

Traitement de la douleur chronique par administration continue de médicaments par voie intrathécale

Dr CHRISTOPHE PERRUCHOUD^{a,b} et Dr MATTHIEU CACHEMAILLE^b

Rev Med Suisse 2022; 18: 1254-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.787.1254

La thérapie intrathécale, apparue au début des années 80, a pour but d'administrer dans le liquide céphalo-rachidien, au moyen d'une pompe implantée, des médicaments antalgiques hautement concentrés tout en limitant leurs effets secondaires systémiques. Les opioïdes restent le traitement de première ligne, avec une évidence d'efficacité claire lors de douleurs cancéreuses. En revanche, son efficacité reste limitée lors de pathologies non cancéreuses, dans lesquelles elle est plutôt considérée comme un traitement de dernier recours. L'implantation de ce dispositif nécessite une sélection adéquate des patients ainsi qu'un suivi régulier, dans le but d'adapter le traitement, de procéder au remplissage du réservoir et d'éviter les éventuelles complications.

Intrathecal drug delivery for chronic pain management

Intrathecal drug delivery appeared in the early eighties and allows to administer high concentrate analgesic medications in the cerebrospinal fluid with higher efficacy and a limited incidence of systemic side effects. Opioids are still the first line treatment with high-quality evidence for chronic cancer pain, and limited evidence for chronic non-cancer pain, being often considered as a last resort therapy. Device implantation requires a strict patient's selection with a close follow-up in order to adapt therapy, refill the reservoir and detect and prevent potential severe complications.

INTRODUCTION

La découverte en 1971 des récepteurs aux opiacés et de leur existence dans les tissus nerveux a ouvert la voie aux premières études cliniques démontrant l'efficacité analgésique de la morphine administrée par voie spinale.^{1,2} Au cours des décennies suivantes, l'identification du rôle des systèmes GABAergiques, adrénérgiques, cholinérgiques ou glutamérgiques dans la modulation des afférences douloureuses a accéléré le développement de nouvelles molécules à usage intrathécal.

La première implantation d'une pompe intrathécale à morphine pour le traitement des douleurs cancéreuses date de 1981.³ Trois ans plus tard est implantée la première pompe à baclofène pour le traitement de la spasticité. Les premiers

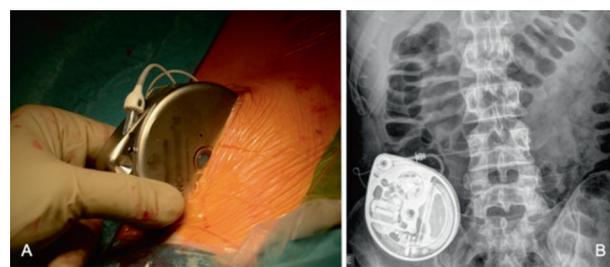
modèles de pompe permettaient uniquement un débit d'administration fixe et les doses ne pouvaient être adaptées qu'en modifiant la concentration du mélange contenu dans le réservoir. La première pompe programmable a été introduite sur le marché en 1991.⁴

L'avantage majeur de la thérapie intrathécale repose sur l'administration du médicament directement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), permettant un effet rapide et efficace. L'absence de premier passage hépatique et le contournement de la barrière hémato-encéphalique diminuent drastiquement les doses nécessaires (de l'ordre de 100 fois moins par rapport à l'administration orale). L'incidence et la magnitude des effets secondaires, notamment ceux des opiacés, sont ainsi considérablement diminués.⁵ De plus, l'administration programmée et continue de médicaments est indépendante de la compliance du patient. La voie intrathécale offre également la possibilité de traitements (anesthésique local ou ziconotide par exemple) non disponibles par la voie systémique.

