

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : ANESTHESIE-REANIMATION

Par

Sybille MERCERON-DEMEILLEZ

Née le 4 Septembre 1985 au Mans

Présentée et soutenue publiquement le : 10 Juillet 2015

***ETUDE DE LA TITRATION DE LA MORPHINE INTRATHECALE CHEZ LES
PATIENTS CANCEREUX REFRACTAIRES AUX OPIOÏDES SYSTÉMIQUES.
QUEL RATIO DE CONVERSION POUR QUELS PATIENTS ?***

Président : Monsieur le Professeur Laurent BEYDON

Directeur : Monsieur le Docteur Denis DUPOIRON

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : ANESTHESIE-REANIMATION

Par

Sybille MERCERON-DEMEILLEZ

Née le 4 Septembre 1985 au Mans

Présentée et soutenue publiquement le : 10 Juillet 2015

***ETUDE DE LA TITRATION DE LA MORPHINE INTRATHECALE CHEZ LES
PATIENTS CANCEREUX REFRACTAIRES AUX OPIOÏDES SYSTÉMIQUES.
QUEL RATIO DE CONVERSION POUR QUELS PATIENTS ?***

Président : Monsieur le Professeur Laurent BEYDON

Directeur : Monsieur le Docteur Denis DUPOIRON

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen
Vice doyen recherche
Vice doyen pédagogie

Pr. RICHARD
Pr. PROCACCIO
Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GINIÈS, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie
ASFAR Pierre	Réanimation
AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
AUDRAN Maurice	Rhumatologie
AZZOUZI Abdel-Rahmène	Urologie
BARON Céline	Médecine générale
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BONNEAU Dominique	Génétique
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
COUTANT Régis	Pédiatrie
COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique
DIQUET Bertrand	Pharmacologie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention

FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
FURBER Alain	Cardiologie
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie
GARNIER François	Médecine générale
GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion
HAMY Antoine	Chirurgie générale
HUEZ Jean-François	Médecine générale
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
JEANNIN Pascale	Immunologie
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
LEGRAND Erick	Rhumatologie
LERMITE Emilie	Chirurgie générale
LEROLLE Nicolas	Réanimation
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie
MENEI Philippe	Neurochirurgie
MERCAT Alain	Réanimation
MERCIER Philippe	Anatomie
MILEA Dan	Ophtalmologie
NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
PROCACCIO Vincent	Génétique
PRUNIER Fabrice	Cardiologie
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique
SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique

SUBRA Jean-François
URBAN Thierry
VERNY Christophe
WILLOTEAUX Serge
ZAHAR Jean-Ralph
ZANDECKI Marc

Néphrologie
Pneumologie
Neurologie
Radiologie et imagerie médicale
Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Claude
ANNWEILER Cédric
AUGUSTO Jean-François
BEAUVILLAIN Céline
BELIZNA Cristina
BELLANGER William
BLANCHET Odile
BOURSIER Jérôme
BRIET Marie
CAILLIEZ Éric
CAPITAIN Olivier
CASSEREAU Julien
CHEVAILLER Alain
CHEVALIER Sylvie
CONNAN Laurent
CRONIER Patrick
de CASABIANCA Catherine
DINOMAS Mickaël
DUCANCELLE Alexandra
DUCLUZEAU Pierre-Henri
FERRE Marc
FORTRAT Jacques-Olivier
HINDRE François
JEANGUILLAUME Christian
JOUSSET-THULLIER Nathalie
KEMPF Marie
LACOEUILLE Franck
LETOURNEL Franck
MARCHAND-LIBOUBAN Hélène
MAY-PANLOUP Pascale

MESLIER Nicole
MOUILLIE Jean-Marc
PAPON Xavier
PASCO-PAPON Anne
PENCHAUD Anne-Laurence
PIHET Marc
PRUNIER Delphine
PUISSANT Hugues

Biophysique et médecine nucléaire
Gériatrie et biologie du vieillissement
Néphrologie
Immunologie
Médecine interne
Médecine générale
Hématologie ; transfusion
Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pharmacologie
Médecine générale
Cancérologie ; radiothérapie
Neurologie
Immunologie
Biologie cellulaire
Médecine générale
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Médecine générale
Médecine physique et de réadaptation
Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Nutrition
Biologie moléculaire
Physiologie
Biophysique
Biophysique et médecine nucléaire
Médecine légale et droit de la santé
Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
Biophysique et médecine nucléaire
Biologie cellulaire
Histologie
Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Physiologie
Philosophie
Anatomie
Radiologie et Imagerie médicale
Sociologie
Parasitologie et mycologie
Biochimie et biologie moléculaire
Génétique

SIMARD Gilles
TANGUY-SCHMIDT Aline
TURCANT Alain

Biochimie et biologie moléculaire
Hématologie ; transfusion
Pharmacologie

novembre 2014

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur Laurent BEYDON

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Denis DUPOIRON

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Christophe VERNY

Monsieur le Professeur Olivier CAPITAIN

Monsieur le Docteur Denis DUPOIRON

Monsieur le Docteur Damien LEBLANC

REMERCIEMENTS ...

Puisqu'il faut bien passer par là... On m'avait pourtant dit que c'était la partie de la thèse la plus facile à rédiger...

A mon demi-presque-mari, Grégoire. Merci pour ton soutien inconditionnel, à 5 mètres comme à 5000 km. Merci de m'avoir déchargé de beaucoup de choses pour que je puisse me concentrer au maximum. Merci pour ton aide et ta patience en matière de mise en page. Courage mon cœur, il ne reste plus que le Mémoire... Merci pour ces deux ans déjà écoulés et merci d'avance pour les 60 prochaines années que nous allons passer ensemble. Je t'aime mon kikou.

A mes parents, Maman merci pour ces kilomètres que vous aussi vous ne comptiez pas. Les « Le Mans-Paris », veille d'examen pour me rassurer une dernière fois avant l'épreuve. Les « Le Mans-Angers », juste pour faire coucou. Les week-ends passés à m'écouter m'énervier contre le boulot à abattre ou à subir ma mauvaise humeur... Merci pour ces milliers de gâteaux, de Tupperwares, de lessives, de billets de trains offerts et tout cet amour dont vous m'avez comblé depuis trente ans.

Papa, vous qui n'avez jamais douté un seul instant de mes capacités à commencer et à aller au bout de ces foutues études. Merci pour votre exemple de dévouement, de professionnalisme, d'amour de votre métier et de l'enseignement. Merci d'avoir accepté que je sois passée de l'autre côté du champ. Et merci pour toutes ces discussions obscures au milieu du repas que personne ne pouvait comprendre à part nous deux, relation privilégiée d'un chirurgien et d'un apprenti anesthésiste ou d'un Père et sa fille...

A mes « presque » beaux-parents, merci pour votre soutien efficace, pourtant discret, empreint de bonté pendant la rédaction de ce travail mais aussi pendant les révisions du Grand Oral et en particulier lorsque votre fils était loin. Merci pour votre accueil toujours chaleureux pour un week-end au vert, merci pour les moments de détente sur un tracteur ou devant un bon film. Merci de m'avoir fait confiance et de me confier votre fils !

A mes pintades angevines et en particulier Marion, merci pour ces après-midi reine du shopping, goûter, préparation mariage. Merci pour tes précieux conseils. Emma, merci de m'avoir mis un coup de pied au c... pour que cette thèse voie le jour avant la fin de l'année ! Merci pour ces dead-line qui m'ont été précieuses.

Et enfin, un grand merci à l'ensemble de ma famille et de ma belle-famille qui m'a toujours soutenu.

Un merci particulier à Damien (Ramie Liblanc), l'as des stats, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci pour tes compétences exceptionnelles en test de Whitney Houston. Merci pour ces bonnes tranches de rires et ces bons jeux de mots. Silence, Silence, Li bloc dis urgences y va danser !

Merci à Denis, d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir fait confiance. Denis, merci pour le partage de ton expérience (sans laquelle je ne ferais plus de Midazolam à aucun patient.).

Merci à François qui était à l'initiative de ce projet. Merci pour ton soutien, tes encouragements et ta précieuse participation au recueil de données.

Monsieur Beydon, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci tout particulièrement pour la qualité de votre enseignement tant théorique que pratique durant ces cinq années. Elles auront largement participé à faire de moi un praticien soucieux de bien faire.

Monsieur Verny, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour vos connaissances sur la physiopathologie et la prise en charge de la douleur de nos patients.

Monsieur Capitain, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre connaissance du patient cancéreux et de sa prise en charge globale.

ABBREVIATIONS

EVA = Echelle Visuelle Analogique

INCA = Institut National du Cancer

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

LCR = Liquide Céphalo-Rachidien

mg = milligrammes

PACC = PolyAnalgesic Consensus Conference

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

EN = Echelle Numérique de la douleur

EMO = Equivalent Morphine Orale

TP = Taux de Prothrombine

TCA = Temps Céphaline Activée

SIT = Site Intrathécal

PIT = Pompe Intrathécale

ml = millilitres

PCA = Patient Controlled Analgesia

µg = microgrammes

FDA = Food and Drug Administration

EMA= European Medicament Agency

PUI = Pharmacie à Usage Intérieur

DN4 = Douleur Neuropathique en 4 questions

SSPI = Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

TH = Thoracique Haut

C = Cervical

TB = Thoracique Bas

L = Lominaire

IT = Intrathécale

E = Echec

E+EI = Echec et Effets Indésirables

ROC = Receiver Operative Characteristic

AUC = Area Under Curve (Aire sous la courbe)

ED = Effective Dose

SOMMAIRE

I/ Introduction	12
1/ Contexte	13
2/ Objectif.....	14
II/ Matériels et méthodes	14
1/ Participants.....	14
2/ Phase préimplantatoire	15
3/ Choix de la technique, matériel utilisé et implantation.....	15
4/ Analgésiques utilisés	16
A/ La Morphine (50 mg/ml) (Morphine TM , Aguettant, Lyon, France).....	16
B/ La Clonidine (150 µg/ml) (Catapressan TM , Boehringer Ingelheim [®] , Paris, France)..	17
C/ La Ropivacaine (10 mg/ml) (Naropéine TM , AstraZeneca, Rueil-Malmaison, France)	18
D/ Le Ziconotide (100 µg/ml) (Prialt TM Eisai Pharmaceuticals Inc. [®] , La Défense, France)	18
5/ Préparation des drogues.....	19
6/ Recueil des données.....	19
7/ Analyse statistique	20
III/ Résultats	21
1/ Caractéristiques démographiques des patients.....	21
2/ Analyse de régression logistique	22
3/ Courbes ROC	24
4/ Analyse de survie.....	24
IV/ Discussion.....	24
V/ Conclusion.....	27
VI/ Bibliographie.....	29
VII/ Figures et tableaux.....	31
VIII/ Tables des matières	39
IX/ Annexes	40

I/ Introduction

En 2012, l'incidence du cancer en France était de 355 354 nouveaux cas et la mortalité sur l'année était de 148 378 patients (1). La douleur est un symptôme présent à tous les stades d'évolution de la maladie cancéreuse. Sa prévalence est estimée en Europe à 72%. 93% des patients décrivent une douleur modérée à sévère avec une EVA (Echelle Visuelle Analogique) supérieure à 5/10, 44% des patients ont une douleur sévère avec une EVA supérieure à 7/10 (2). De plus, la prévalence de la douleur ne semble pas diminuer de façon significative au cours de ces 15 dernières années. En effet, alors que 56% des patients présentaient des douleurs dans l'étude de Larue en 1995 (3), une étude similaire menée dans les mêmes conditions par l'INCA en 2010, retrouvait 53% de patients douloureux (4).

