



# Alternatives neurochirurgicales pour les douleurs réfractaires de cancer

A. Balossier

[anne.balossier@ap-hm.fr](mailto:anne.balossier@ap-hm.fr)



- Incidence : 350 000 (France, 2011)
- Prévalence : 800 000 (France, 2011)
- Prévalence des douleurs de cancer
  - 50% au moment du diagnostic
  - 75% en phase terminale
- 80% à 90% des douleurs sont soulagées par la prise en charge antalgique + oncologique
- 10% présentent des douleurs réfractaires invalidantes



- Type de douleur
  - par excès de nociception
  - neuropathique
  - mixte
  - accès douloureux paroxystique
- Origine des douleurs
  - progression de la maladie
    - osseuse
    - compression ou envahissement nerveux
    - atteinte viscérale
  - iatrogène
    - radiothérapie
    - chimiothérapie
    - chirurgie



# Morphinothérapie intrathécale

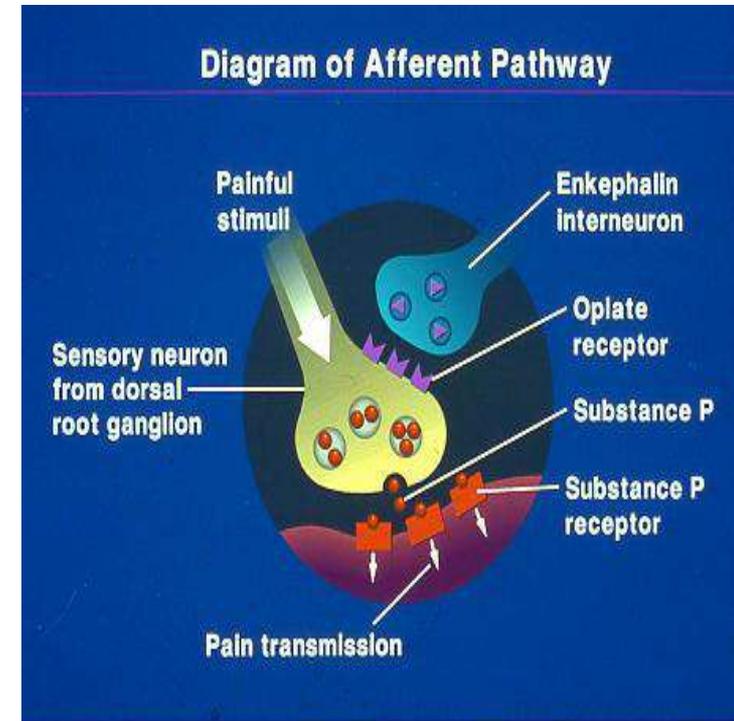


- 1846 – utilisation de l'éther IT
  - Morton
- 1898 – utilisation de la cocaïne IT
  - Bier
- 1901 – 1e publication sur les opioïdes IT
  - Racoviceanu-Pitesti



- 1973 – identification des récepteurs morphiniques dans le SNC
  - Pert et al., Science
- 1976 – effet antalgique puissant et hautement spécifique de la morphine après administration IT chez l'animal
  - Yaksh et al., Science
- 1977 – mise en évidence des récepteurs morphiniques au niveau de la corne dorsale par technique radio-immunologique
  - Atweh et al., Brain Research
- 1979 – application de morphine IT chez l'homme
  - Wang et al., Anesthesiology
- 1988 – utilisation des premières pompes implantables

- Action directe au niveau spinal
  - action pré-synaptique sur les fibres A $\delta$  et C
    - inhibition de l'ouverture des canaux Ca<sup>+</sup> voltage-dépendant
    - arrêt de la libération pré-synaptique des neurotransmetteurs
      - blocage de l'excitation du glutamate
      - diminution de la sécrétion de substance P et CGRP au niveau des fibres amyéliniques afférentes
    - extension d'action sur plusieurs métamères par le biais des fibres C
  - action post-synaptique
    - dépression de l'activité des interneurons des couches I et V