La pompe est constituée d'un réservoir (d'une contenance variant de 20 à 40 ml selon les modèles), d'un système d'administration (pompe à galets ou à injection) et d'une batterie d'une durée de vie moyenne de 7 ans. La pompe est généralement implantée dans le tissu sous-cutané de la paroi abdominale (**figure 1**). Elle est ensuite connectée à un cathéter souple qui entre dans le canal rachidien au niveau lombaire et chemine dans l'espace sous-arachnoïdien. Étant donné les faibles débits et la distribution limitée des médicaments administrés dans le LCR, l'extrémité distale du cathéter est

FIG 1 Implantation d'une pompe intrathécale

A. Insertion de la pompe au niveau de la paroi abdominale. La membrane de silicone permettant l'accès au réservoir pour le remplissage est visible au milieu de la pompe. B. Radiographie de l'abdomen de face d'un patient porteur d'une pompe intrathécale.



^aClinique de la douleur, Hôpital de la Tour, 1217 Meyrin/Genève, ^bCentre d'antalgie, Service d'anesthésiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne

christophe.perruchoud@chuv.ch | matthieu.cachemaille@chuv.ch

placée en regard de la zone douloureuse à traiter. Pour une douleur abdominale haute (cancer du pancréas par exemple), l'extrémité du cathéter se situera au niveau D5, pour une douleur thoracique haute (tumeur de Pancoast-Tobias par exemple), au niveau C4, et pour une lombo-sciatalgie (douleur persistante avec chirurgie du rachis par exemple), au niveau D9.

Le patient dispose également d'une télécommande sans fil, lui permettant de s'administrer de manière autonome des bolus préprogrammés, notamment en cas de douleurs paroxystiques. Cette fonctionnalité est disponible depuis 2004.⁶ À noter encore que la majorité des pompes intrathécales actuellement sur le marché sont IRM-compatibles (3 teslas).

INDICATIONS ET SÉLECTION DES PATIENTS

La sélection rigoureuse des patients candidats à une administration intrathécale par pompe implantée est cruciale pour le succès de la thérapie. Un diagnostic clair et une étiologie objective des douleurs sont un prérequis nécessaire pour envisager l'implantation d'un tel dispositif. Parmi les autres critères de sélection figurent un échec de réponse aux traitements conservateurs, une intolérance majeure aux traitements pharmacologiques conventionnels et l'absence de solution chirurgicale à visée correctrice.

Les indications les plus répandues incluent les douleurs cancéreuses, les douleurs persistantes après chirurgie du rachis, les douleurs chroniques d'étiologie mixte nociceptive et neuropathique, et le syndrome douloureux régional complexe. À l'exception des patients cancéreux, une évaluation psychologique et un test d'administration (injection unique par ponction lombaire) préalables sont recommandés avant l'implantation du système définitif.

Les contre-indications à cette thérapie sont les patients présentant des troubles majeurs de la coagulation, des lésions de la colonne vertébrale ayant un impact sur la circulation du LCR, une hypertension intracrânienne, une infection locale aux zones d'insertion du cathéter et du placement de la pompe, et une pathologie psychiatrique rendant imprévisible la gestion de ce dispositif.⁷

EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE INTRATHÉCALE

Plusieurs études prospectives et/ou randomisées, ainsi qu'une méta-analyse publiée récemment, ont évalué l'utilisation des pompes implantables dans des situations oncologiques palliatives.^{5,8-10} Ces études ont montré une diminution significative des douleurs, une réduction des effets secondaires et des besoins en antalgiques par voie systémique, et possiblement une meilleure survie.¹¹

Malgré un coût initial important lié essentiellement au matériel, l'administration intrathécale par pompe implantée est plus rentable qu'un traitement médical optimal déjà après trois mois d'utilisation.^{12,13} La mise en place d'une pompe implantée est généralement indiquée lorsque l'espérance de vie du patient est supérieure à 3 mois. Toutefois, cette dernière

étant difficile à prédire et pouvant potentiellement être prolongée par une prise en charge efficace de la douleur, certains auteurs recommandent l'implantation d'une pompe en l'absence de risque évident de mort imminente, indépendamment de l'espérance de vie estimée.¹⁴

