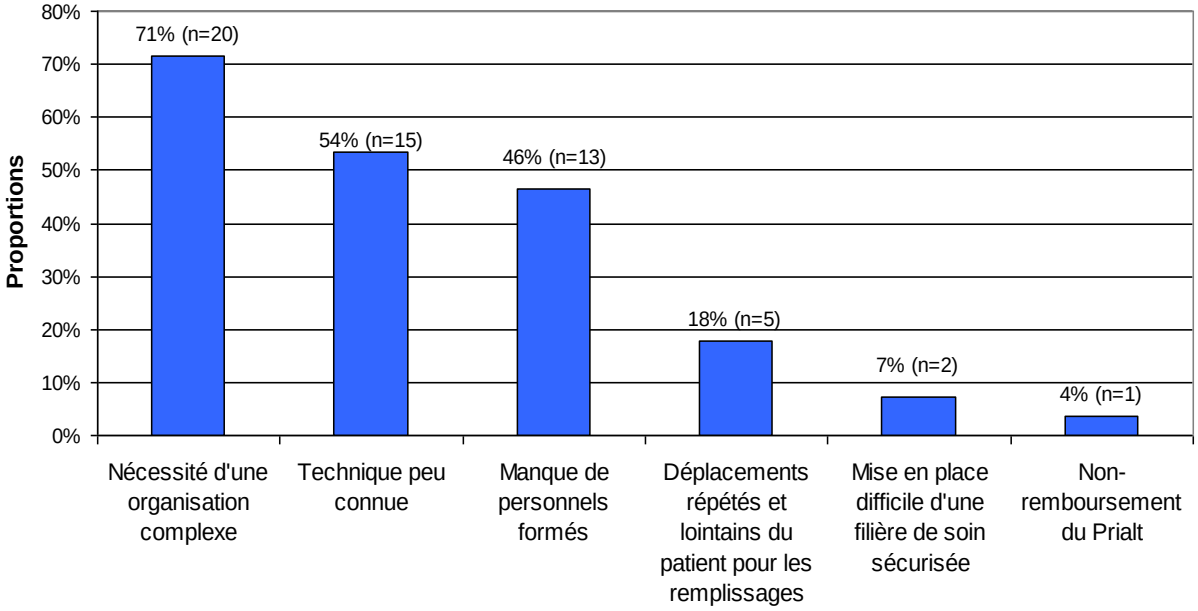


Figure 53 : Conditions de suivi (n = 28)



I) Les principaux freins au développement de cette technique :

Figure 54 : Freins au développement de l'analgésie intrathécale avec pompes implantées (n = 28)



Par ailleurs, 1 centre a mis en avant le coût de la technique comme pouvant limiter son développement. Un autre centre proposait comme autre limite le risque de la mise en place d'une règlementation inadaptée car trop contraignante.

Parmi les 5 centres estimant que des déplacements répétés et lointains du patient pour les remplissages étaient un frein au développement de cette technique, 4 (80%) ont identifié comme perspectives d'amélioration la mise en place d'un réseau de proximité.

DISCUSSION

Discussion :

L'exploitation des résultats des questionnaires a mis en exergue une variabilité notable entre les centres sur le plan de l'importance de l'activité : sur les 28 centres ayant répondu, 3 centres totalisent 54 % des pompes (internes ou externes) mises en place en 2012. De même, 90 % de l'activité annuelle est concentrée sur la moitié des centres.

Cette variabilité de l'importance de l'activité entre les différents centres existe également entre les types de centres : les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et les cliniques privées implantent chaque année plus de 60 % des pompes.

Par ailleurs, il semblerait que les centres ayant une activité plus importante aient une pratique de la technique plus maîtrisée. En effet, l'absence de limite métamérique maximale pour l'implantation du cathéter et de pré-test intrathécal est plus fréquente dans ces centres.

De même, ces centres plus importants semblent pouvoir bénéficier plus fréquemment d'une aide matérielle plus sophistiquée : implantation sous scopie, opacification per-opératoire du cathéter, préparation des solutions de remplissage à la pharmacie centrale avec équipements spécifiques (hottes à flux laminaire, isolateurs), une prise en charge du patient en Unité de Soins Continus les premiers jours suivant l'implantation.

Tous ces éléments laissent penser que les centres qui ont développé leur activité, qui sont plus expérimentés, ont pu acquérir un matériel plus sophistiqué. Cependant, ce lien entre l'importance de l'activité et l'expérience du centre ne reste qu'une hypothèse car nous n'avions pas en notre possession l'ancienneté de la pratique dans un centre donné. Mais si ce lien venait à être vérifié, il pourrait expliquer des débuts balbutiants dans certains centres. Ce fut le cas au CHD-Vendée qui, rebondissant sur les différents échecs ou réussites, a pu consolider l'organisation nécessaire au bon fonctionnement de cette technique.

En effet, la nécessité d'une organisation complexe est l'élément rapporté par le plus de centres (71 %) comme étant le principal frein au développement de cette technique. L'analyse de l'expérience du CHD-Vendée a bien mis en évidence la difficulté à échafauder cette organisation complexe qui s'est heurtée à de multiples difficultés.

L'exigence organisationnelle est d'abord humaine, avec la nécessité de multiples intervenants, de professions et spécialités différents, mais devant se coordonner au moyen de procédures, à des temps différents de la prise en charge du patient.

L'organisation doit être aussi matérielle et s'adapter aux différents lieux où la prise en charge de la personne malade va devoir se décliner ; de l'implantation à la fin de la vie de la personne malade en cas de maladie incurable et évolutive. Ainsi, par exemple, l'avantage que peut présenter une pompe implantée en termes d'autonomie et d'encombrement peut devenir un handicap sérieux quand l'état de santé du patient ne lui permet plus de bénéficier du remplissage de sa pompe au centre qui le suit.

Ainsi l'organisation des procédures habituelles et des événements intercurrents à anticiper s'enrichit de l'expérience du centre-même mais gagnerait sans doute à pouvoir bénéficier de celle d'autres centres.

C'est peut-être une des raisons pouvant expliquer le taux de retour important de notre questionnaire (de plus de 80 %) qui peut conforter sur l'intérêt qu'a pu susciter cette étude auprès des centres interrogés. Certes, seuls 32 % des questionnaires sont revenus complets. Mais dans les autres questionnaires, le nombre de réponse non complétée est relativement faible par rapport au nombre total de questions (1 à 5 réponses au maximum n'étaient pas remplies sur 106 items).

