



Alternatives neurochirurgicales pour les douleurs réfractaires de cancer

A. Balossier

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

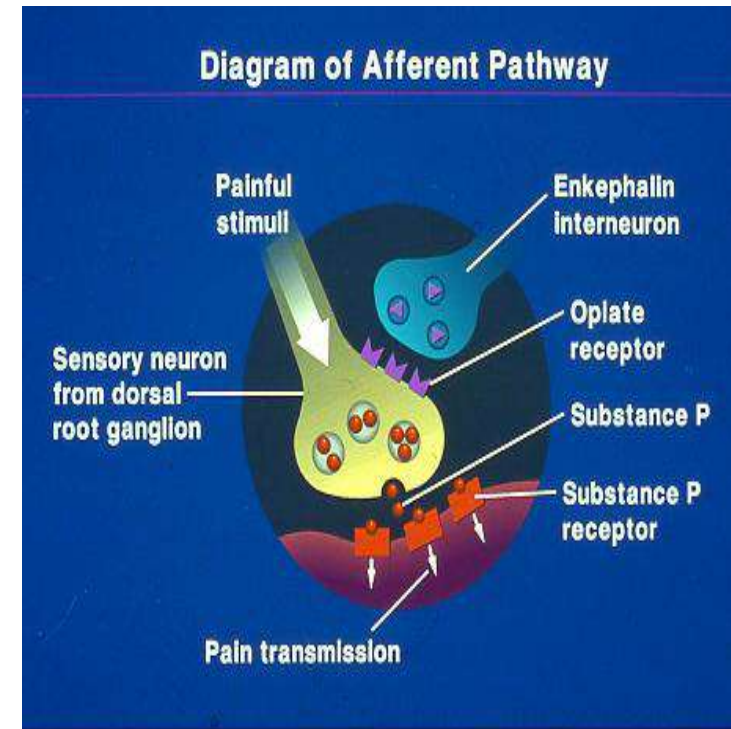


- 1846 – utilisation de l'éther IT
 - Morton
- 1898 – utilisation de la cocaïne IT
 - Bier
- 1901 – 1e publication sur les opioïdes IT
 - Racoviceanu-Pitesti



- 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 δ et C
 - inhibition de l'ouverture des canaux Ca⁺ 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)