Le traitement de la douleur en cancérologie repose sur l'échelle de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) publiée en 1986, en suivant trois paliers successifs d'antalgiques (5) (Annexe N°1). Mais cette échelle n'est efficace que chez 70 à 90 % des patients (6) (7) (8), et plus de 70% des patients mourant d'un cancer décèdent avec une douleur non soulagée (9). Ces constatations ont amené à rechercher d'autres alternatives au traitement de la douleur pour ces patients mal soulagés par un traitement standard, en ayant recours à des techniques interventionnelles de traitement de la douleur qui se sont considérablement développées au cours des dernières années. Parmi ces techniques interventionnelles on retrouve la chirurgie, la radiologie interventionnelle, la radiothérapie et l'analgésie intrathécale. Dans ce contexte, R.Miguel a proposé en 2000 de regrouper ces techniques en un 4^{ème} palier de l'échelle de l'OMS pour le traitement de la douleur cancéreuse (10).

Parmi ces alternatives, l'analgésie intrathécale, qui consiste à administrer les antalgiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), au plus près des récepteurs médullaires, a pris un essor considérable au cours des deux dernières décennies. La compréhension des mécanismes d'action de l'analgésie spinale a bénéficié de la publication en 1965, par Melzac et Wall de la théorie du « gate control » (11), puis de la découverte des récepteurs aux opioïdes par Pert et Snyder en 1973 (12), et de l'identification des sites de liaison aux opioïdes dans la corne postérieure de la moelle en 1977 par Atweh et Kuhar (13). La première administration d'opioïdes dans l'espace intrathécal remonte à 1976 (14) chez l'animal puis Wang publia le premier essai chez l'homme dans le traitement de la douleur cancéreuse en 1979 (15). Depuis, cette technique a fait preuve de son efficacité dans la prise en charge de la douleur

cancéreuse réfractaire (16-18). Un essai randomisé multicentrique publié par Smith en 2002 a permis de mettre en évidence sa supériorité par rapport à une prise en charge classique, à la fois sur le contrôle de la douleur, mais aussi sur la survie des patients (19). Par ailleurs, d'autres médicaments peuvent être employés par voie intrathécale et ont montré leur effet synergique avec les opioïdes, comme les anesthésiques locaux (20), la Clonidine (21) ou plus récemment le Ziconotide (22).

1/ Contexte

Il existe peu de bibliographie concernant les ratios de conversion de la Morphine systémique vers la Morphine intrathécale. Historiquement, un ratio de 300/1 pour la conversion de la Morphine orale vers la Morphine intrathécale a été proposé par Foley en 1985 (9) et repris par Krames en 1996 (17) puis par Malhotra en 2013 (23). Les différentes conférences de consensus internationales publiées depuis 2000, que ce soit pour les pathologies cancéreuses ou non cancéreuses, n'évoquent pas de facteur de conversion pour les opioïdes (24-28) (Annexes N°4-6).

Krames, en 1993, a proposé de calculer la dose d'opioïde intrathécale à partir de la dose orale des dernières 24 heures en passant par une conversion vers la Morphine intra musculaire puis épidurale puis intrathécale, revenant à diviser par 300 la dose de Morphine orale pour obtenir l'équivalent en Morphine intrathécale (29).

En cancérologie, nous utilisons des protocoles de polyanalgésie comprenant au minimum de la Morphine et des anesthésiques locaux qui agissent de manière synergique (20). Cependant, en pratique clinique, il est souvent nécessaire d'augmenter de façon très significative la posologie des antalgiques intrathécaux et notamment de la Morphine pendant la phase de titration pour obtenir un contrôle satisfaisant de la douleur. Cette expérience pratique incite à penser que le ratio de conversion classique, qui ne repose sur aucune donnée expérimentale validée, ne correspond pas à la réalité. C'est pourquoi, il nous a semblé opportun d'analyser les facteurs de conversion utilisés lors de l'introduction de la Morphine intrathécale afin d'en réduire la durée de titration, de soulager plus rapidement les patients et de diminuer les durées d'hospitalisation, tout en évitant les surdosages.

2/ Objectif

A partir de la base de données des patients implantés pour une analgésie intrathécale et suivi au sein de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin, nous proposons une étude rétrospective afin d'observer le facteur de conversion initial réellement utilisé, d'évaluer la dose nécessaire à un soulagement correct de la douleur et d'identifier les groupes de patients pour lesquels le ratio initial a été conservé après une période de titration de 7 jours et ceux pour lesquels une augmentation majeure de la posologie a été nécessaire pendant cette phase de titration. Dans ce contexte, nous analyserons les éléments qui peuvent influencer ce taux de conversion, afin d'émettre des recommandations sur la posologie d'introduction de la Morphine intrathécale mieux adaptée aux patients cancéreux afin de les soulager plus rapidement.

II/ Matériel et méthodes

1/ Participants

L'étude a concerné tous les patients implantés et suivis pour une analgésie intrathécale au sein du Département Anesthésie-Douleur de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest à Angers entre le 1^{er} Aout 2007 et le 17 Février 2014.

Les critères de sélection pour l'analgésie intrathécale respectaient les recommandations internationales de 2012 (PACC) (28). Les patients éligibles étaient tous atteints d'un cancer non curable responsable de douleurs chroniques avec une auto-évaluation de la douleur par EN (Echelle Numérique) supérieure à 5/10 malgré l'utilisation de Morphine par voie systémique à des doses élevées (Equivalent Morphine Orale (EMO) supérieur à 200 mg par jour) et/ou présentaient des effets indésirables sévères aux opioïdes prescrits. Les patients étaient implantés après avis de la réunion multidisciplinaire de douleur cancéreuse.

Les critères de non inclusion liés aux contre-indications à la technique d'implantation étaient l'hypertension intracrânienne, la présence d'une infection systémique ou localisée au point de ponction, les troubles de l'hémostase, les lésions médullaires. Par ailleurs, les femmes enceintes étaient exclues de l'étude.

Le consentement éclairé des patients était obtenu avant l'implantation.

L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique d'Angers sous le N° 2013 72.

2/ Phase préimplantatoire

Les patients étaient reçus une première fois en consultation douleur lors de laquelle l'histoire de la maladie et de la douleur était retracée. Un examen clinique complet était effectué ainsi qu'une évaluation de la douleur par le patient lui-même à l'aide d'une échelle numérique (EN) en 11 points (0 correspondant à l'absence de douleur et 10 correspondant à une douleur maximale). L'ensemble des effets indésirables liés aux traitements antalgiques utilisés était également noté. La qualité de vie était évaluée à l'aide du *Performans Status* (Annexe N°3). Les dosages biologiques suivants étaient réalisés à l'issue de la consultation : Taux de Prothrombine (TP) et Temps de Céphaline Activé (TCA), numération formule sanguine avec taux de plaquettes.

Avant implantation du dispositif intrathécal, une tomodensitométrie cérébrale était effectuée afin d'éliminer une hypertension intracrânienne, contre-indiquant l'implantation. Une tomodensitométrie du rachis était réalisée dans le même temps afin de déceler un blocage à l'écoulement du liquide céphalo-rachidien, de repérer le niveau de ponction et de calculer la distance peau-LCR.

3/ Choix de la technique, matériel utilisé et implantation

L'implantation était réalisée au bloc opératoire, en condition d'asepsie chirurgicale, chez un patient sous anesthésie générale, en décubitus latéral. L'introduction du cathéter dans l'espace intrathécal était réalisée par voie percutanée, à l'aide d'une aiguille de Tuohy. La

bonne position du cathéter intrathécal était vérifiée par radioscopie per-opératoire et l'extrémité du cathéter était positionnée au plus proche du niveau de la douleur.

En post-opératoire immédiat, l'analgésie intrathécale était débutée et un sevrage complet des opioïdes systémiques était réalisé. Le patient restait ensuite hospitalisé quelques jours pour la surveillance post-opératoire, la prévention du sevrage et l'adaptation des doses d'antalgiques intrathécaux.

Lorsque l'espérance de vie du patient était évaluée inférieure à trois mois, le cathéter intrathécal était relié à un réservoir sous-cutané : Site Intrathécal (SIT). Les antalgiques étaient alors délivrés par une pompe externe.

Lorsque l'espérance de vie du patient était estimée à plus de trois mois, le cathéter était relié à une pompe sous-cutanée : Pompe Intrathécale (PIT), de type Synchronomed II (Medtronic, Minneapolis, USA). Cette pompe est programmable, sa contenance est de 20 ou 40 ml et peut délivrer des débits allant de 0,1 à 10 ml par jour. Elle permet également la délivrance de bolus programmés à la demande du patient dans le cadre d'une analgésie contrôlée par le patient (PCA).