- Douleurs chroniques d'origine néoplasique
  - rebelles à toutes les autres formes de traitement
  - topographie
    - sous diaphragmatique
    - bilatérale, diffuse
    - inaccessibles aux techniques neurochirurgicales lésionnelles
- Absence de risques généraux (infections, aplasie, ...) ou liés à la technique (hypertension intra-crânienne)
- Environnement favorable permettant le suivi du traitement en ambulatoire
- Absence de contre-indication anatomique
  - lésions secondaires rachidiennes et/ou médullaires



- Douleur par excès de nociception sous-diaphragmatique médiane ou bilatérale
  - cancer abdomino-pelvien
    - douleur abdominale : cancer colo-rectal, ...
    - douleur pelvienne : cancer de l'ovaire, de l'utérus, vessie, ...
    - douleur hypogastrique : cancer du pancréas, hépatique, ...
  - chordome
- Douleur pelvienne post-radique
- Douleur mixte des membres inférieurs suite à une compression radiculaire pelvienne



- Après efficacité partielle de la morphinothérapie
  - impossibilité d'augmenter les doses du fait de la tolérance
  - après une rotation des opioïdes
- Dose EMO : 200 mg/j
- Réduction de 300 fois la dose orale
  - réduction des effets secondaires
- Dose moyenne : 1 à 10 mg/j
- Espérance de vie > 3 mois (pompe)

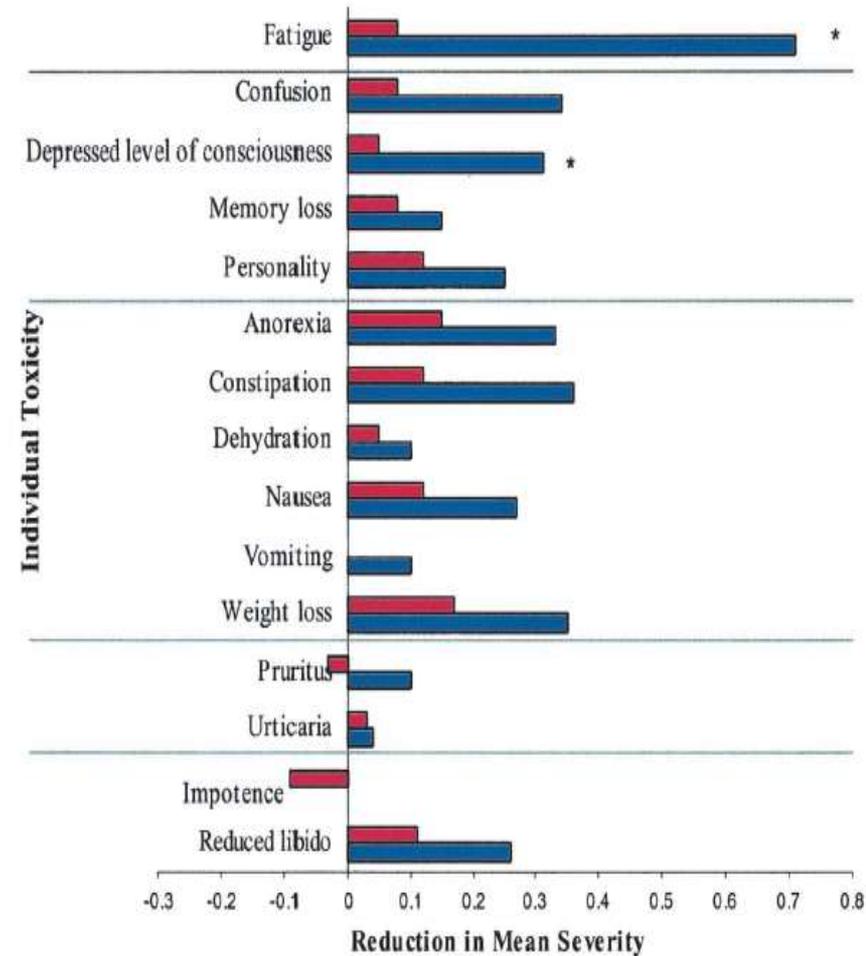


- Implantation directe de la pompe ou passage par un cathéter avec chambre implantable
- Titration
  - conversion de dose d'opioïdes en EMO
  - dose de fond EMO/300
- Bolus
  - 4 à 6/j EMO/300
  - 1/10 dose de fond