Ce taux de réponse de 80 % est d'autant plus intéressant que le questionnaire était long (6 pages) et demandait au médecin le remplissant de rechercher certaines données dans les archives de son service. Ce travail, accepté par un grand nombre de personnes sollicitées, rejoignait-il leur besoin, celui de pouvoir bénéficier de l'expérience des autres ? Jusqu'à présent, les recommandations anglo-saxonnes et françaises (20, 36-40, 62) avaient surtout insisté sur des considérations relatives aux indications/contre-indications, aux molécules à utiliser et à leurs doses et leurs effets secondaires, et le choix de la technique. Mais on retrouve peu d'éléments permettant d'optimiser des procédures ad hoc, en tout cas au moment de la réalisation de l'enquête. Après l'envoi du questionnaire, est paru un article des Dr Dupoiron et Baylot dans la revue Douleur et analgésie en juillet 2013 (65). Cet article, alliant des données de la littérature à des éléments pratiques permettra sans doute d'apporter une aide précieuse à certains centres.

Un autre élément qui nous paraît notable est la proportion de centres (79 %) ayant déclaré toujours utiliser la localisation tumorale comme un élément intervenant dans la pose de l'indication d'une analgésie intrathécale. En effet, ce n'est pas un élément qui était particulièrement rapporté dans les recommandations internationales jusque-là. C'est néanmoins un élément qui a son importance pour les praticiens interrogés. En effet, la localisation tumorale peut effectivement être une contre-indication à la pose d'un cathéter péridural ou intrathécal (35,37). De plus, le métamère douloureux peut être au-delà de la limite métamérique maximale que s'est fixée habituellement l'équipe en charge de l'implantation. Cette limite est très variable en fonction des équipes. Dans notre étude, 10 des 28 centres (36%) ne se fixaient pas de limite. Dans 28 % des centres qui se fixent une limite métamérique, T4 est la plus fréquemment citée. Cette limite de T4 correspond-elle à l'innervation viscérale sous-diaphragmatique, ou à celle du cœur (qui s'étend de C7 à T5), tout particulièrement si un anesthésique local ou de la clonidine sont utilisés (44) ? Enfin, certaines localisations tumorales sont plus sujettes que d'autres à entraîner des douleurs dont l'intensité et le risque d'évolution vers un caractère réfractaire est également plus important.

Se pose la problématique de l'indication d'une analgésie intrathécale au meilleur moment pour la personne malade : pas trop tôt pour ne pas risquer d'implanter une pompe (onéreuse) à quelqu'un qui aurait pu s'en passer, ni trop tard afin de ne pas déclencher l'implantation en « catastrophe » du fait de la dégradation de l'état de santé du malade. Notre étude est plutôt en faveur d'un retard de l'envoi des malades pouvant bénéficier de cette technique à une équipe compétente, en particulier du fait d'une méconnaissance de la technique par les médecins référents des patients. C'est un élément important car les médecins les plus amenés à prendre en charge la douleur des malades du cancer sont tout d'abord les oncologues, puis les médecins généralistes (7). Une information de ces médecins permettrait sans doute d'optimiser le recrutement et les modalités de mise en œuvre de l'analgésie intrathécale dans la douleur du cancer.

Conclusion :

Notre étude a mis en évidence comme étant la principale différence de pratique des centres, la forte variation quantitative de leur activité d'implantation de pompes intrathécales. Il existe peu de centres avec une forte activité et beaucoup de centres avec une bien moindre activité. A cette disparité est directement associée une variation notable des moyens humains et matériels alloués à cette technique.

Par conséquent, pour les « jeunes » centres ayant une activité encore « précaire » dans ce domaine, une règlementation trop drastique risquerait d'empêcher le développement de l'analgésie périmédullaire (voire qu'elle périclite). Néanmoins, la diffusion de procédures rigoureuses permettrait un essor de cette technique dans des conditions optimales pour le patient et pour les équipes.

Depuis le début de ce travail, les acteurs du CHD concernés par cette technique (anesthésistes, algologues, médecin de soins palliatifs, pharmaciens, infirmiers douleur et Infirmiers anesthésistes) ont produit un travail d'écriture de cartographie des procédures. Ils sont accompagnés par le service qualité du CHD pour l'écriture de la cartographie des procédures.

Cette expérience d'écriture des procédures nous semble bonne à développer dans chaque centre développant la technique d'analgésie. Elle est garante de la meilleure qualité de la prise en charge. Elle s'enrichit à la fois de l'expérience des acteurs locaux, des moyens propres à l'établissement, des échanges élaborés avec les structures ayant de l'expérience dans le domaine. L'apport des ingénieurs qualité est par ailleurs la meilleure garantie pour que les points critiques soient anticipés au mieux.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. ©La situation du cancer en France en 2012. Collection Etat des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCA, Boulogne-Billancourt, décembre 2012.
2. Mattei JF, Haigneré C. Mission interministérielle de lutte contre le cancer. Plan cancer. 2003-2007.
3. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère de la santé et des sports. Plan Cancer. 2009-2013.
4. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère délégué à la santé. Le programme de lutte contre la douleur. 2002-2005.
5. Ministère de la santé et des solidarités. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur. 2006-2010.
6. ©Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer - INCa - mars 2012
7. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence , treatment, and patient attitudes? Annals of Oncology. 2009; 20: 1420-1433.
8. Nuland SB. Physician-assisted suicide and euthanasia in practice. N Engl J Med. 2000; 342: 583–4.
9. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. BMJ. 1995; 310 : 1034-7.
10. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early Palliative Carefor Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2010; 363: 733-42.
11. Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs. (page consultée le 10 septembre 2013). Définition des soins palliatifs, [en ligne]. Http://www.sfap.org/content/en-savoir-plus-sur-les-soins-palliatifs
12. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines : A longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain. 2001; 93: 247–57.
13. Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S and al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain : a multidisciplinary consensus of best clinical practices. J Support Oncol. 2005 Nov-Dec ; 3 (6) : 399-408.
14. Smith TJ, Staats PS, Deer T 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 : 4040-4049.