4/ Analgésiques utilisés

A/ La Morphine (50 mg/ml) (MorphineTM, Aguettant, Lyon, France)

La Morphine est un alcaloïde de l'opium fortement hydrophile. Au niveau pré-synaptique, la liaison de la Morphine aux trois types de récepteurs induit une ouverture des canaux potassiques (récepteurs μ et δ) et une fermeture des canaux calciques (récepteurs κ) induisant une diminution de l'entrée de calcium dans le neurone et une diminution du relargage des neurotransmetteurs. Au niveau post-synaptique, l'hyperpolarisation induisant une diminution des potentiels d'action est la conséquence de l'ouverture des canaux potassiques et de la fermeture des canaux calciques. Il existe également au niveau post-synaptique une désinhibition de deux neurones inhibiteurs.

Le délai d'efficacité, la durée d'action, l'absorption et la distribution, la disponibilité aux centres supra spinaux et les effets indésirables centraux des opioïdes intrathécaux sont tous liés à la liposolubilité des opioïdes et à leur affinité pour les récepteurs (30).

La Morphine a une faible liposolubilité et une forte affinité pour les récepteurs. Grâce à son hydrophilie, elle traverse lentement la dure-mère et reste liée longtemps aux récepteurs, ce qui rend son délai d'action long (45 à 75 minutes) mais prolonge sa durée d'action (de 12 à 24 heures). Son faible passage systémique ne permet pas une contribution à l'effet analgésique par ce biais. Sa demi-vie de distribution dans le LCR est de 22 minutes et sa demi-vie d'élimination du LCR est de 4 heures (31). De plus, la diffusion des antalgiques par voie intrathécale est limitée à quelques métamères sus et sous-jacents à l'injection, comme cela a été montré par Flack en 2011 (32). Cela impose un positionnement de l'extrémité du cathéter au plus près des métamères impliqués dans la transmission du message nociceptif et une localisation en arrière du cordon médullaire. Il existe une forte concentration de récepteurs aux opioïdes à proximité des fibres C-terminales des lames I, II et III de la *Substantia Gelatinosa* dans la corne dorsale de la moelle épinière expliquant l'absence de bloc moteur après injection de Morphine intrathécale.

Il existe également une action supra spinale de la Morphine, médiée par les récepteurs $\mu 1$. Elle influence le contrôle inhibiteur descendant via une interaction avec des neurotransmetteurs comme la Noradrénaline, la 5-HT (HydroxyTryptamine), les enképhalines ou la substance P. Elle bloque la transmission inhibitrice descendante interrompant ainsi la transmission spinale de la nociception. La Morphine peut donc induire des effets indésirables centraux comme des nausées-vomissements, une dépression respiratoire ou une sédation (29).

B/ La Clonidine (150 $\mu\text{g/ml}$) (CatapressanTM, Boehringer Ingelheim[®], Paris, France)

La Clonidine est un agoniste des récepteurs $\alpha 2$ -Adrénergiques, inhibant la sécrétion de substance P. Elle pourrait également avoir une action immunomodulatrice. Son efficacité en administration intrathécale a été montrée, particulièrement sur les douleurs neuropathiques (33).

C/ La Ropivacaïne (10 mg/ml) (NaropéineTM, AstraZeneca, Rueil-Malmaison, France)

La Ropivacaïne est un anesthésique local de longue durée d'action. Ses caractéristiques pharmacologiques sont identiques à celles de la Bupivacaïne mais elle semble produire moins de bloc moteur (27). Sa toxicité cardio-vasculaire est moins importante que celle de la Bupivacaïne.

L'utilisation des anesthésiques locaux est recommandée en deuxième ligne dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires sauf pour les douleurs à prédominance neuropathique où elle est recommandée en première intention (PACC 2012) (28) (Annexes N°4 et N°5).

D/ Le Ziconotide (100 µg/ml) (PrialtTM Eisai Pharmaceuticals Inc.[®], La Défense, France)

Le Ziconotide est un analogue synthétique d'un omega-conopeptide retrouvé dans le venin d'un gastropode marin. Il agit en bloquant de manière non-compétitive les canaux calciques voltage-dépendants de type N, présents au niveau médullaire et impliqués dans la transmission du message douloureux nociceptif et neuropathique (34). Son efficacité dans le traitement des douleurs réfractaires par administration intrathécale a été démontrée dans plusieurs études randomisées (35-37). Son utilisation intrathécale est approuvée par la FDA depuis 2004 et par l'EMA depuis 2006. Il est recommandé en première ligne de traitement par les conférences de consensus depuis 2007 (27) tant dans la prise en charge des douleurs nociceptives que neuropathiques (Annexes N°4 et N°5).

5/ Préparation des drogues

Après calcul de la dose intrathécale à l'aide d'un logiciel (Access Database Microsoft), la prescription écrite par le médecin était réalisée sous hotte à flux laminaire par l'unité de reconstitution des chimiothérapies de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'établissement. Les mélanges de Clonidine, Morphine, Ropivacaïne et Ziconotide étaient réalisés dans du sérum physiologique (FreeflexTM). Les remplissages des pompes étaient exécutés sous conditions d'asepsie strictes, par des infirmières formées à cette technique. Une astreinte d'anesthésie était disponible 24h/24h pour la gestion d'éventuelles complications liées à cette technique.

6/ Recueil des données

La douleur était évaluée par le patient à l'aide d'une échelle numérique (EN) en 11 points (0 : pas de douleurs -10 : douleurs insupportables). L'évaluation était réalisée avant implantation et quotidiennement pendant la phase de titration (i.e. de J0 à J7) puis à chaque remplissage de pompe. Le praticien recherchait également l'existence d'une composante neuropathique à cette douleur grâce au questionnaire DN4 (Annexe N°2). Un patient était considéré comme non douloureux si l'EN maximale à J7 était inférieure ou égale à 3.

Les données démographiques suivantes ont également été recueillies : sexe, âge à l'implantation, type de cancer initial. Une évaluation de l'état clinique du patient par l'échelle ECOG *Performans Status* a été réalisée à J0 (Annexe N°3). Un *Performans Status* ≥ 3 était considéré comme témoin d'une altération sévère de la qualité de vie et un facteur de mauvais pronostic du cancer.

Concernant la technique d'implantation, nous avons recueilli : le type de matériel implanté (site intrathécal ou pompe intrathécale). Nous avons assimilé le type de matériel

implanté à l'espérance de vie évaluée du patient, l'implantation d'un SIT correspondant à une espérance de vie évaluée à moins de 3 mois et celle d'une PIT à une espérance de vie supérieure à 3 mois. Nous avons également recueilli le niveau rachidien de localisation de l'extrémité du cathéter intrathécal divisé en deux groupes, un groupe thoracique haut (TH) et cervical (C) correspondant aux niveaux au-dessus de T6 et un groupe thoracique bas (TB) et lombaire (L) correspondant aux niveaux en-dessous de T6. Pour chaque patient étaient également recueillis l'indication de la thérapie intrathécale (IT) : échec des morphiniques systémiques (E), ou échec des morphiniques systémiques associé à des effets indésirables des morphiniques systémiques (E+EI), ainsi que le nombre de jours de thérapie intrathécale. La survie du patient après implantation correspondait au nombre de jours vivants avec IT puisque les patients bénéficiaient de la thérapie intrathécale jusqu'à leur décès.

Les données pharmacologiques suivantes étaient également recueillies : La dose moyenne d'opioïdes systémique à J0 exprimée en EMO, les doses de Morphine et de Ropivacaïne IT à J0 et à J7 et les doses de Clonidine et de Ziconotide IT à J0. Enfin, nous avons recueilli les ratios de Morphine systémique sur Morphine intrathécale (EMO/IT) à J0 et à J7.

Nous avons ensuite séparé les patients en deux groupes en fonction de l'évolution de la dose de Morphine IT entre J0 et J7. Un groupe de patients pour lesquels les doses de Morphine IT étaient identiques entre J0 et J7, appelé groupe « dose suffisante », dans lequel nous avons inclus les patients avec une dose de Morphine diminuée entre J0 et J7 compte-tenu des très faibles variations des doses de Morphine IT chez ces patients.

Un groupe de patients pour lesquels les doses de Morphine IT ont été augmentées entre J0 et J7 appelé groupe « dose insuffisante ».

7/ Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT 2012 (Addinsoft). Un test du χ^2 était effectué pour comparer les différences de proportions des variables catégorielles ; ces données étaient présentées en pourcentage. Les tests *t* de Student étaient utilisés pour comparer les variables continues ; ces données étaient présentées en moyenne (Déviation Standard). Les tests de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les variables continues de distribution non normale et ces variables étaient présentées en médiane (valeurs extrêmes). Les facteurs prédictifs de l'augmentation de la dose de Morphine intrathécale ont

été recherchés par des analyses de régression logistique univariées et multivariées. Nous avons testé la valeur prédictive des rapports Ropivacaïne/Morphine IT à J0 et EMO/Ropivacaïne + Morphine IT à J0 sur la nécessité d'augmenter la dose de Morphine IT à J7 en utilisant l'aire sous la courbe ROC. L'index de Youden a été utilisé pour définir les meilleurs seuils de prédiction d'une augmentation de dose à J7 (38).

La survie des patients a été analysée par test du Log-rank et présentée sur des courbes de Kaplan-Meier. Le seuil de significativité était $p < 0,05$.

III/ Résultats

1/ Caractéristiques démographiques des patients

Deux cent trente neuf patients atteints d'un cancer évolutif ont bénéficié de l'implantation d'un dispositif intrathécal entre le 1^{er} Aout 2007 et le 17 Février 2014.

Leurs caractéristiques sont résumées dans les tableaux Ia et Ib.

125 patients (52,3%) ont bénéficié de l'implantation d'une pompe intrathécale et 113 patients (47,3%) d'un site intrathécal. Un patient a bénéficié d'un cathéter intrathécal tunnelisé. La majorité des patients avaient un *Performans Status* à 3 (46%) ou à 2 (24,3%). L'EMO était en moyenne de 512,7 (\pm 36,4) mg/j. Le ratio EMO/IT à J0 était en moyenne de 246/1 (\pm 20/1). La répartition des types de cancer est présentée Figure 1. La majorité des cancers étaient solides (89,6%) avec une prédominance de cancers broncho-pulmonaires (17,6%) et de cancers du pancréas (16,7%).