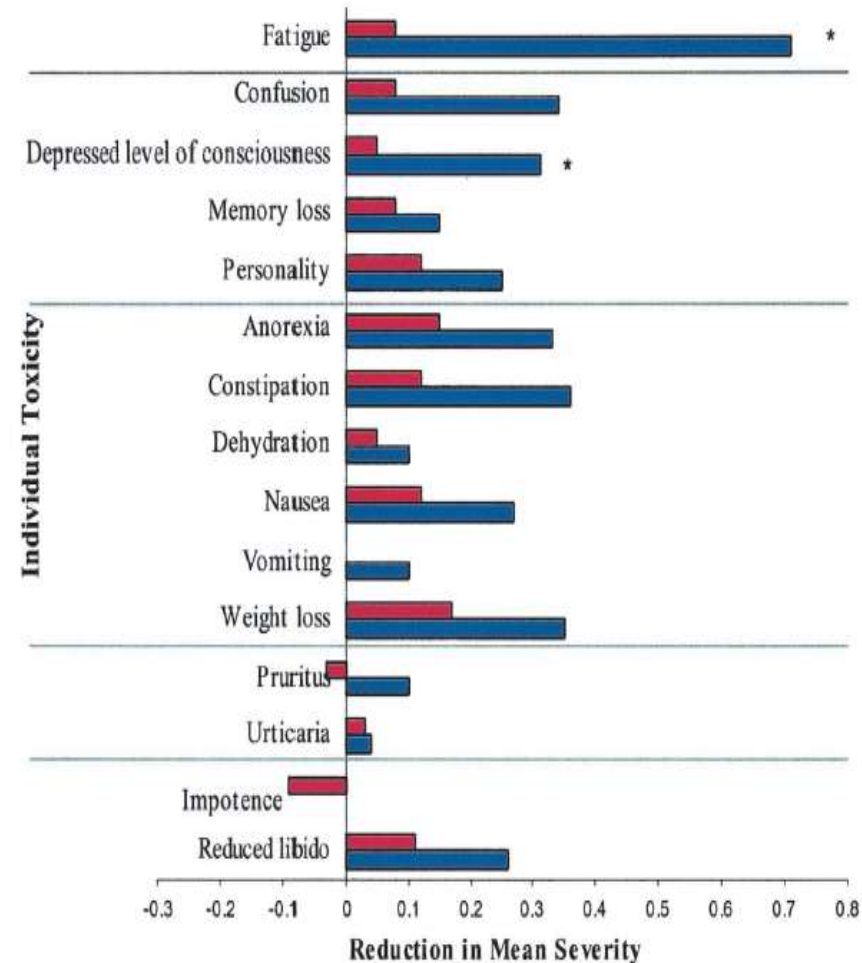


- Implantation directe de la pompe ou passage par un cathéter avec chambre implantable
- Titration
 - conversion de dose d'opioïdes en EMO
 - dose de fond EMO/300
- Bolus
 - 4 à 6/j EMO/300
 - 1/10 dose de fond





- 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



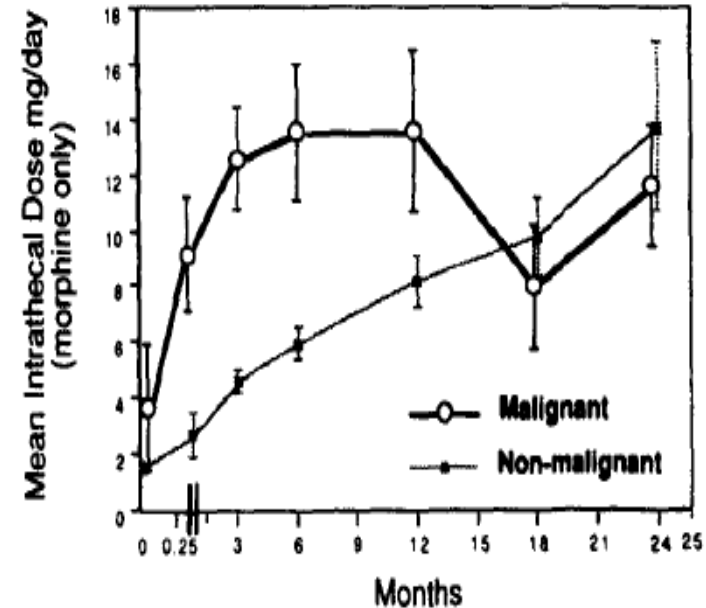


- Complications
 - chirurgicale : 10-15%
 - rupture de cathéter
 - infections 0-9%
 - fistule/écoulement de LCR
 - ulcération cutanée de pression
 - migration du cathéter
 - blessure médullaire, hématome
 - granulome inflammatoire à l'extrémité du cathéter
 - dépression respiratoire : 0,1-1%
 - surdosage/sevrage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



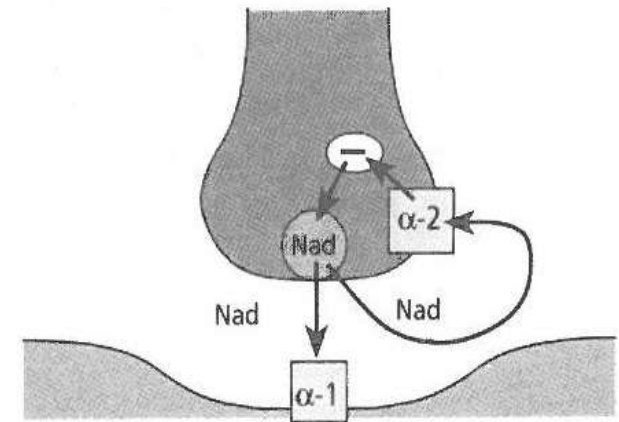
- Chaque molécule agit sur des récepteurs synaptiques différents
- Au niveau pré-synaptique
 - récepteurs μ et δ : morphiniques
 - récepteurs $\alpha 2$ adrénergique : clonidine
 - GABA b : baclofène
 - canaux calciques : ziconotide
- Au niveau post-synaptique
 - récepteurs μ et δ : morphiniques
 - récepteurs $\alpha 2$ 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