- Revue Cochrane (Ballatyne et al. 2002)
  - études 1985-1991
  - 31,6% excellent résultats
  - 55,5% bons résultats
- Étude randomisée multicentrique (Smith et al. 2002)
  - 200 patients
  - comparaison IT vs traitement médical
  - amélioration de la qualité de vie
  - réduction significative de la fatigue
  - amélioration du sommeil
  - réduction toxicité médicamenteuse
  - augmentation de la survie à 6 mois
    - 53% IT vs 32% traitement médical



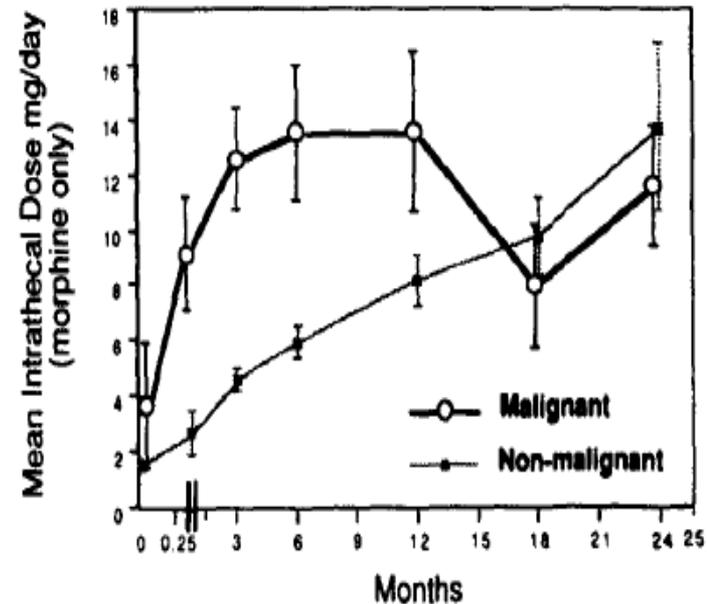


- Complications
  - chirurgicale : 10-15%
    - rupture de cathéter
    - infections 0-9%
    - fistule/écoulement de LCR
    - ulcération cutanée de pression
    - migration du cathéter
    - blessure médullaire, hématome
  - granulome inflammatoire à l'extrémité du cathéter
  - dépression respiratoire : 0,1-1%
  - surdosage/sevrage
    - erreur de programmation ou remplissage
  - tolérance
  - hypogonadisme
  - immunosuppression



# Autres molécules intrathécales

- Pourquoi des associations médicamenteuses en intrathécal ?
  - patient (cancéreux ou non) en échec thérapeutique
  - en cancérologie le temps est compté
  - nécessité d'efficacité au plus vite
  - la monothérapie opioïde a des limites
  - autres médicaments disponibles
  - concept de « polyanalgésie »



Sample sizes at each time point:

	Initial	Discharge	3 mo.	6 mo.	12 mo.	18 mo.	24 mo.
Malignant	93	83	74	38	21	10	7
Non-malignant	166	131	157	137	108	72	47

J.A PAICE and al. *Intraspinal morphine for chronic pain : a retrospective multidisciplinary study* J Pain Symp. Manage 11:71-80, 1996