La médiane de survie était de 83 jours (7-848). La médiane de survie des patients avec une PIT ou un SIT était respectivement de 166,6 jours (7-848) et de 80,7 jours (8-609), $p < 0,0001$. Pour l'ensemble des patients, l'évaluation de la douleur maximale diminuait de 8,1 (\pm 1,2) à J0 à 2,7 (\pm 1,9) à J7, soit en moyenne, de 67 % (Figure 2).

2/ Analyse de régression logistique

Le groupe « dose suffisante » comprenait 101 patients (42,3%), dont 90 patients pour lesquels la dose de Morphine IT était identique à J7. L'évaluation de la douleur maximale passait de 7,9 (+/-1,3) à J0 à 1,8 (+/-1,8) à J7, soit une diminution moyenne de 77,4%.

Dans ce groupe étaient intégrés les 11 patients pour lesquels la dose de Morphine IT a été diminuée à J7. Chez ces 11 patients, les doses de Morphine IT à J0 et à J7 étaient respectivement de 1,2 mg/j (0,24-9) et de 1,12 mg/j (0,12-9), soit une diminution de 30% (+/-12) entre J0 et J7. Ces 11 patients ont présentés des effets indésirables modérés liés à l'analgésie intrathécale (rétention urinaire, somnolence, nausées-vomissements) avec, par ailleurs, un soulagement satisfaisant de la douleur. Aucun de ces patients n'a présenté de surdosage morphinique, il n'a pas été nécessaire d'introduire de la Naloxone (Narcan©) ni d'avoir recours à l'intubation oro-trachéale.

Le groupe « dose insuffisante » comptait 138 patients (57,7%). Dans ce groupe, la dose de morphine IT passait de 1,96 mg/j (0,2-19,2) à J0 à 4,0 mg/j (0,4-55,2) à J7, soit une augmentation de 276 % entre J0 et J7. L'évaluation maximale de la douleur passait de 8,3 (+/-1,0) à J0 à 3,3 (+/-1,7) à J7, soit une diminution de 60,1 %.

Les résultats de l'analyse de régression logistique sont résumés dans les tableaux IIa et IIb.

En analyse univariée, les EN minimales et maximales à J0 étaient significativement plus élevées dans le groupe « dose insuffisante » que dans le groupe « dose suffisante » (respectivement 4,9 vs 4,4 ; $p=0,03$ et 8,3 vs 7,9 ; $p=0,01$). De même, les EN minimales et maximales à J7 étaient plus élevées dans le groupe « dose insuffisante » que dans le groupe « dose suffisante » (respectivement 0,7 vs 0,4 ; $p=0,01$ et 3,3 vs 1,8 ; $p<0,0001$). Dans le groupe « dose insuffisante », il y avait significativement plus de patients avec une $EN>3$ à J7 (60 vs 20 ; $p=0,0001$).

Il y avait plus de patients avec un *Performans Status* supérieur ou égal à 3 dans le groupe « dose insuffisante » que dans le groupe « dose suffisante » (91 vs 44 ; $p=0,001$). Il y avait plus de PIT dans le groupe « dose suffisante » et plus de SIT dans le groupe « dose insuffisante » (respectivement 67 vs 59 et 79 vs 34 ; $p=0,0003$).

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour le ratio EMO/Morphine IT à J0 (238/1 vs 251/1 ; $p=0,53$). Le ratio EMO/IT à J7 était significativement plus bas dans le groupe « dose insuffisante » que dans le groupe « dose suffisante » (121/1 vs 246/1 ; $p<0,0001$). Le ratio Ropivacaïne/Morphine IT à J0 était significativement plus élevé dans le groupe « dose suffisante » que dans le groupe « dose insuffisante » (5,0 vs 4,0 ; $p=0,03$). L'EMO à J0 était significativement plus élevé dans le groupe « dose insuffisante » que dans le groupe « dose suffisante » (596 mg/j vs 399 mg/j ; $p=0,01$). La dose de Ropivacaïne à J7 était significativement plus élevée dans le groupe « dose insuffisante » que dans la groupe « dose suffisante » (12 mg/j vs 6,0 mg/j ; $p<0,0001$). Les doses de Clonidine et de Ziconotide IT à J0 n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes.

Il n'existait pas de différence significative entre les groupes « dose suffisante » et « dose insuffisante » pour l'âge, le sexe, l'existence d'une douleur neuropathique et la position de l'extrémité du cathéter.

En analyse multivariée, le nombre de patients avec un *Performans Status* supérieur ou égal à 3 était significativement plus important dans le groupe « dose insuffisante » par rapport au groupe « dose suffisante » (OR=0,40 ; IC95 (0,23-0,69), $p=0,001$). Les EN minimales et maximales à J7 étaient également plus élevées dans le groupe « dose insuffisante » par rapport au groupe « dose suffisante » (respectivement OR=0,72 ; IC95 (0,53-0,96), $p=0,03$ et OR=0,64 ; IC95 (0,53-0,77), $p<0,0001$). Le nombre de patient avec une EN>3 à J7 était significativement plus élevé dans le groupe « dose insuffisante » que dans le groupe « dose suffisante » (OR=0,38 ; IC95 (0,20-0,70), $p=0,002$). Il y avait plus de PIT dans le groupe « dose suffisante » et plus de SIT dans le groupe « dose insuffisante » (OR=2,67 ; IC95 (1,52-4,68), $p=0,001$). Le ratio EMO/Ropivacaïne + Morphine IT à J0 était significativement plus élevé dans le groupe « dose insuffisante » que dans le groupe « dose suffisante » (OR=0,99 ; IC95 (0,99-1,00), $p=0,04$). Le ratio Ropivacaïne/Morphine IT à J0 était significativement plus élevé dans le groupe « dose suffisante » que dans le groupe « dose insuffisante » (OR=1,07 ; IC95 (1,002-1,14), $p=0,04$). L'EMO à J0 avait tendance à être plus élevé dans le groupe « dose insuffisante » que dans le groupe « dose suffisante » mais la différence n'était pas significative (OR =0,99 ; IC95 (0,99-1) ; $p=0,09$).

3/ Courbes ROC

Les courbes ROC sont présentées figures 3.

Le meilleur seuil de prédiction d'une dose suffisante à J7 pour le ratio EMO/Ropivacaïne + Morphine IT à J0 était de 61,3 avec une sensibilité à 80% et une spécificité à 36% (AUC (Aire sous la courbe) ROC 0,59). De même, le meilleur seuil de prédiction d'une dose suffisante à J7 pour le ratio Ropivacaïne/Morphine IT à J0 était de 6 avec une sensibilité à 46% et une spécificité à 74% (AUC ROC 0,61).

4/ Analyse de survie

Les courbes de survie sont présentées figures 4.

La survie des patients était significativement plus longue dans le groupe « dose suffisante » que dans le groupe « dose insuffisante » (106 (8-848) jours vs 72,5 (7-609) ; $p=0,0001$). Chez les patients avec un *Performans Status* <3, la survie était significativement plus longue dans le groupe « dose suffisante » que dans le groupe « dose insuffisante ». La courbe de survie des patients du groupe « dose insuffisante » rejoignait la courbe de survie des patients avec un *Performans Status* supérieur ou égal à 3. De même, chez les patients avec une espérance de vie évaluée avant l'implantation à plus de trois mois, la survie était significativement plus longue dans le groupe « dose suffisante » que dans le groupe « dose insuffisante ». La courbe de survie des patients du groupe « dose insuffisante » rejoignait celle des patients avec une espérance de vie évaluée avant l'implantation à moins de trois mois.

IV/ Discussion

Nous avons observé dans notre étude la phase de titration de la Morphine intrathécale dans le cadre d'une polyanalgésie intrathécale chez 239 patients cancéreux souffrant de

douleurs réfractaires aux Morphiniques systémiques afin de réduire sa durée et de soulager plus rapidement les patients en adaptant au mieux la dose initiale de Morphine IT. Cet objectif est atteint à J7 pour l'ensemble des patients puisque l'évaluation de la douleur maximale diminue de plus de 60 % dans les deux groupes. Mais, est-il possible d'affiner la conduite du traitement intrathécale afin de soulager plus rapidement les patients ?

Le premier constat que nous faisons est que, dans notre observation, le ratio de conversion entre la Morphine systémique (EMO) et la Morphine IT n'est pas de 300/1 comme décrit dans la littérature, mais aux alentours de 240/1 et ce, quelque soit l'incrément de dose entre J0 et J7, alors qu'une poly analgésie a été mise en œuvre en première ligne. Ce ratio initial permet d'obtenir un soulagement de la douleur chez près de 40% de nos patients sans pour autant que nous ayons de surdosage ou d'effets indésirables graves. Si 40% de nos patients sont soulagés avec cette dose de Morphine IT initiale, il reste 60% des patients pour lesquels il est nécessaire d'augmenter les doses de Morphine IT pendant la phase de titration. Nous avons voulu, dans notre étude, identifier les facteurs prédictifs d'une nécessité d'augmenter les doses de Morphine intrathécale pendant cette titration.

L'analyse de nos données montre que le stade évolutif du cancer, son mauvais pronostic, l'altération de la qualité de vie et l'intensité de la douleur sont des facteurs qui influencent la phase de titration de la Morphine intrathécale. En effet, il y a plus de patients avec un *Performans Status* supérieur ou égal à 3 dans le groupe de patients nécessitant une augmentation de dose de Morphine IT. De même, il y a plus de patients avec une espérance de vie estimée à moins de 3 mois dans le groupe « dose insuffisante ». On constate également que les patients nécessitant une augmentation de la dose de Morphine IT pendant la titration ont, initialement, des douleurs plus intenses que les patients pour lesquels la dose initiale est adaptée. Tous ces facteurs sont, en fait, probablement liés. En effet, plus la maladie du patient est grave et avancée, plus sa qualité de vie est altérée, plus son espérance de vie est limitée et plus la douleur est importante.