15. Miguel R. International treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? Cancer control. 2000; 7: 149-56.
16. Brasseur L, Djian MC. Douleurs : thérapeutiques invasives. Arnette. 2010 : 23-216
17. 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 juin: 1-163.
18. Rauck R, Cherry D, Boyer M. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. J Pain. 2003; 4: 441-7.
19. Paice J, Penn R, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain : a retrospective, multicenter study. J Pain Symptom Manage. 1996; 11: 71-80.
20. Beloeil H, Viel E, Navez M-L, Fletcher D, Peronnet D. Recommandations formalisées d'experts SFAR-SFETD. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. Douleur Analg. 2013 june; 26(2): 110-120.
21. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. Pain medicine. 2004 ; 5(3) : 239-247.
22. Dupoiron D, Lefebvre-kuntz D, Brenet O et al. Douleur chronique cancéreuse et analgésie intrathécale : expérience de trois centres de lutte contre le cancer. Elsevier Masson SAS. 2011 ; 12 : 140-6.
23. Pellat JM, Hodaj Hasan, Guez M et al. Analgésie spinale dans le traitement de la douleur cancéreuse : à propos d'un cas. Médecine palliative. 2007 : 230-7.
24. Gauthier-Lafaye P, Muller A, Gaertner E. Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur. 4e édition. Masson : 259-285.
25. http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/moelle/texte/gcadremoelle07.html (consulté le 18 septembre 2013)
26. Dadoune JP. Histologie. 2Ème ed. Paris : Medecine-Sciences Flammarion ; 2000 : 279-282.
27. Dadoune JP. Histologie. 2Ème ed. Paris : Medecine-Sciences Flammarion ; 2000 : 282.
28. Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. Pain Medicine. 2004 : 441-7.
29. Friese S, Hamhaber U, Erb M *et al*. The influence of pulse and respiration on spinal cerebrospinal fluid pulsation. Invest Radiol. 2004; 39: 120-130.
30. Greitz D, Franck A, Nordell B. On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. Acta Radiol. 1993; 34: 321-8.
31. Henry-Feugeas MC, Idy-Peretti I, Blanchet B, Hassine D, Zannoli G, Schouman-Claeys E. Temporal and spatial assessment of normal cerebrospinal fluid dynamics with MR imaging. Magn Reson Imaging. 1993; 11: 1107–1118.
32. Bernards CM. Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacaine during Slow Intrathecal Infusion
33. Le Bars D, Willer JC. Physiologie de la douleur. EMC Anesthésie réanimation. 2004 ; 1 : 227-266.

34. Gauthier-Lafaye P, Muller A, Gaertner E. Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur. 4e édition. Masson : 500-503.

35. Gauthier-Lafaye P, Muller A, Gaertner E. Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur. 4e édition. Masson : 579-607.

36. Deer TR, Smith HS, Burton AW et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. Pain Physician. 2011 May-Jun;14(3):E283-312.

37. Hassenbusch SM, Portenoy RK, Michael Cousins M et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: An Update on the Management of Pain by Intraspinal Drug Delivery—Report of an Expert Panel. ournal of Pain and Symptom Management. 2004 Jun; 27(6): 540-563.

38. Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. J Support Oncol. 2005 Nov-Dec;3(6):399-408.

39. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal(intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel.Neuromodulation. 2007 Oct;10(4):300-28.

40. Clayton S, Eldridge PR, Hargreaves P et Al. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults ; recommendations for best clinical practice. British pain society. 2008.

41. Deer TR, Prager J, Levy R et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: Recommendations for the Management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. Neuromodulation. 2012; 15: 436–466.

42. Smith TJ, Coyne PJ. How to use Implantable Intrathecal Drug Delivery Systems for Refractory Cancer Pain. Supportive Oncology. 2003 May; 1(1) : 73-76.

43. Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. Best practice & Research Clinical Anesthesiology. 2002 ; 16(4) : 489-505.

44. Gauthier-Lafaye P, Muller A, Gaertner E. Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur. 4e édition. Masson : 323-356.

45. Flack SH, Anderson CM, Bernards C. Morphine distribution in the spinal cord after chronic infusion in pigs. Anesthesia and analgesia. 2011 Feb; 112(2): 460-464.

46. D'Athis F. Anesthésie locorégionale : Masson ; 1995 : 84-111.

47. Flack SH, Bernards CM. Cerebrospinal fluid and spinal cord distirbution of hyperbaric bupivacaine and baclofen during slow intrathecal infusion. Anesthesiology. 2010; 112(1): 165-73.

48. Hejtmanek MR, Harvey TD, Bernards CM. Measured density and calculated baricity of custom-compounded drugs for chronic intrathecal infusion. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2011 Jan; 36(1): 7-11.

49. Bernards CM. Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacaine during Slow Intrathecal Infusion in Pigs. Anesthesiology. 2006; 105: 169-78.

50. Ummenhofer W, Arends R, Shen D, Bernards C. Comparative spinal distribution and clearance kinethics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil. Anesthesiology. 2000; 92: 739-53.

51. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. Anesth Analg. 2005; 101: S30-S43.

52. Ghafoor VL, Epshteyn M, Carlson GH, Terhaar DM, Charry O, Phelps PK. Intrathecal drug therapy for long-term pain management. Am J Health-Syst Pharm. 2007; 67: 2447-2461.

53. Bromage PR, Joyal A, Blinney J. Local anaesthetic drugs : penetration from the spinal extradural space into the neuroaxis. Science. 1963; 140: 392-3.

54. Mercadante S. Problems of long-term of spinal opioid treatment in advanced cancer patients. Pain. 1999; 79: 1-13.

55. Reig E, Abejon D. Continuous morphine infusion: a retrospective study of efficacy, safety, and demographic variables. Neuromodulation. 2009; 12: 122–129.

56. Atli A, Theodore BR, Turk DC, Loeser JD. Intrathecal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a retrospective cohort study with 3-years follow-up. Pain Med. 2010; 11: 1010–1016.

57. Kumar K, Kelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology : long-term benefits and efficacy. Surg Neurol. 2001; 55: 79-86.

58. Thimineur MA, Kravitz K, Vodapally MS. Intrathecal opioid treatment for chronic non-malignant pain : a 3-years prospective study. Pain. 2004; 109: 242-249.

59. Smith HS, Deer RT, Staats PS, Singh V, Sehgal N, Cordner H. Intrathecal drug delivery. Pain physician. 2008; Opioid Special Issue ; 11: S89- S109.