Pour les pathologies non cancéreuses, l'évidence concernant son efficacité est moins claire.¹⁵ Une revue de la littérature a montré un niveau d'évidence de degré III (limitée) due essentiellement au manque d'études randomisées.¹⁶ Falco et coll. ont confirmé cela dans leur analyse de 2013 en ne retenant que 7 études sur 28, toutes observationnelles, pour conclure à une évidence limitée de l'analgésie intrathécale sur la douleur à court et long termes, respectivement < 1 an et > 1 an, et sur l'amélioration fonctionnelle chez les patients non cancéreux.¹⁷ Toutefois, son utilisation reste recommandée lors de douleurs lombaires axiales ou de syndrome douloureux régional complexe, en absence d'indications chirurgicales et en cas d'insuffisance du traitement analgésique médicamenteux et d'autres thérapies interventionnelles.¹⁸

Pour le traitement de la spasticité, l'administration intrathécale de baclofène est efficace, notamment en cas de lésions médullaires ou cérébrales, de sclérose en plaques ou d'infirmité motrice cérébrale. Ce traitement est réservé aux patients dont la spasticité limite les postures, les soins ou le repos, interfère avec l'autonomie et la marche, et provoque des douleurs.¹⁹

IMPLANTATION ET TECHNIQUE CHIRURGICALE

L'intervention se déroule au bloc opératoire sous sédation ou en anesthésie générale. Le patient est installé en décubitus latéral de manière à pouvoir accéder à la région lombaire et à la paroi abdominale. L'insertion et la montée du cathéter se réalisent sous fluoroscopie. La position intrathécale du cathéter est confirmée par le reflux de LCR. Le cathéter est fixé au niveau de son site d'entrée dans la colonne lombaire. Il est ensuite tunnélisé jusqu'à une logette confectionnée dans le tissu sous-cutané de la paroi abdominale. L'extrémité proximale du cathéter est connectée à la pompe préalablement remplie. Une surveillance postopératoire de 24 à 48 heures en milieu de soins intensifs ou continus est recommandée lors de l'initiation du traitement intrathécal.

Le remplissage est réalisé en ambulatoire à intervalles réguliers et se fait par ponction percutanée dans le septum de silicone situé au milieu de la pompe. Le délai entre deux remplissages dépend du débit de la pompe et du nombre de bolus réalisés par le patient. Il varie en général entre 3 semaines et 3 mois.

MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS

Différents types de médicaments peuvent être administrés par voie intrathécale: les opioïdes, (morphine, hydromorphone, fentanyl et sufentanil), le ziconotide (Prialt), le baclofène, ainsi que les adjuvants comme la bupivacaïne et la clonidine. Seule l'administration intrathécale de morphine, de ziconotide et de baclofène est actuellement approuvée par la FDA.

Des recommandations issues de plusieurs groupes d'experts internationaux ou sociétés scientifiques sont régulièrement publiées concernant les différentes lignes de traitement, les doses et les concentrations maximales des solutions médicamenteuses.²⁰⁻²²

Les opioïdes constituent le pilier principal de l'administration intrathécale et exercent leur effet analgésique en réduisant la libération de certains neurotransmetteurs et en hyperpolarisant les membranes des neurones de la corne dorsale, inhibant ainsi la transmission de la douleur. La morphine, l'hydromorphone ou le fentanyl sont les opiacés les plus fréquemment administrés. Les anesthésiques locaux tels que la bupivacaïne agissent par blocage des canaux sodiques, inhibant ainsi le potentiel d'action dans les neurones de la corne dorsale et produisant un effet analgésique réversible. La clonidine, un agoniste α_2 , module la transmission de la douleur en diminuant la libération des neurotransmetteurs de la fibre C, de la substance P, du peptide lié au gène de la calcitonine et en bloquant l'activité sympathique préganglionnaire. Le ziconotide est un antagoniste des canaux calciques spécifiques des terminaisons présynaptiques de la corne dorsale de la moelle épinière qui bloque la libération des neurotransmetteurs dans les fibres afférentes nociceptives primaires.