Pourquoi soulager plus rapidement les patients ? Nous avons constaté dans notre étude que la survie des patients ayant une dose de Morphine initiale bien adaptée est plus longue que celle des patients qui nécessitent une augmentation de la dose. Ce résultat reste vrai, même lorsque la survie est ajustée sur l'espérance de vie estimée et sur le *Performans Status*. De plus, la survie des patients du groupe « dose insuffisante » semble rejoindre celle des patients avec l'espérance de vie évaluée avant l'implantation la plus faible et celle des patients avec qualité de vie la plus altérée (*Performans Status* > 3). Il peut donc y avoir un intérêt, en terme de

survie, à soulager plus rapidement les patients, au cours d'une titration plus courte (i.e. moins de 7 jours).

Comment alors adapter la dose de Morphine IT initiale pour permettre un soulagement rapide de la douleur des patients ? Nous utilisons, dans nos protocoles d'analgésie intrathécale, une association de médicaments, et notamment l'ajout d'anesthésiques locaux pour lesquels une synergie d'action a été montrée avec les opioïdes intrathécaux. En effet, dans un modèle d'analgésie obstétricale, Ortner et Al (39) ont montré que l'ED 50 (Effective dose 50, dose pour laquelle la moitié des patients ont un effet du médicament) de la Ropivacaïne était de 4,6 mg et que l'ajout de Sufentanil résultait en une prolongation dose-dépendante de l'analgésie. L'association de Sufentanil à l'ED 20 réduisait la dose nécessaire de Ropivacaïne à 2,1 mg ($p < 0,005$). Dans une autre étude incluant des patientes obstétricales nécessitant une césarienne, Parpaglioni et Al (40) ont démontré que l'ajout de Sufentanil à la Ropivacaïne intrathécale réduisait la dose minimale d'anesthésique local et résultait en une amélioration de l'anesthésie spinale. Il existe peu d'études sur l'association de la Morphine et de la Ropivacaïne intrathécale pour l'analgésie intrathécale dans le cadre du traitement de la douleur cancéreuse (41). Notre étude montre que l'utilisation d'un ratio Ropivacaïne/Morphine IT plus important permet de soulager plus rapidement les patients. Le seuil à 6/1 que nous trouvons pour ce ratio n'a pourtant pas une sensibilité et une spécificité suffisantes pour le recommander en pratique clinique.

La conduite de la titration de la Morphine intrathécale semble également influencée par les doses de Morphine systémique reçues avant l'implantation. En effet, l'Equivalent Morphine Oral est significativement plus élevé dans le groupe « dose insuffisante » par rapport au groupe « dose suffisante ». Deux interprétations semblent possibles pour expliquer cette relation. En premier lieu, nous avons vu que la titration est influencée par la sévérité de la maladie cancéreuse. On peut facilement penser que plus la maladie est grave et avancée, plus le patient risque de présenter des douleurs intenses et donc, plus sa consommation d'opiacés va être importante. De plus, le sevrage complet des opioïdes systémiques peut entraîner, en soi, des douleurs qui amènent à augmenter les doses de Morphine intrathécale pendant la phase de titration.

Il paraît donc cohérent, à la suite de cette étude, de mieux évaluer les patients avant l'implantation en recherchant les facteurs prédictifs d'une augmentation de la dose de Morphine intrathécale, comme un EMO élevé, un *Performans Status* >3 et une évaluation de la douleur supérieure à 8. Il semble alors licite d'utiliser chez ces patients des doses de

Morphine intrathécale initiale plus élevées, probablement entre 1/100 et 1/200 de la dose orale, ou d'utiliser un ratio anesthésique local/Morphine plus élevé afin de les soulager plus rapidement.

Notre étude présente des limites, d'abord par son caractère rétrospectif. De plus, il existe un biais d'information lié au recueil d'une partie des données réalisée a posteriori avec, par conséquent, des données manquantes. Cependant, l'existence d'une base de données dédiée au suivi des patients bénéficiant de la thérapie intrathécale et complétée par les praticiens assurant l'implantation et le suivi a permis de limiter le nombre de données manquantes.

L'espérance de vie était estimée en pré-opératoire lors d'une réunion multidisciplinaire avant de décider du type de matériel implanté. Ceci peut entraîner un biais d'évaluation dans notre étude mais la comparaison de la survie selon le type de matériel montre que les patients ayant une PIT ont une survie significativement plus longue que les patients ayant un SIT et globalement cette évaluation est correcte.

L'analyse multivariée des données permet de s'affranchir d'éventuels biais de confusion.

Le caractère uni-centrique de cette étude peut également induire un biais du à un effet centre. Cependant le nombre important de patients suivis constitue un point fort de cette étude et tous les patients implantés ont été inclus et suivis jusqu'à leur décès, sans perdus de vue.

V/ Conclusion

La titration de la Morphine intrathécale dans le cadre d'une polyanalgésie spinale pour des patients cancéreux douloureux réfractaires aux opioïdes systémiques est efficace pour traiter la douleur mais elle est largement influencée par le stade évolutif de la pathologie cancéreuse, l'altération de la qualité de vie et l'intensité de la douleur initiale. Afin de réduire la durée de la phase de titration et de soulager plus rapidement les patients, il semblerait intéressant, chez les patients les plus graves et les plus douloureux, de débiter la morphine intrathécale à des doses plus élevées, c'est-à-dire avec un ratio inférieur à 250/1. D'autre part, le but de cette technique est de mieux contrôler la douleur et d'améliorer la qualité de vie. Cette étude plaide également pour une utilisation plus précoce de la thérapie intrathécale au cours de l'évolution de la maladie cancéreuse. Enfin, des études prospectives

complémentaires seront nécessaires pour mieux définir quel ratio doit être utilisé pour quel patient ou pour créer des algorithmes de conversion permettant d'adapter au mieux les doses de Morphine intrathécale chez les patients cancéreux douloureux.

VI/ Bibliographie

1. Binder-Foucard F, B.A., Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N, *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012*. http://www.invs.sante.fr/content/download/70153/266199/version/1/file/plaquette_estimation_nationale_incidence_mortalite_cancer_france_1980_2012_tumeurs+solides.pdf, 2013.
2. Breivik, H., et al., *Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes*. Ann Oncol, 2009. **20**(8): p. 1420-33.
3. Larue, F., et al., *Multicentre study of cancer pain and its treatment in France*. BMJ, 1995. **310**(6986): p. 1034-7.
4. INCA, *Enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer*. INCA, 2010(http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9401-synthese-de-lenquete-nationale-2010-sur-la-prise-en-charge-de-la-douleur-chez-des-patients-adultes-atteints-de-cancer).
5. Organization, W.H., *Traitement de la douleur cancéreuse*. World Health Organization, 1987.
6. Walker, V.A., et al., *Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit*. J Pain Symptom Manage, 1988. **3**(3): p. 145-9.
7. Ventafridda, V., *Considerations on cancer pain management*. J Palliat Care, 1987. **3**(2): p. 6-7.
8. Schug, S.A., D. Zech, and U. Dorr, *Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines*. J Pain Symptom Manage, 1990. **5**(1): p. 27-32.
9. Foley, K.M., *The treatment of cancer pain*. N Engl J Med, 1985. **313**(2): p. 84-95.
10. Miguel, R., *Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder?* Cancer Control, 2000. **7**(2): p. 149-56.
11. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 1965. **150**(3699): p. 971-9.
12. Pert, C.B. and S.H. Snyder, *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue*. Science, 1973. **179**(4077): p. 1011-4.
13. Atweh, S.F. and M.J. Kuhar, *Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla*. Brain Res, 1977. **124**(1): p. 53-67.
14. Yaksh, T.L. and T.A. Rudy, *Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics*. Science, 1976. **192**(4246): p. 1357-8.
15. Wang, J.K., L.A. Nauss, and J.E. Thomas, *Pain relief by intrathecally applied morphine in man*. Anesthesiology, 1979. **50**(2): p. 149-51.
16. Rauck, R.L., et al., *Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain*. J Pain, 2003. **4**(8): p. 441-7.
17. Krames, E.S., *Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current practice and clinical guidelines*. J Pain Symptom Manage, 1996. **11**(6): p. 333-52.
18. Burton, A.W., et al., *Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain*. Pain Med, 2004. **5**(3): p. 239-47.
19. Smith, T.J., et al., *Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival*. J Clin Oncol, 2002. **20**(19): p. 4040-9.
20. Van Dongen, R.T., B.J. Crul, and M. De Bock, *Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine/bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases*. Pain, 1993. **55**(1): p. 119-23.
21. Ackerman, L.L., K.A. Follett, and R.W. Rosenquist, *Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations*. J Pain Symptom Manage, 2003. **26**(1): p. 668-77.
22. Alicino, I., et al., *Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: a rapidly acting and effective choice*. Pain, 2012. **153**(1): p. 245-9.
23. Malhotra, V.T., et al., *Intrathecal pain pump infusions for intractable cancer pain: an algorithm for dosing without a neuraxial trial*. Anesth Analg, 2013. **116**(6): p. 1364-70.
24. Bennett, G., et al., *Clinical guidelines for intraspinal infusion: report of an expert panel. PolyAnalgesic Consensus Conference 2000*. J Pain Symptom Manage, 2000. **20**(2): p. S37-43.
25. Hassenbusch, S.J., et al., *Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery-- report of an expert panel*. J Pain Symptom Manage, 2004. **27**(6): p. 540-63.