60. Loper KA et al. Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. Anesthesia and analgesia. 1992; 70: 72-75.

61. Glass S et al. Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. Anaesthe sia and anlgesia. 1992; 74: 345-351.

62. Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal SJ , Patel V. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. Pain Physician. 2011; 14: 219-248.

63. Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS 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 treatment (CMM). Ann Oncol. 2005 May; 16(5): 825-33.

64. Van Dongen RT, Crul BJ, Van Egmond J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. Clin J Pain. 1999 Sep; 15(3): 166-72.

65. Dupoiron D, Baylot D. Apports des blocs périmédullaires et cathétérismes périmédullaires : données de la littérature et conduites pratiques. Douleur analg. 2013; 26: 158-169.

66. Gauthier-Lafaye P, Muller A, Gaertner E. Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur. 4e édition. Masson : 600-620.

67. Siddall PJ, Molloy AR, Walker S and al. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. Anaesthesia Analgesia. 2000 Dec; 91(6): 1493-8.

68. Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsman S et al. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain : a phase I/II study. Pain Med. 2002 ; 3: 85-91.

69. Santiveri X, Arxer A, Plaja I and al. Anaesthetic and postoperative analgesic effects of spinal clonidine as an additive to prilocaine in the transurethral resection of urinary bladder tumours. Eur J Anaesthesiol. 2002 Aug; 19(8): 589-93

70. Calvino B. Un nouvel antalgique par voie intrathécale, le ziconotide : aspects pharmacologiques. Douleurs. 2009; 10 hors-série 1: 9-11.

71. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS : a randomized controlled trial. Jama. 2004; 291: 63-70.

72. Wallace MS. Ziconotide : a new nonopioid intrathecal analgesic for the treatment of chronic pain. Expert Rev Neurother. 2006; 6: 1423-8.

73. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis. Prialt. 2008 May 14: 1-10.

74. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. J Pain Symptom Manage. 2006; 31: 393-406.

75. Schmidtko A, Lotsch J, Freynhagen R, Geisslinger G. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet* 2010; 375: 1569-1577.

76. Dupoiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D et al. Ziconotide Adverse Events in Patients with Cancer Pain: A Multicenter Observational Study of a Slow Titration, Multidrug Protocol. Pain Physician 2012; 15: 395-403.

77. Wallace MS, Rauck RL, Deer T. Ziconotide combination intrathecal therapy : rationale and evidence. Clin J Pain. 2010 sept 26; 7: 635-644.

78. Deer TR, Prager J, Levy R et al. Polyanalgesic Consensus Conference-2012 : Recommandations on Trialing for intrathecal drug delivery : report of an Interdisciplinary Expert Panel. Neuromodulation.2012; 15: 420-435.

79. Deer TR. A prospective analysis of intrathecal granuloma in chronic pain patients : a review of the literature and report of a surveillance study. Pain physician. 2004; 7: 225-228.

80. Atli A, Theodore BR, Turk DC, Loeser JD. Intrathecal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a retrospective cohort study with 3-years follow-up. Pain Med. 2010; 11: 1010–1016.

81. Eledjam JJ, Bruelle P, Cuvillon P. Contre-indications à l'anesthésie rachidienne chez l'adulte. Paris:Elsevier;1998; 217-234.

82. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. 2006: 1-56.

83. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Conférence d'experts texte court : agents anti-plaquettaires et période péri-opératoire. 2001: 1-16.

84. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation de médicaments non approuvés avec la pompe implantable Synchromed®. ANSM. 2012 Nov 20 : 1-4.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocoles du CHD-Vendée pour la prise en charge d'un patient relevant d'une technique d'analgésie intrathécale

centre hospitalier départemental
La Roche-sur-Yon
Luçon
Montaigu

ANNEXE 1

L'ANALGESIE PERIMEDULLAIRE

Procédures dans le cadre des douleurs néoplasiques en soins palliatifs

TABLES DES MATIERES

I. PROCEDURES GENERALES ……P.2

1. Evaluation médicale initiale ……..P.3
2. Sollicitation auprès des anesthésistes ……P.3
3. Préparation de la mise en place de l'analgésie périmédullaire ……..P.3
4. Mise en place du cathéter et de la pompe ……P.4
5. Transfert du patient vers service d'accueil des premières 24 heures……..P.4
6. Prise en charge dans le service d'accueil des premières 24 heures ……P.5
7. Transfert du patient vers service d'accueil……..P.5
8. Prise en charge dans le service d'accueil ……P.6

II. **PROCEDURES SPECIFIQUES** ……P.7

1. Organisation des changements de gripper ……..……..P.8
   - Changement en conditions prévisibles ……P.8
   - Changement en contexte inopiné……...P.9
2. Changement des poches de soluté ……..P.10

III. **VALORISATION T2A** ……..…..P.11

IV. ANNEXES……...……..P.13

1. Document pour sollicitation d'une analgésie périmédullaire ……...…..P.14
2. Inventaire valise « matériel pompe PCA » ……P.15
3. Inventaire boîte bleue « changement de gripper » ……...……P.16
4. Protocole de changement de gripper ……..P.17
5. Prescription sur Génois ……...P.18

I. PROCEDURES GENERALES

1. Evaluation médicale initiale

- Un médecin de l'équipe « douleur en oncologie et soins palliatifs » évalue la situation clinique, le traitement en cours et valide ou non, en lien avec l'anesthésiste, l'indication de cathéter périmédullaire. Si les délais sont compatibles avec la situation, le dossier est présenté par un médecin de l'EMSP en staff CHD douleurs rebelles ou en RCP avec Angers.

2. Sollicitation auprès des anesthésistes

- Le médecin de l'EMSP adresse la demande aux 3 anesthésistes concernés, par mail, en complétant un dossier-type (annexe1), avec demande de confirmation de réception.
- Un anesthésiste confirme et donne un délai envisageable avant la mise en place.

3. Préparation de la mise en place de l'analgésie périmédullaire

- L'anesthésiste
  - prépare un dossier (papier) patient, qui est mis dans un classeur jaune:
    - soit un dossier « analgésie intrathécale »
    - soit un dossier « analgésie péridurale »

    (La version électronique est disponible sur « Commchd / anesthésie)
  - s'assure de la disponibilité d'une pompe
  - prévoit un lieu d'hospitalisation pour surveillance adaptée des 48 premières heures

- Le médecin du service :
  - Fait réaliser une recherche d'hypertension intracrânienne (scanner ou fond d'œil).
  - Prévoit dès que possible l'arrêt des éventuels traitements par corticoïdes et anti-agrégant plaquettaire.
  - Prévoit un ajustement du traitement de fond opiacé, avec un relais L.P. → L.I. qui devra être effectif au minimum le matin de la mise en place du cathéter.
  - Prévoit l'arrêt du traitement opiacé de fond dès la mise en place de l'analgésie périmédullaire.