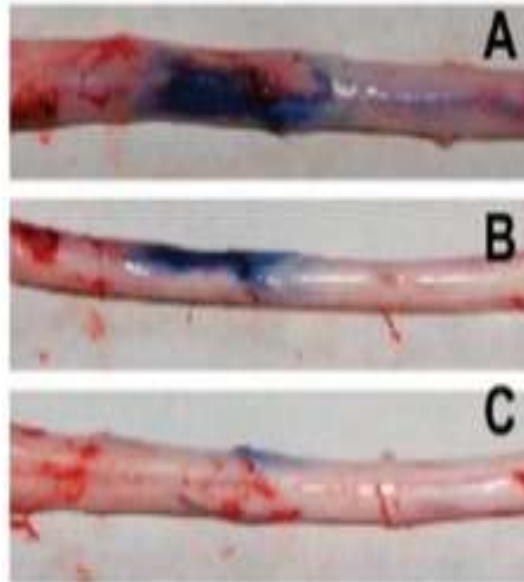
- étude rétrospective de 15 patients (*Ackerman 2003*)
 - 5 échecs immédiats puis 10 à 1 an
- peu efficace en monothérapie, en association à la morphine (*Siddal 2000*)
 - 20% d'efficacité durable par action synergique





- **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

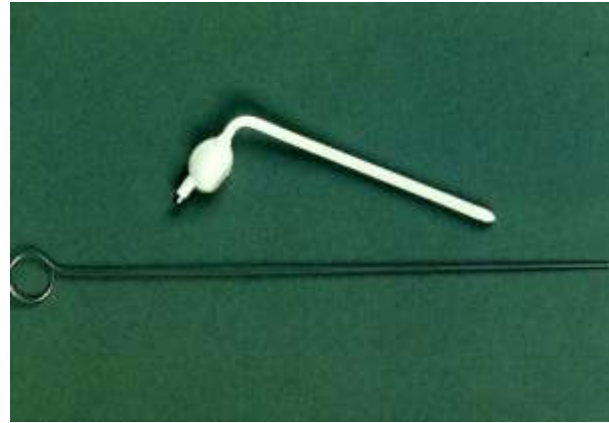
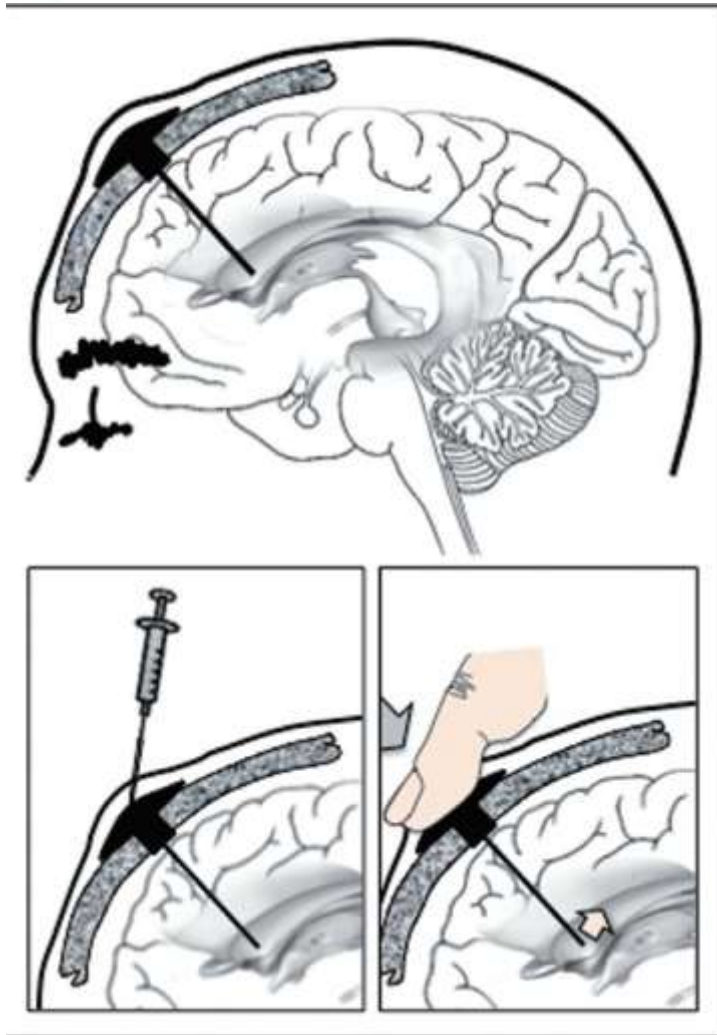


Journée d'actualités médicales 2017

Produit	Délagi 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^e 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