26. Stearns, L., et al., *Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices*. J Support Oncol, 2005. **3**(6): p. 399-408.
27. Deer, T., 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. **10**(4): p. 300-28.
28. Deer, T.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**(5): p. 436-64; discussion 464-6.
29. Krames, E.S., *Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines*. J Pain Symptom Manage, 1993. **8**(1): p. 36-46.
30. Bernards, C.M., *Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2002. **16**(4): p. 489-505.
31. Lazorthes, Y., et al., *[Analgesia by intrathecally applied morphine. Pharmacokinetics study and application to intractable pain (author's transl)]*. Neurochirurgie, 1980. **26**(2): p. 159-64.
32. Flack, S.H., C.M. Anderson, and C. Bernards, *Morphine distribution in the spinal cord after chronic infusion in pigs*. Anesth Analg, 2011. **112**(2): p. 460-4.
33. Uhle, E.I., et al., *Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain*. Stereotact Funct Neurosurg, 2000. **75**(4): p. 167-75.
34. Schmidtke, A., et al., *Ziconotide for treatment of severe chronic pain*. Lancet, 2010. **375**(9725): p. 1569-77.
35. Rauck, R.L., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain*. J Pain Symptom Manage, 2006. **31**(5): p. 393-406.
36. Staats, P.S., et al., *Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial*. JAMA, 2004. **291**(1): p. 63-70.
37. Wallace, M.S., et al., *Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. Neuromodulation, 2006. **9**(2): p. 75-86.
38. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. Cancer, 1950. **3**(1): p. 32-5.
39. Ortner, C.M., et al., *On the ropivacaine-reducing effect of low-dose sufentanil in intrathecal labor analgesia*. Acta Anaesthesiol Scand, 2010. **54**(8): p. 1000-6.
40. Parpaglioni, R., et al., *Adding sufentanil to levobupivacaine or ropivacaine intrathecal anaesthesia affects the minimum local anaesthetic dose required*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(9): p. 1214-20.
41. Dupoirson, 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**(5): p. 395-403.

VII/ Figures et tableaux

Tableau Ia. Caractéristiques démographiques des patients.

Variable	Valeur (n=239)
<i><u>Démographiques</u></i>	
âge, années	62 (12)
sexe	
- hommes	137 (57)
- femmes	102 (43)
clearance MDRD standardisée (ml/min)	130 (67)
<i><u>Performans statuts</u></i>	
0	10 (4,2)
1	36 (15,1)
2	58 (24,3)
3	110 (46)
4	25 (10,5)
<i><u>Douleur</u></i>	
EN J0	
-Min	4,7 (1,6)
-Max	8,1 (1,2)
EN J7	
-Min	0,6 (1,0)
-Max	2,7 (1,9)
->3, nombre	80 (33,5)
composante neuropathique	108 (45,2)
<i><u>Technique IT</u></i>	
indication	
-échec	169 (70,7)
-échec + EI	70 (29,3)
matériel	
-PIT	125 (52,3)
-SIT	114 (47,7)
position KT	
-TH+C	29 (12,1)
-TB+L	150 (62,8)

Les variables catégorielles sont présentées comme n (%) ; les données continues en moyenne (Déviation Standard) ; les variables continues à distribution non normale en médiane (valeurs extrêmes)

Tableau Ib. Caractéristiques pharmacologiques des patients.

Variable	Valeur
<i><u>Pharmacologie</u></i>	
EMO J0 (mg/j)	512,7 (36,4)
Morphine IT J0 (mg/j)	1,5 (0,2-19,2)
Morphine IT J7 (mg/j)	2,4 (0,12-55,2)
EMO/Morphine IT J0	246 (20)
EMO/Morphine IT J7	174 (17)
Ropivacaïne/Morphine IT J0	4 (0,25-30)
EMO/Ropivacaïne+Morphine IT J0	42,6 (1,02-357,1)
Ropivacaïne IT J0 (mg/j)	6 (1-24)
Ropivacaïne IT J7 (mg/j)	8,1 (1-43,2)
Ziconotide IT J0 (µg/j)	0,48 (0-3,6)
Clonidine IT J0 (µg/j)	6 (0-48)
<i><u>Durée d'IT</u></i> (jours)	83 (7-848)

Les variables catégorielles sont présentées comme n (%) ; les données continues en moyenne (Déviation Standard) ; les variables continues à distribution non normale en médiane (valeurs extrêmes)

Figure 1. Répartition des types de cancer.

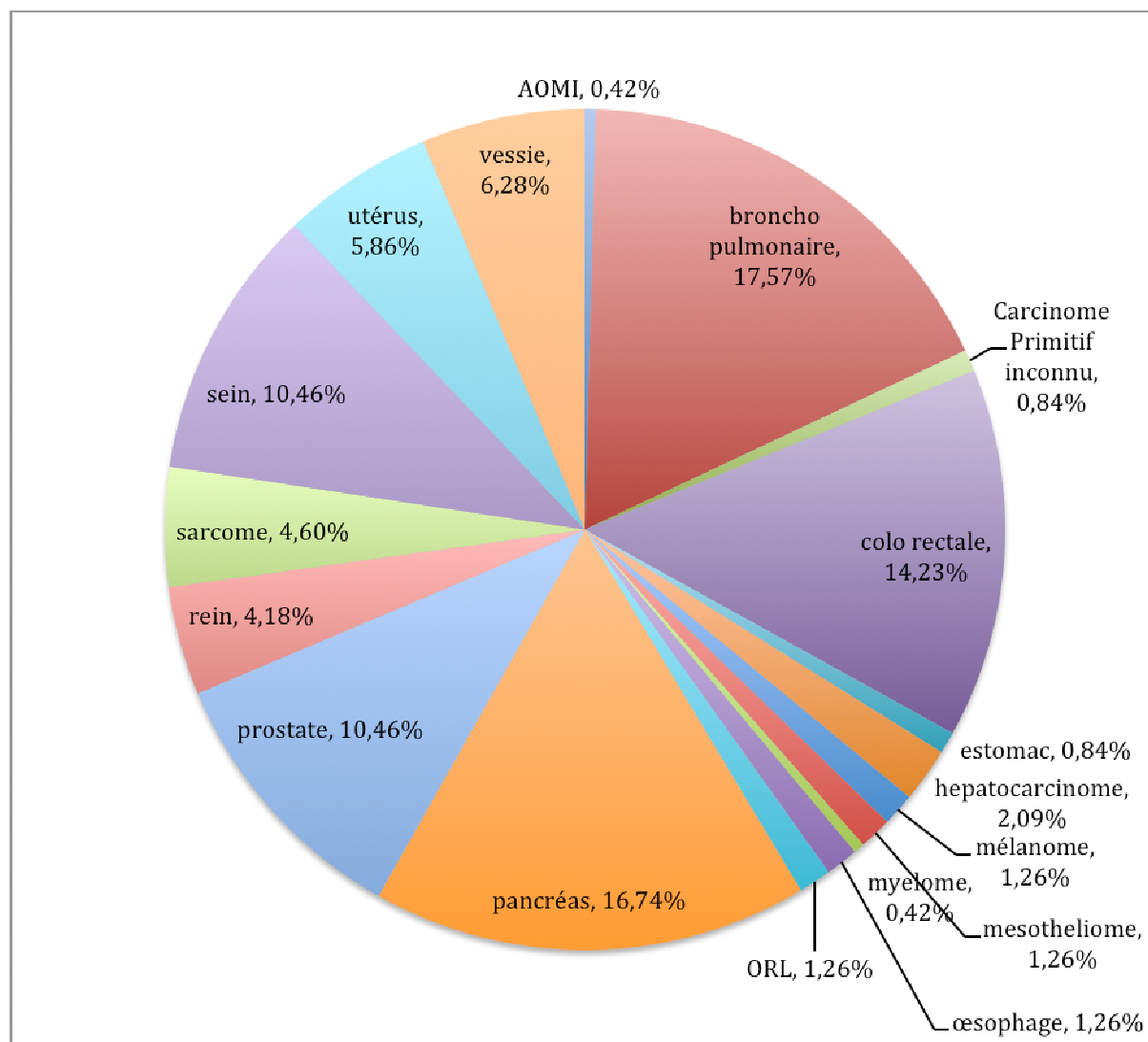


Figure 2. Echelles Numériques à J0 et à J7.

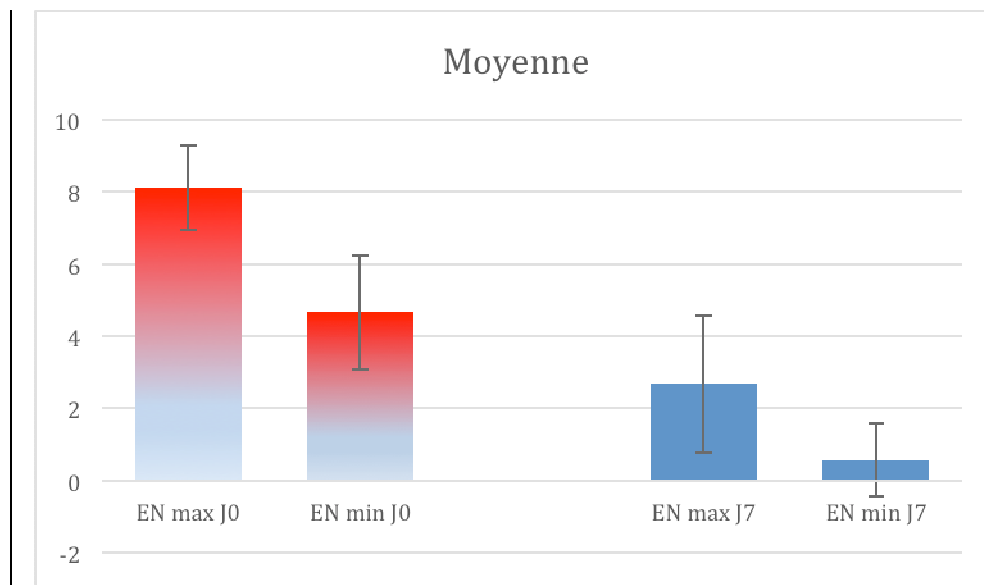


Tableau IIa. Analyse de régression logistique des données démographiques.