4. Mise en place du cathéter et de la pompe

- L'anesthésiste
  - réalise la pose du cathéter au bloc
  - complète, dans le classeur jaune, les rubriques suivantes :
    - « Mise en place du cathéter »
    - « Information concernant le patient et le matériel »
    - « Prescriptions médicales » (doses/24 heures, débit de base, bolus)
    - « surveillance des 24 premières heures »

5. Transfert du patient vers service d'accueil des premières 24 heures

- L'IADE supervise le transfert du patient avec les éléments suivants :
  - Classeur jaune (dossier patient)
  - Dossier « L'analgésie périmédullaire - Procédures dans le cadre des douleurs néoplasiques en soins palliatifs »
  - Valise-matériel – pompe PCA **(cf. annexe 2)**
  - 2 Gripper identiques à celui qui a été posé (dans la valise-matériel)

6. Prise en charge dans le service d'accueil des premières 24 heures

- L'équipe soignante **:**
  - Réalise et trace la surveillance dans le classeur jaune « information et suivi »
  - Organise le transfert vers le service de relais

7. Transfert du patient vers service d'accueil

- L'IDE supervise le transfert du patient avec les éléments suivants :
  - Classeur jaune (dossier patient)
  - Dossier « L'analgésie périmédullaire - Procédures dans le cadre des douleurs néoplasiques en soins palliatifs »»
  - Valise « matériel – pompe PCA » **(cf. annexe 2)**
  - 2 Gripper identiques à celui qui a été posé (à mettre dans la valise-matériel)

- Le médecin de l'EMSP fait une présentation au(x) médecin(s) du service :
  - de la situation du patient
  - du classeur jaune (dossier patient)
  - du dossier « L'analgésie périmédullaire - Procédures dans le cadre des douleurs néoplasiques en soins palliatifs »
  - de la valise « matériel – pompe PCA »

- L' IADE :
  - apporte dans le service la boîte bleue « changement de gripper » et y place les deux Gripper
  - fait une présentation aux infirmières du service:
    - de la situation du patient,
    - du classeur jaune (dossier patient)
    - de la valise « matériel – pompe PCA »
    - de la boîte bleue « changement de gripper »
    - inscrit dans le classeur jaune, en lien avec l'IDE du service, les données en page 2 qui concernent le lieu de rangement :
      - de la valise « matériel-pompe PCA »
      - de la boîte bleue « changement de gripper »

- Une IDE du service :
  - range dans le service :

- la valise-matériel – pompe PCA
- la boîte bleue « changement de gripper »

8. Prise en charge dans le service d'accueil

- Les infirmières du service réalisent la surveillance quotidienne et tracent les éléments de surveillance dans le classeur jaune tous les matins.

- L'EMSP
  - assure un suivi du patient en partenariat avec le service d'accueil.
  - Fait, si nécessaire, le lien avec le médecin du service, la pharmacie, l'anesthésiste et l'IADE pour les procédures de changement de gripper et de changement de poche de soluté.

- Les médecins de l'EMSP peuvent être amenés à proposer :
  - des modifications de débit.
  - des modifications de doses de certaines médications (qui nécessiteront alors un changement de poche)

- Le médecin d'astreinte du service est le premier interlocuteur des infirmières du service en cas de problème la nuit ou le week-end

II. PROCEDURES SPECIFIQUES

1. Organisation du changement de gripper

I. CHANGEMENT **PREVISIBLE** DE GRIPPER (toutes les 3 semaines environ)

Dans les jours qui précèdent le changement :

- ❑ L'IADE convient avec le service d'une date et d'un horaire (correspondant autant que possible à ceux du changement de poche de soluté).

- ❑ L'infirmière du service :

  - Note la date et l'horaire dans le dossier de patient.
  - Vérifie le contenu de la boite bleue « *changement de gripper* »
  - Programme pour le matin de l'intervention :
    - un nettoyage minutieux de la chambre
    - une toilette simple du patient
    - un changement de draps du lit

Le jour du changement

- ❑ l'infirmière du service met dans la chambre du patient :
  - La valise *« matériel – pompe PCA* »
  - La boîte bleue « *changement de gripper* » **(annexe 3)**

- ❑ L'IADE et le médecin anesthésiste interviennent dans le service :
  - Le changement de gripper est réalisé en présence de l'infirmière du service selon le protocole (**annexe 4**).
  - L'infirmière « référente pharmacie » du service
    - commande le matériel destiné à la boîte bleue « *changement de gripper* ».
    - se charge de reconstituer le contenu
    - Adresse la liste cochée des éléments présents dans la boite à l'IADE

II. CHANGEMENT DE GRIPPER DANS UN **CONTEXTE INOPINE**

En semaine, le jour

- le service contacte les IADE pour envisager une éventuelle possibilité d'intervention de celles –ci dans le service. Si pas possible, l'EMSP est contactée pour éventuelle aide.
- Le changement de gripper est réalisé en se référant au protocole (annexe 3) après :
  - Changement de drap
  - Toilette simple du patient
  - récupération de la boîte bleue « *changement de gripper* ».

Le week-end ou la nuit

- L'infirmière du service contacte le médecin d'astreinte et sollicite éventuellement son aide pour le changement de gripper
- Le changement de gripper est réalisé en se référant au protocole (annexe 3) après :
  - Changement de drap
  - Toilette simple du patient
  - récupération de la boîte bleue « *changement de gripper* ».

(Possibilité d'appeler 1 IADE ?)

2. Changement des poches de soluté

I. CATHETERS **INTRATHECAUX**

- L'EMSP fait le lien avec l'anesthésie (médecin ou IADE ?) pour convenir d'une date et d'un horaire (correspondant autant que possible à ceux du changement de gripper)

Dans les 48 heures qui précèdent

- Le médecin de l'EMSP :
  - Réalise la prescription des médications sur Génois (**annexe 5**), accompagnée d'un message à destination des pharmaciens (relatif à la réception des produits)
  - Remplit la fiche de prescription via le logiciel du Centre Paul Papin
  - Adresse à l'anesthésiste la fiche de prescription sous format Pdf

- Le cadre du bloc opératoire (ou l'IADE) :
  - Récupère une poche vide auprès de la Pharmacotechnie
  - Récupère les produits à la pharmacie
  - Récupère la feuille rose (vierge) de prescription de stupéfiants
  - Procède au stockage sécurisé des produits jusqu'à la réalisation de la préparation.