Courtoisie Dr. Pouymayou



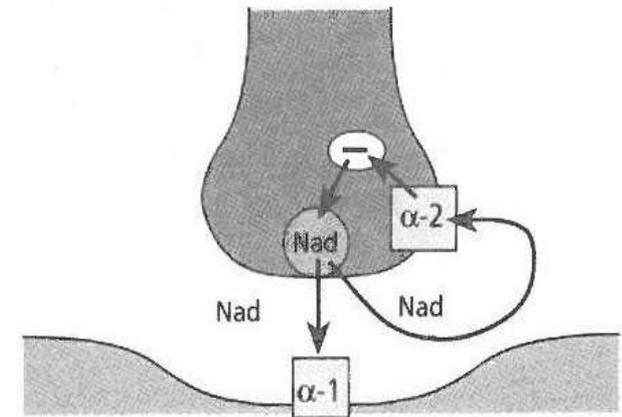
- Chaque molécule agit sur des récepteurs synaptiques différents
- Au niveau pré-synaptique
  - récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  : morphiniques
  - récepteurs  $\alpha_2$  adrénergique : clonidine
  - GABA b : baclofène
  - canaux calciques : ziconotide
- Au niveau post-synaptique
  - récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  : morphiniques
  - récepteurs  $\alpha_2$  adrénergique : clonidine
  - NMDA : kétamine
  - canaux sodiques : anesthésiques locaux

- Clonidine

- action sur les récepteurs alpha 2 pré-synaptique, exerce une action modératrice de la libération de noradrénaline

- résultats

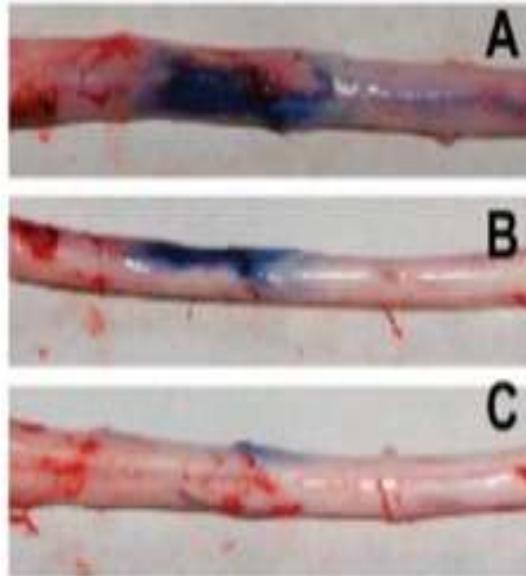
- étude rétrospective de 15 patients (*Ackerman 2003*)
  - 5 échecs immédiats puis 10 à 1 an
- peu efficace en monothérapie, en association à la morphine (*Siddal 2000*)
  - 20% d'efficacité durable par action synergique





- **Analgésique locaux**
  - Ropivacaïne (Naropéïne)
    - très lipophile : fixation rapide sur quelques métamères
    - solution à 1%
      - problème du volume dans la pompe
    - délai d'action 15 à 25 min
    - durée d'action 150 à 180 min
    - dose de départ 6 à 8 mg/j à augmenter toutes les 48h
  - Bupivacaïne 4% (non disponible en France)

*Courtoisie Dr. Pouymayou*



*Courtoisie Dr. Pouymayou*

- Ziconotide (Prialt®)
  - médicament orphelin
  - bloqueur des canaux calciques
  - régulateur du glutamate
  - non dépresseur respiratoire
  - pas de tachyphylaxie
  - pharmacocinétique
    - demi vie : 4h30
    - pic de perfusion : 5h
  - pas de toxicité à long terme connue
  - flacons de 1, 2 et 5 ml à 100µg/ml (373€ le ml)



*CONUS MAGUS*

*Courtoisie Dr. Pouymayou*



- 3 études prospectives en double aveugle démontrent l'effet antalgique

## MAIS

	Drugs	N	Mean Ziconotide Level	% A.E	Moderate A.Es	Serious A.Es	Treatment discontinuation
Staats (2004)	Zic. alone	72/40	?	97%	70%	30%	17%
Rauck (2006)	Zic. alone	112/108	6.12	92%	83%	11.6%	5.4%
Wallace (2006)	Zic. alone	169/86	?	94%	94%	23%	14%