Le recours aux combinaisons de médicaments intrathécaux pour le traitement de la douleur chronique permet un effet synergique, reconnu comme plus efficace que la monothérapie. La combinaison d'un anesthésique local et d'un opiacé réduit notamment l'escalade des doses des opiacés.²³

COMPLICATIONS

Les complications de l'administration intrathécale peuvent être liées au geste chirurgical, au matériel d'implantation ou aux médicaments infusés. Les complications chirurgicales incluent les infections, les hématomes, les fuites de LCR et séromes, les céphalées postponctionnelles et les lésions neurologiques. Le composant le plus vulnérable du matériel implanté est le cathéter, siège des complications les plus fréquentes (incidence globale d'environ 2%) comme les obstructions, les migrations ou les ruptures.⁹ Les dysfonctions touchant la pompe (à l'origine d'un sous- ou surdosage) sont extrêmement rares.

En raison des doses réduites par rapport à l'administration systémique, les effets secondaires des médicaments intrathécaux sont plus rares mais restent néanmoins possibles: sédation, œdème des membres inférieurs, nausées, rétention urinaire ou prurit pour les opiacés; parésie motrice, rétention urinaire ou hypotension pour les anesthésiques locaux; hypo-

tension et bradycardie pour la clonidine, et complications psychiatriques de type psychose pour le ziconotide. Une complication spécifique à l'administration intrathécale continue de morphine ou d'hydromorphone est le développement d'un granulome à l'extrémité du cathéter. Cette prolifération de tissu cicatriciel peut progressivement comprimer la moelle épinière et parfois nécessiter une ablation chirurgicale.

Des complications liées aux remplissages itératifs des pompes sont également décrites. La plus redoutée est l'extravasation accidentelle en sous-cutané de médicaments hautement concentrés, pouvant conduire à des surdosages massifs par réabsorption systémique et nécessiter une hospitalisation en unité surveillée.

CONCLUSION

Les évidences d'efficacité de l'administration intrathécale sont plus élevées pour la prise en charge de la douleur cancéreuse que pour la douleur non cancéreuse. Le médicament de référence reste la morphine. La thérapie intrathécale peut s'accompagner d'effets secondaires et de complications importants. Outre les problèmes techniques, tels que la migration ou la fuite du cathéter (provoquant des symptômes de sevrage aigus), l'infection est une complication potentiellement grave.

Comme pour toutes les formes de neuromodulation, la clé du succès de l'administration intrathécale par pompe implantée réside dans le respect des meilleures pratiques, dans la sélection rigoureuse des patients et leurs suivis réguliers.

Conflit d'intérêts: Christophe Perruchoud est consultant pour Medtronic (advisory board). L'autre auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'administration intrathécale de médicaments est à considérer chez les patients présentant des douleurs oncologiques résistantes à une antalgie conventionnelle (> 200 mg équivalent de morphine orale par jour)
- Ce dispositif permet une gestion autonome de la douleur par une administration continue et à la demande du patient
- La combinaison des médicaments permet une synergie de l'effet antalgique
- Cette approche permet une meilleure analgésie et une réduction des effets secondaires systémiques, comparée à un traitement oral, mais nécessite une sélection et un suivi rigoureux du patient

1 Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia Mediated by a Direct Spinal Action of Narcotics. *Science* 1976;192:1357-8. DOI: 10.1126/science.1273597.

2 Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain Relief by Intrathecally Applied Morphine in Man. *Anesthesiology* 1979;50:149-51. DOI: 10.1097/0000542-197902000-00013.

3 Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous Low-Dose Intrathecal

Morphine Administration in the Treatment of Chronic Pain of Malignant Origin. *Mayo Clin Proc* 1981;56:516-20.