Variable	Dose suffisante	Dose insuffisante	Analyse univariée	Analyse multivariée	
			Student, p	OR (IC 95%)	p
Nombre de patients	101 (42,3)	138 (57,7)			
<u>Démographiques</u>					
âge, années	63,8 (13,7)	61,1 (11,1)	0,09		
sexe					
- hommes	53 (52,5)	84 (60,9)			
- femmes	48 (47,5)	54 (39,1)	0,20		
clearance MDRD (ml/min)	119 (56,2)	138 (73,4)	0,05		
<u>Performans statuts</u>					
≥3	44 (43,6)	91 (65,9)			
<3	57 (56,4)	47 (34,1)	0,001	0,40 (0,23-0,69)	0,001
<u>Douleur</u>					
EN J0					
-Min	4,4 (1,8)	4,9 (1,4)	0,03		
-Max	7,9 (1,3)	8,3 (1,0)	0,01		
EN J7					
-Min	0,4 (0,9)	0,7 (1,1)	0,01	0,72 (0,53-0,96)	0,03
-Max	1,8 (1,8)	3,3 (1,7)	<0,0001	0,64 (0,53-0,77)	<0,0001
->3, nombre	20 (19,8)	60 (43,5)	0,0001	0,38 (0,20-0,70)	0,002
composante neuropathique	44 (43,6)	64 (46,4)	0,67		
<u>Technique IT</u>					
indication					
-échec	57 (56,4)	112 (81,2)			
-échec + EI	44 (43,6)	26 (18,8)	<0,0001	3,03 (1,66-5,34)	0,0003
matériel					
-PIT	67 (66,3)	59 (42,8)			
-SIT	34 (33,7)	79 (57,2)	0,0003	2,67 (1,52-4,68)	0,001
position KT					
-TH+C	11 (10,9)	18 (13)			
-TB+L	59 (58,4)	91 (65,9)	0,89		

Les variables catégorielles sont présentées comme n (%) ; les données continues en moyenne (Déviation Standard) ; les variables continues à distribution non normale en médiane (valeurs extrêmes).

Un p<0,05 est considéré comme statistiquement significatif

OR = Odds Ratio

IC = Intervalle de Confiance

Tableau IIb. Analyse de régression logistique des données pharmacologiques.

Variable	Dose suffisante	Dose insuffisante	Analyse univariée	Analyse multivariée	
			Student, p	OR (IC 95%)	p
<i>Pharmacologie</i>					
EMO J0 (mg/j)	399 (467)	596 (613)	0,01		
Morphine IT J0 (mg/j)	1,2 (0,24-9)	1,96 (0,2-19,2)	0,01		
Morphine IT J7 (mg/j)	1,12 (0,12-9)	4,0 (0,4-55,2)	<0,0001		
EMO/Morphine IT J0	238 (149)	251 (165)	0,53		
EMO/Morphine IT J7	246 (152)	121 (88)	<0,0001		
Ropivacaïne/Morphine IT J0	5,0 (0,25-26)	4,0 (0,36-30)	0,03	1,07 (1,002-1,14)	0,04
EMO/Ropivacaïne+Morphine IT J0	40 (1,02-250)	45,06 (2,38-357)	0,045	0,99 (0,99-1,00)	0,04
Ropivacaïne IT J0 (mg/j)	6,0 (1-24)	6,86 (2-21,6)	0,34		
Ropivacaïne IT J7 (mg/j)	6,0 (1-31,2)	12 (2-43,2)	<0,0001	0,69 (0,60-0,79)	<0,0001
Ziconotide J0 (µg/j)	0,48 (0-3,6)	0,48 (0-3,6)	0,28		
Clonidine IT J0 (µg/j)	6,0 (0-48)	6,0 (0-38)	0,76		
<i>Survie</i> (jours)					
	106 (8-848)	72,5 (7-609)	0,0001	1 (1,00-1,01)	0,008

Les variables catégorielles sont présentées comme n (%) ; les données continues en moyenne (Déviation Standard) ; les variables continues à distribution non normale en médiane (valeurs extrêmes).

Un p<0,05 est considéré comme statistiquement significatif

OR = Odds Ratio

IC = Intervalle de Confiance

Figures 3. Courbes ROC

Figure 3a. Ratio EMO/Naropéine + Morphine IT à J0.

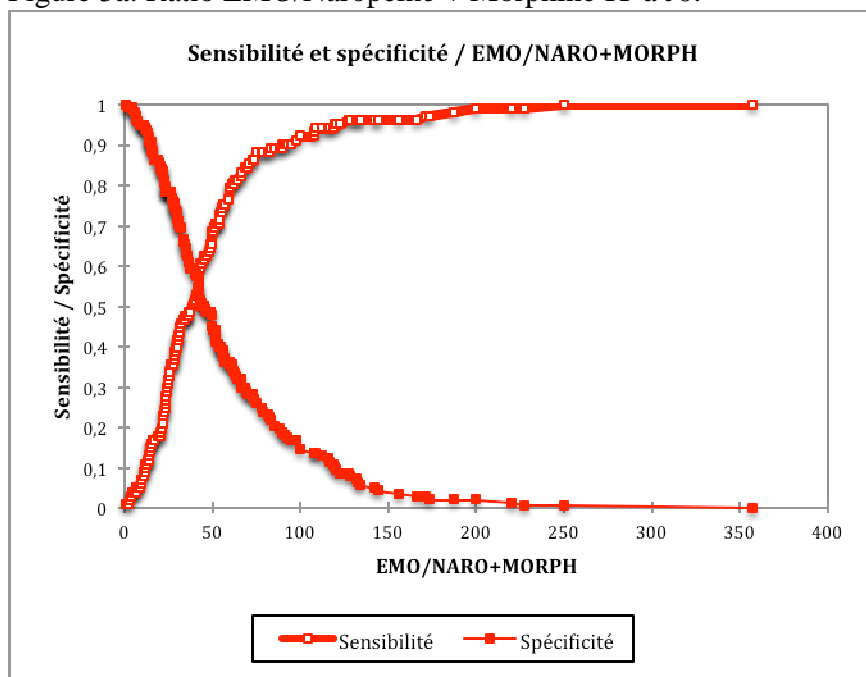
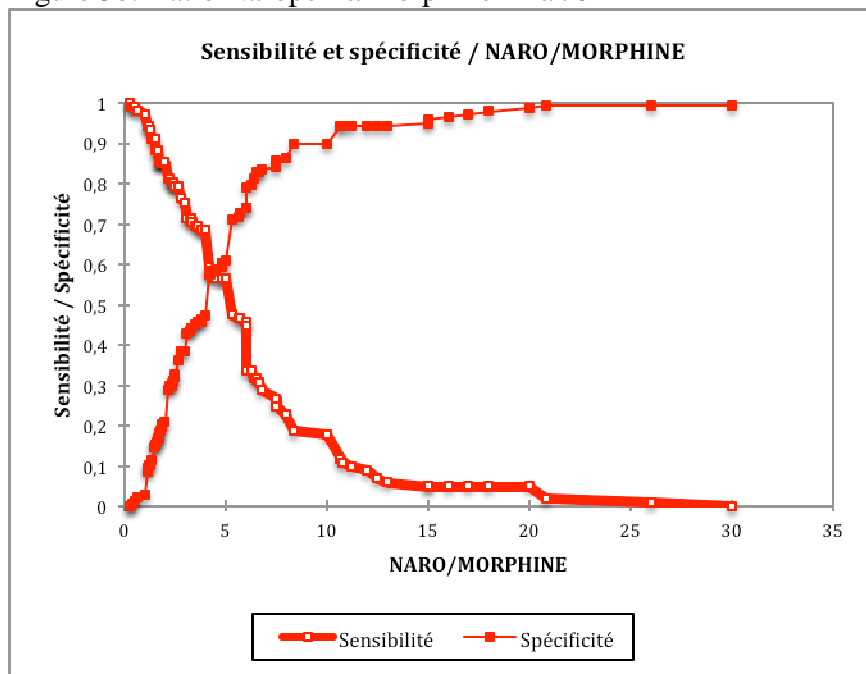


Figure 3b. Ratio Naropéine/Morphine IT à J0



Figures 4. Courbes de survie

Figure 4a. Survie ajustée au *Performans Status*.

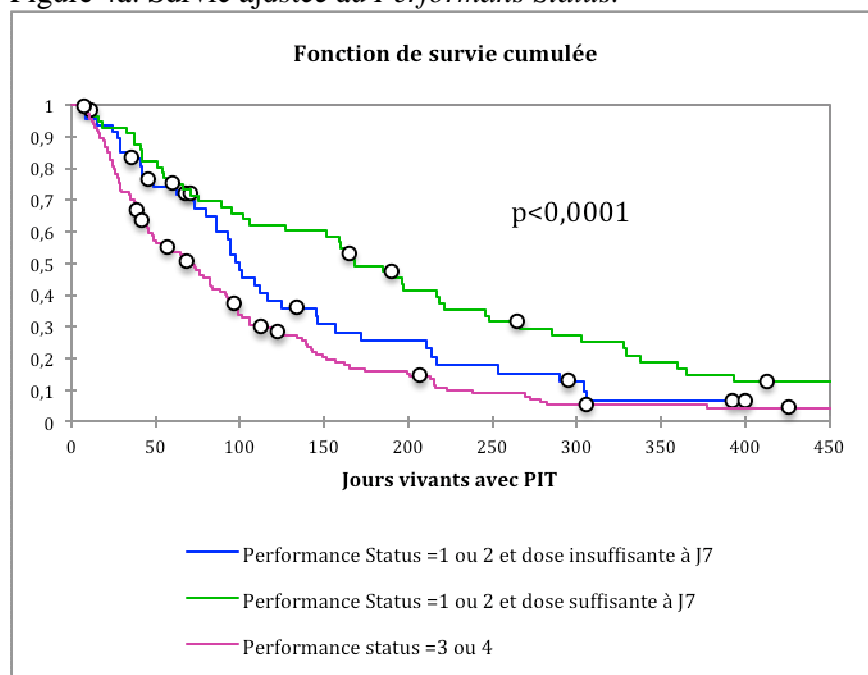
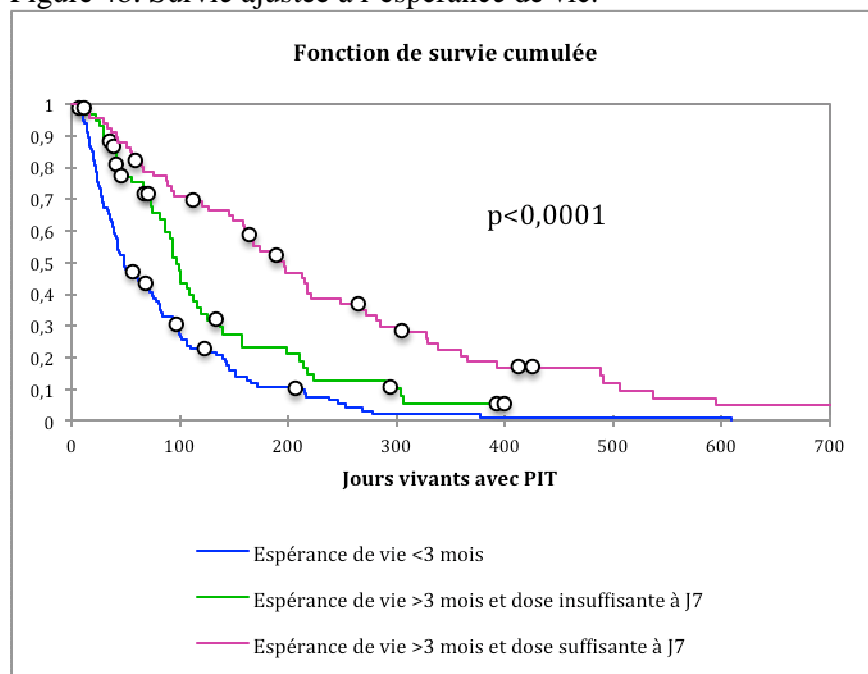


Figure 4b. Survie ajustée à l'espérance de vie.