Le jour de changement de poche

- Le médecin anesthésiste et/ou l'IADE :
  - Procède au remplissage de la poche au bloc opératoire
  - Conserve les ampoules de stupéfiants vides
  - Intervie(ne)nt dans le service
    - Procède(nt) à la mise en place du soluté
    - Laissent au cadre du service les ampoules de stupéfiant vides et la feuille rose (en y inscrivant le détail des ampoules d'opiacés utilisés, en conformité avec la prescription faite sur génois)
- Le cadre du service
  - Fait signer la feuille rose de stupéfiants par le médecin du service et la conserve pour la dotation

III. VALORISATION T2A

- **Diagnostic principal** : Ajustement et entretien d'une prothèse interne du système nerveux central : Z 45.84

- **Diagnostic relié** : douleur chronique irréductible : R52.1

- **Diagnostic associé** : Le cancer et ses métastases, et en sus les autres pathologies et complications

- **Actes** :

  - Pose d'un cathéter intrathécal avec pose d'un système diffuseur ou d'une pompe implantable sous-cutanée : AFLA003

  - Pose d'un cathéter péridural, avec pose d'un système diffuseur ou d'une pompe implantable sous-cutanée : AFLB008

Si hébergement en USC, *il n'est pas certain que les suppléments journaliers soient perçus. La condition est un IGS 2 sans l'age supérieur à 15, or il s'agit de chirurgie programmée (0 points), Cancer métastatique (9 points) et il reste donc 6 points à trouver.*

La valorisation : GHM 01C051 Interventions sur le rachis et la moelle pour des affections neurologiques, niveau 1 (5 127€) (Borne haute 16 j), et suivant des diagnostics associés potentiellement de tarif plus élevés. Le tarif est pour un séjour de 3 nuits MCO.

Les consommables (chambre ou KT) sont à la charge de l'établissement.

ANNEXE 1

centre hospitalier départemental
La Roche-sur-Yon
Luçon
Montaigu

SOLLICITATION D'UNE ANALGESIE PERIMEDULLAIRE DANS LE CADRE D'UNE DOULEUR CANCEREUSE REBELLE

NOM : **PRENOM :** **Date de naissance :**
Adresse : **Téléphone :**

DONNEES CONCERNANT LA MALADIE NEOPLASIQUE :

- Localisation primitive et secondaires :

- Perspectives thérapeutiques carcinologiques :

- Espérance de vie estimée : ☐ supérieure à 3 mois ☐ inférieure à 3 mois

- Données / rachis :

SYNDROME ALGIQUE :

- Description clinique :

- Douleurs des 48 dernières heures : EVA moyenne /10 EVA maximale /10

TRAITEMENT :

- Consommation totale de morphine / 24 h (équivalent morphine orale) : /24 h

LIEU ACTUEL OÙ SE TROUVE LE PATIENT :

COORDONNEES DU MEDECIN DEMANDEUR

Dest. : différents mails des médecins concernées

ANNEXE 2

LISTE DU CONTENU DE LA VALISE

MATERIEL – POMPE PCA

- ❑ **Clé de la pompe**
- ❑ **Livret d'utilisation de la pompe**
- ❑ **2 piles de rechange**
- ❑ **1 tubulure et 1 filtre**

+

- ❑ **2 Gripper adaptés au patient** (dans la valise jusqu'à l'arrivée du patient dans le service, mais placés ensuite dans la boîte bleue « changement de gripper »)

ANNEXE 3

Liste matériel
de la boîte bleue
« changement de gripper »

- **2 Gripper adaptés au patient**
- **…….**
- **……..**

ANNEXE 4

PRECRIPTION SUR GENOIS DANS LE CADRE DE L'ANALGESIE PERIMEDULLAIRE POUR DOULEUR CANCEREUSE

- Concernant le « mode d'administration » des produits : Ne pas prescrire en mode « perfusion » (car pas de possibilité de choisir une voie périmédullaire), mais en mode « injection »

- Dans « modalités », ajouter la phrase : « *traitement à passer par le cathéter intrathécal sur pompe PCEA. Durée prévue à priori : …… jours* »

- Prescrire le nombre d'ampoules (total de ce qui est prévu dans la poche)

- Concernant « l'instant de prise », cocher : « tout de suite »

- Adresser un message au pharmacien (via le sigle « boîte à lettre ») pour rappeler que les produits ne sont pas à adresser dans le service, mais que le cadre du bloc ou l'IADE viendra les chercher à la pharmacie.

Annexe 2 : Questionnaire envoyé

Analgésie intrathécale dans les douleurs CANCEREUSES réfractaires

1- Dans quel Centre exercez-vous ?

……
……

2- Composition de votre équipe :

Nombre de médecins réalisant la mise en place de cathéters intrathécaux et de pompes implantées	……
Nombre de médecins assurant le suivi des patients	……
Nombre d'infirmières dédiées au remplissage des pompes	……

3- Dans votre centre, en 2012, pour des douleurs d'origine cancéreuse :

Nombre de cathéters intrathécaux implantés avec pompe interne	……
Nombre de cathéters intrathécaux implantés avec pompe externe	……
Nombre de remplissages de pompe implantée effectués	……

4- De quel(s) élément(s) tenez-vous compte pour poser l'indication d'une technique d'analgésie intrathécale ? (cocher la case correspondante)

		Toujours	Le plus souvent	Parfois	Jamais
Posologie des morphiniques déjà utilisés					
Effets indésirables des antalgiques par voie générale					
Localisation tumorale					
Insuffisance de l'antalgie					
Un essai préalable de rotation des opioïdes					
Autres ? *Préciser :*					
1	……				
2	……				
3	……				

5- Vous arrive-t-il de poser l'indication d'une analgésie péridurale dans les douleurs cancéreuses réfractaires ? Oui ☐ Non ☐

6- Pour vous, parmi les éléments suivants, lesquels contre-indiquent la mise en place d'une technique d'analgésie intrathécale ? (cocher la case correspondante)

	Contre-indication **relative**	Contre-indication **absolue**
Troubles de la coagulation d'origine non médicamenteuse		
Traitement anti-coagulant en cours		
Traitement anti-agrégant plaquettaire en cours		
Syndrome d'hypertension intracrânienne		
Aplasie		
Infection systémique		
Infection locale		
Obstacle à la bonne circulation du LCR		
Epidurite		
Troubles psychiatriques		
Ascite (pour les pompes implantées)		
Stomie		
Autres ? *Préciser :*		
1 ……		
2 ……		
3 ……		

7- Est-ce que l'espérance de vie estimée du patient intervient dans votre choix de la technique : pompe implantée vs pompe externe ? Oui ☐ Non ☐

⟹ Si oui, quelle « limite » approximative en termes de survie ?