*Courtoisie Dr. Pouymayou*



- Synergie démontrée
  - morphine + anesthésiques locaux
  - morphine + clonidine
  - morphine + ziconotide
  - morphinique + kétamine
- Synergie incertaine
  - anesthésiques locaux + ziconotide

*Courtoisie Dr. Pouymayou*

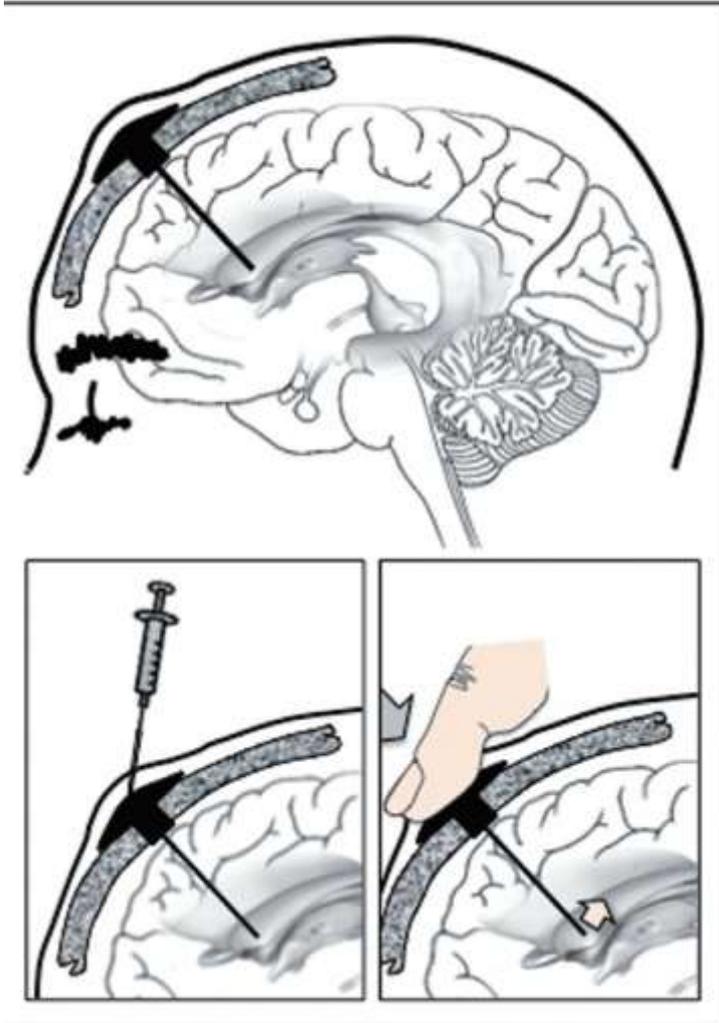


# Journée d'actualités médicales 2017

Produit	Délai d'action	Durée d'action	Dose initiale	Augmentation	Intervalles
Morphine Hydrophile	30 à 60 min	12 à 24h	1/100 à 1/300 EMO	30 à 50%	48h
Naropéine 1% Lipophile	15 à 25 min	150 à 180 min	6 à 8 mg/j	30 à 50%	48h
Ziconotide Hydrophile	4h30 à 5h	NC	0,3 à 0,5 µg/j	0,5 µg/j	72h



# Morphinothérapie intra-cérébroventriculaire



*Courtoisie Pr Blond*



- 1965 – réservoir d'Omayya
- 1971 – morphine ICV/IV = 1000-2000  
– Herz et al.
- 1982 – 1<sup>e</sup> publication morphine ICV



- Effet antalgique puissant, sélectif et durable
  - début effet 20-40 min
  - durée 12-16h
- Diffusion uniquement en intraventriculaire
- Fixation sur les récepteurs morphiniques périventriculaires



- Action indirecte au niveau du tronc cérébral
  - l'injection de morphine dans la substance grise périacqueducale entraîne
    - une analgésie dose dépendante
    - réversible par la naloxone
  - site d'action : partie rostrale du plancher de la fosse rhomboïde
  - système inhibiteur descendant sérotoninergique