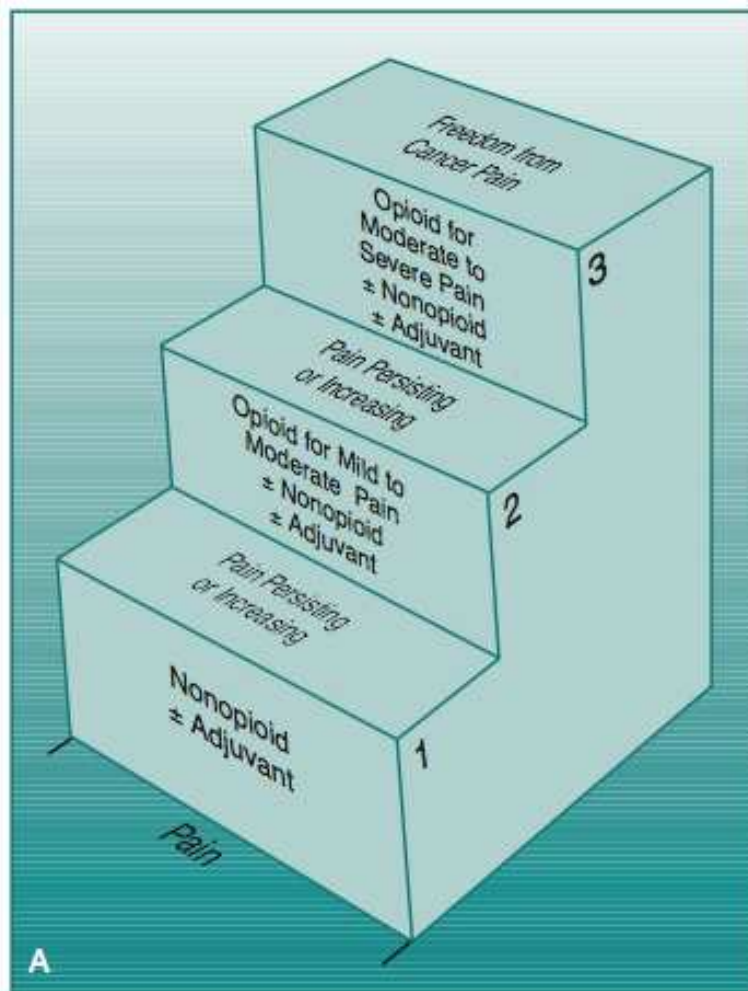


VIII/ Tables des matières

I/ Introduction	12
1/ Contexte	13
2/ Objectif.....	14
II/ Matériels et méthodes	14
1/ Participants.....	14
2/ Phase préimplantatoire	15
3/ Choix de la technique, matériel utilisé et implantation	15
4/ Analgésiques utilisés	16
A/ La Morphine (50 mg/ml) (Morphine TM , Aguettant, Lyon, France).....	16
B/ La Clonidine (150 µg/ml) (Catapressan TM , Boehringer Ingelheim [®] , Paris, France)..	17
C/ La Ropivacaïne (10 mg/ml) (Naropéine TM , AstraZeneca, Rueil-Malmaison, France)	18
D/ Le Ziconotide (100 µg/ml) (Prialt TM Eisai Pharmaceuticals Inc. [®] , La Défense, France)	18
5/ Préparation des drogues.....	19
6/ Recueil des données.....	19
7/ Analyse statistique	20
III/ Résultats	21
1/ Caractéristiques démographiques des patients.....	21
2/ Analyse de régression logistique	22
3/ Courbes ROC	24
4/ Analyse de survie.....	24
IV/ Discussion.....	24
V/ Conclusion.....	27
VI/ Bibliographie.....	29
VII/ Figures et tableaux.....	31
VIII/ Tables des matières	39
IX/ Annexes	40

IX/ Annexes

Annexe N°1



Organization, W.H., *Traitement de la douleur cancéreuse*. World Health Organization, 1987.

Annexe N°2

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al.* Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57.

Annexe N°3

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

Annexe N°4

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			

Line 1: Morphine and ziconotide are approved by the US Food and Drug Administration for IT therapy and are recommended as first-line therapy for neuropathic pain. The combination of morphine and bupivacaine is recommended for neuropathic pain on the basis of clinical use and apparent safety. **Line 2:** Hydromorphone, alone or in combination with bupivacaine or clonidine, is recommended. Alternatively, the combination of morphine and clonidine may be used. **Line 3:** Third-line recommendations for neuropathic pain include clonidine, ziconotide plus an opioid, and fentanyl alone or in combination with bupivacaine or clonidine. **Line 4:** The combination of bupivacaine and clonidine (with or without an opioid drug) is recommended. **Line 5:** Baclofen is recommended on the basis of safety, although reports of efficacy are limited.

Deer, T.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(5): p. 436-64; discussion 464-6.

Annexe N°5

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			

Line 1: Morphine and ziconotide are approved by the US Food and Drug Administration for IT therapy and are recommended as first-line therapy for nociceptive pain. Hydromorphone is recommended on the basis of widespread clinical use and apparent safety. Fentanyl has been upgraded to first-line use by the consensus conference. **Line 2:** Bupivacaine in combination with morphine, hydromorphone, or fentanyl is recommended. Alternatively, the combination of ziconotide and an opioid drug can be employed. **Line 3:** Recommendations include clonidine plus an opioid (i.e., morphine, hydromorphone, or fentanyl) or sufentanil monotherapy. **Line 4:** The triple combination of an opioid, clonidine, and bupivacaine is recommended. An alternate recommendation is sufentanil in combination with either bupivacaine or clonidine. **Line 5:** The triple combination of sufentanil, bupivacaine, and clonidine is suggested.

Deer, T.R., et al., *Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinial) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel*. Neuromodulation, 2012. 15(5): p. 436-64; discussion 464-6.

Annexe N°6

Table 3. Recommended Starting Dosage Ranges of Intrathecal Medications.

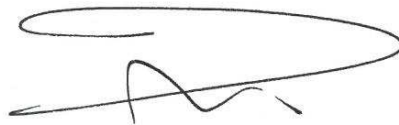
Drug	Recommended starting dosage
Morphine	0.1–0.5 mg/day
Hydromorphone	0.02–0.5 mg/day
Ziconotide	0.5–2.4 mcg/day
Fentanyl	25–75 mcg/day
Bupivacaine	1–4 mg/day
Clonidine	40–100 mcg/day
Sufentanil	10–20 mcg/day

Deer, T.R., et al., *Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinial) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel*. Neuromodulation, 2012. 15(5): p. 436-64; discussion 464-6.

PERMIS D'IMPRIMER

**THÈSE DE Madame MERCERON-DEMEILLEZ
Sybille**

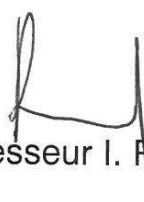
Vu, le Directeur de thèse



Vu, le Président du jury de thèse



**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**


Professeur I. RICHARD



Vu et permis d'imprimer

MERCERON-DEMEILLEZ Sybille

***ETUDE DE LA TITRATION DE LA MORPHINE INTRATHECALE CHEZ
LES PATIENTS CANCEREUX REFRACTAIRES AUX OPIOIDES
SYSTEMIQUES. QUEL RATIO DE CONVERSION POUR QUELS
PATIENTS ?***

RESUME

L'analgésie intrathécale (IT) est une alternative dans la prise en charge des douleurs réfractaires aux opioïdes systémiques chez les patients cancéreux. Un ratio de conversion de 300/1 entre la Morphine systémique et la Morphine IT est classiquement rapporté dans la littérature. Cependant, en pratique clinique, une augmentation significative des doses de Morphine IT est souvent nécessaire pour obtenir un soulagement de la douleur. L'objectif de notre étude observationnelle est d'analyser les facteurs de conversion utilisés lors de l'introduction de la Morphine intrathécale afin d'en réduire la durée de titration et de soulager plus rapidement les patients, tout en évitant les surdosages.

Nous avons examiné rétrospectivement les dossiers de 239 patients bénéficiant de la thérapie IT dans le cadre de douleurs d'origine cancéreuse. Les patients étaient divisés en deux groupes en fonction de l'évolution de la dose de Morphine IT entre J0 et J7 (un groupe "dose suffisante" et un groupe "dose insuffisante"). Le ratio de conversion initiale était en moyenne de 240/1. Les facteurs suivants influençaient la titration de la Morphine intrathécale : le Performans Status, l'espérance de vie estimée du patient, le ratio EMO/Naropéine + Morphine IT, le ratio Naropéine/Morphine IT à J0. Il n'y a eu aucun surdosage lors de la phase de titration de la Morphine IT.

En conclusion, chez les patients les plus graves et les plus douloureux, un ratio de conversion inférieur à 240/1 pourrait être utilisé pour soulager plus rapidement les patients cancéreux présentant des douleurs réfractaires aux opioïdes systémiques.

MOTS-CLES

morphine intrathécale

ratio de conversion

analgésie intrathécale

FORMAT

☐ **Mémoire**

☒ **Article**¹ : ☒ à soumettre ☐ soumis ☐ accepté pour publication ☐
publié

suivi par : Docteur Denis DUPOIRON

¹ statut au moment de la soutenance