……

8- Est-ce qu'une <u>courte</u> espérance de vie estimée du patient vous amène à choisir une analgésie péridurale plutôt qu'intrathécale ? Oui ☐ Non ☐

9- Posez-vous l'indication de la mise en place d'une pompe externe chez des patients vivant à domicile ou en EHPAD ? Oui ☐ Non ☐

10- Pour les douleurs haut situées :

a. Vous fixez-vous une limite métamérique maximale ? Oui ☐ Non ☐
   i. Si oui, laquelle ? ☐

b. Sollicitez-vous éventuellement la collaboration d'un neurochirurgien pour la pose du cathéter ? Oui ☐ Non ☐

c. Vous arrive-t-il de poser l'indication d'un cathéter intra-ventriculaire ? Oui ☐ Non ☐

LES QUESTIONS SUIVANTES NE CONCERNENT QUE LES

POMPES IMPLANTEES

11- Le plus souvent, comment est prise la décision d'une implantation ? (cocher **la** case correspondante)

Par un staff pluridisciplinaire ?	☐
Par une concertation directe médecin demandeur/médecin exécuteur de la technique ?	☐

☐

12- Concernant l'implantation d'une pompe :

a. Faites-vous systématiquement un test intrathécal avant une éventuelle implantation ? Oui ☐ Non ☐

⟹ Si non systématique, dans quelles indications/circonstances la faites-vous ?

……
……
……

⟹ Si oui, comment procédez-vous ? (plusieurs réponses possibles : cocher la/les case(s) correspondante(s))

Injection-test intrathécale en « single shot »	☐
Cathéter externalisé avec bolus uniquement	☐
Cathéter externalisé avec débit continu uniquement	☐
Cathéter externalisé avec débit continu et bolus	☐

☐

b. Quelles sont les spécialités des professionnels qui implantent ?

……
……

c. Lors de la mise en place d'une pompe intrathécale :

- Le cathéter est-il mis en place sous contrôle radioscopique ? Oui ☐ Non ☐

- Une opacification per-opératoire du cathéter est-elle effectuée ? Oui ☐ Non ☐

13- Dans quel(s) service(s) le patient est-il pris en charge <u>sur les premiers jours</u> pour la période de titration ?

……...
……...

14- Les molécules que vous utilisez :

(cocher la/les case(s) correspondante(s))

	Utilisées en **1ère intention** SYSTEMATIQUEMENT		Utilisées en **<u>pratique courante</u>**	Débit de base initial (sans les bolus)	
	Douleur principalement nociceptive	Douleur principalement neuropathique			
Morphine	☐	☐	☐	*(Rapport d'équivalence de dose utilisé entre dose per os et dose intrathécale)* : 1 mg intrathécal =…….. mg per os	
Ropivacaïne	☐	☐	☐	Douleur principalement nociceptive *……(mg/j)*	Douleur principalement neuropathique *……(mg/j)*
Clonidine	☐	☐	☐	*…….(µg/j)*	
Ziconotide	☐	☐	☐	*…….(µg/j)*	
Kétamine	☐	☐	☐	*…….(mg/j)*	
Autres ? P*réciser :*					
1 ……..	☐	☐	☐	……	
2 ……..	☐	☐	☐	……	
	☐	☐	☐		

15- Concernant la <u>préparation</u> des molécules :

a. La préparation du soluté de remplissage est-elle réalisée dans votre centre ? Oui ☐ Non ☐

b. Si oui : est-ce : (cocher la/les case(s) correspondante(s))

De façon centralisée dans la pharmacie, avec équipement spécifique (hotte à flux laminaire ou isolateur) ?	☐

De façon centralisée dans la pharmacie, sans équipement spécifique ?	☐
Au bloc opératoire ?	☐
Hors zone « protégée » (à empoussièrement protégé) ; ex : dans le service sur une paillasse ?	☐

☐

c. Votre centre assure-t-il la préparation des molécules pour une équipe d'un autre centre dans le cadre d'une sous-traitance ? Oui ☐ Non ☐

d. La bonne composition du mélange moléculaire (adéquation entre les concentrations prescrites et les concentrations dans la préparation) est-elle systématiquement contrôlée avant le remplissage par un pharmacien de votre centre ? Oui ☐ Non ☐

e. Si utilisation d'une hotte à flux laminaire ou d'un isolateur, servent-ils régulièrement pour la préparation d'autres molécules (cytotoxiques, etc…) ?

Oui ☐ Non ☐

16- Utilisez-vous un logiciel d'aide à la prescription ? Oui ☐ Non ☐

⟹ Si oui : lequel ?

……

17- Concernant les remplissages des pompes implantées dans votre centre (en dehors du 1er remplissage) : (cocher **la** case correspondante)

Ils sont effectués systématiquement dans votre centre	
Ils sont parfois réalisés dans un autre centre par une équipe de proximité formée	
Ils sont parfois effectués à domicile par un membre de l'équipe référente	
Ils sont parfois effectués à domicile par un professionnel du domicile (ex : HAD)	

18- Dans votre équipe : (cocher **la** case correspondante pour chaque colonne)

	Qui effectue le remplissage ?	Qui effectue la programmation de la pompe ?
Systématiquement un médecin	☐	☐
Systématiquement une infirmière	☐	☐
Un médecin ou une infirmière	☐	☐

☐ ☐

19- En règle générale, activez-vous la possibilité au patient de s'auto-administrer des bolus à partir de sa pompe implantée ? Oui ☐ Non ☐

20- Existe-t-il une permanence médicale téléphonique 24h/24h dédiée aux patients sous analgésie intrathécale ?

Oui		Non	

21- Etes-vous satisfait(e) de l'amélioration de la qualité de vie des patients que vous avez implantés? (cocher la case correspondante)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

(0 = pas du tout satisfait(e) ; 10 = complètement satisfait(e))

22- Ces propositions correspondent-elles à vos perspectives d'amélioration ? (cocher la case correspondante)

	Oui	Non
Les modalités pratiques de rotation entre morphine systémique et morphine spinale		
La manière dont est posée l'indication de la technique		
Les conditions d'implantation		
Les conditions de prise en charge du patient les 1ers jours suivant l'implantation		
Le mode de préparation des molécules		
Le contrôle-qualité de la préparation (certitude de la concentration des molécules avant le remplissage)		
Les conditions de remplissages itératifs		
La permanence médicale téléphonique		
La mise en place d'un réseau de professionnels de proximité (médecin(s) et infirmière(s)) formés au remplissage et à la programmation pour éviter des déplacements itératifs et longs au patient		

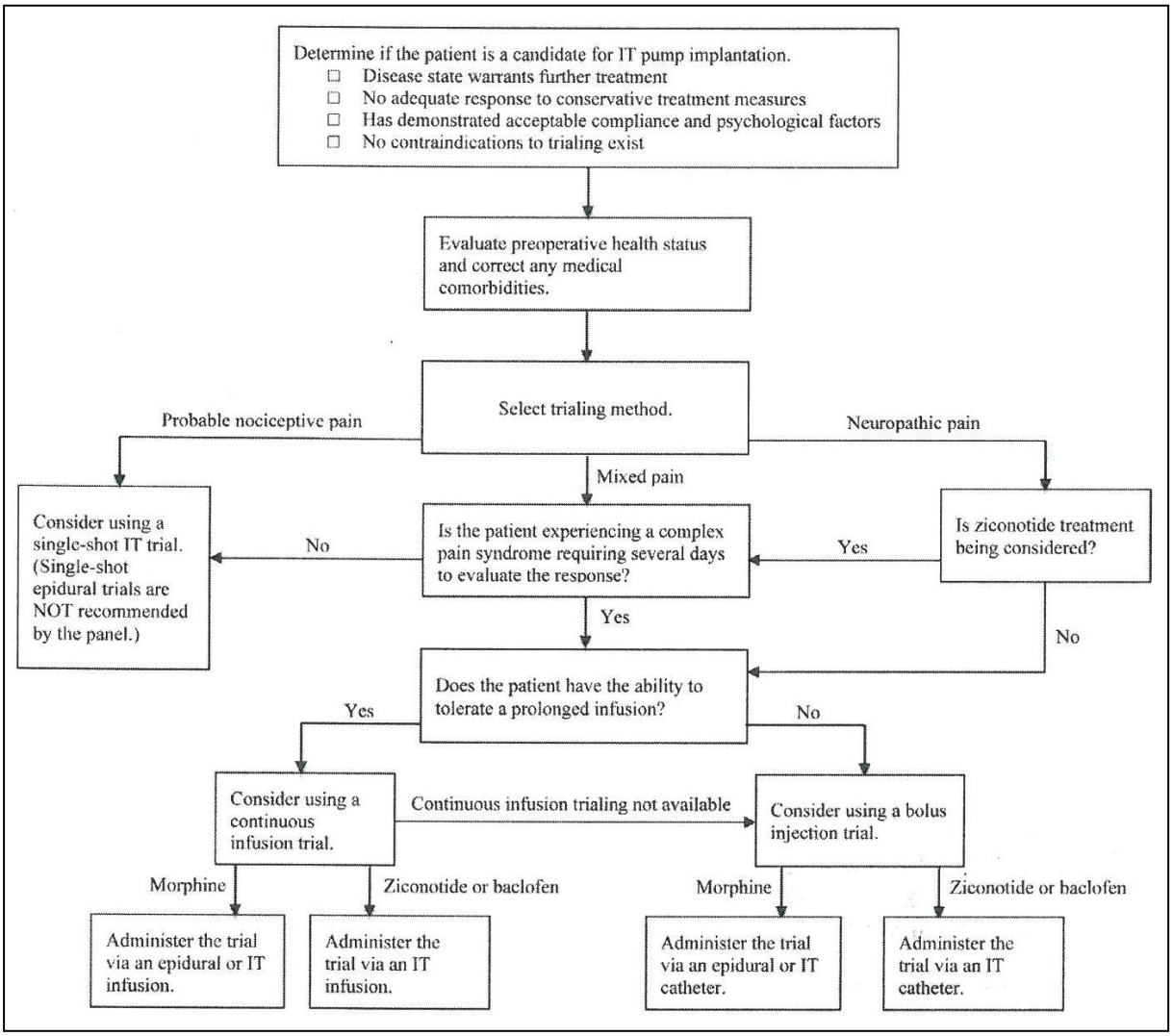
23- Quels seraient pour vous les 2 principaux freins au développement de cette technique ?

a. ……
……
……

b. ……
……
……

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire jusqu'au bout !

Annexe 3



Algorithme décisionnel des tests périmédullaires avant une implantation définitive. *D'après Deer et al.* (78)

NOM : DEGENNE **Prénom :** Guillaume

Titre de Thèse :

UN ETAT DES LIEUX EN 2012 DE LA PRATIQUE DE L'ANALGESIE INTRATHECALE AVEC POMPES IMPLANTEES DANS LES DOULEURS CANCEREUSES REBELLES EN FRANCE

RESUME

Face aux douleurs cancéreuses réfractaires à un traitement conservateur bien mené, parmi d'autres techniques invasives, l'analgésie intrathécale a fait la preuve de son efficacité, mais nécessite une organisation complexe dont la mise en œuvre est difficile.

Nous avons dressé un état des lieux de cette pratique en interrogeant 28 centres français implantant ces dispositifs. La principale différence de pratique des centres est la grande variabilité de l'importance de leur activité d'implantation de pompes intrathécales et des moyens humains et matériels alloués à cette technique.

Dans chaque centre impliqué dans cette technique, l'écriture de procédures, enrichies de l'expérience d'autres centres, faciliterait la mise en place d'une organisation rigoureuse, matérielle et humaine, condition sine qua non au bon développement de cette technique.

MOTS-CLES

Douleur rebelle - Cancer - Pompes intrathécales -
Organisation - Etat des lieux de la pratique