4 Wallace M, Yaksh TL. Long-Term Spinal Analgesic Delivery: A Review of the Preclinical and Clinical Literature. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:117-57.

5 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;20:4040-9. DOI: 10.1200/JCO.2002.02.118.

6 Ilias W, le Polain B, Buchser E, Demartini L, oPTiMa Study Group. Patient-Controlled Analgesia in Chronic Pain Patients: Experience with a New Device Designed to Be Used with

Implanted Programmable Pumps. *Pain Pract* 2008;8:164-70. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2008.00187.x.

7 Bottros MM, Christo PJ. Current Perspectives on Intrathecal Drug Delivery. *J Pain Res* 2014;7:615-26. DOI: 10.2147/JPR.S37591.

8 Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, et al. Long-Term Intrathecal Opioid Therapy with a Patient-Activated, Implanted

- Delivery System for the Treatment of Cancer Pain. *J Pain* 2003;4:441-7.
- 9 Stearns LM, Abd-Elseyed A, Perruchoud C, et al. Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: An Analysis of a Prospective, Multicenter Product Surveillance Registry. *Anesth Analg* 2020;130:289-97. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004425.
- 10 **Perruchoud C, Dupoiron D, Papi B, Calabrese A, Brogan SE. Management of Cancer-Related Pain with Intrathecal Drug Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Neuromodulation* 2022;S1094-7159(21)06969-5. DOI: 10.1016/j.neurom.2021.12.004.
- 11 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 Management (CMM). *Ann Oncol* 2005;16:825-33. DOI: 10.1093/annonc/mdi156.
- 12 Stearns LJ, Hinnenthal JA, Hammond K, Berryman E, Janjan NA. Health Services Utilization and Payments in Patients with Cancer Pain: A Comparison of Intrathecal Drug Delivery vs. Conventional Medical Management. *Neuromodulation* 2016;19:196-205. DOI: 10.1111/ner.12384.
- 13 Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of Chronic Pain by Using Intrathecal Drug Therapy Compared with Conventional Pain Therapies: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Neurosurg* 2002;97:803-10. DOI: 10.3171/jns.2002.97.4.0803.
- 14 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;14:E283-312.
- 15 Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal SJ, Patel VB. Intrathecal Therapy for Cancer and Non-Cancer Pain. *Pain Physician* 2011;14:219-48.
- 16 Patel VB, Manchikanti L, Singh V, et al. Systematic Review of Intrathecal Infusion Systems for Long-Term Management of Chronic Non-Cancer Pain. *Pain Physician* 2009;12:345-60.
- 17 Falco FJE, Patel VB, Hayek SM, et al. Intrathecal Infusion Systems for Long-Term Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of Assessment of Evidence. *Pain Physician* 2013;16(2 Suppl.):SE185-216.
- 18 *Abd-Elseyed A, Karri J, Michael A, et al. Intrathecal Drug Delivery for Chronic Pain Syndromes: A Review of Considerations in Practice Management. *Pain Physician* 2020;23:E591-617.
- 19 Balaratnam MS, Stevenson VL. Intrathecal Baclofen Pumps: What the Neurologist Needs to Know. *Pract Neurol* 2022;practneurol-2021-003184. DOI: 10.1136/practneurol-2021-003184.
- 20 *Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation* 2017;20:96-132. DOI: 10.1111/ner.12538.
- Erratum in: *Neuromodulation* 2017;20:405-6.
- 21 Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks. *Neuromodulation* 2017;20:155-76. DOI: 10.1111/ner.12579.
- 22 Deer T, Kim P, Pope JE, et al. Physician Guidance on the Use of Off-Labeled Drugs in Intrathecal Drug Delivery Systems for Chronic Pain. *Neuromodulation* 2019;22:765-8. DOI: 10.1111/ner.12961.
- 23 Veizi IE, Hayek SM, Narouze S, Pope JE, Mekhail N. Combination of Intrathecal Opioids with Bupivacaine Attenuates Opioid Dose Escalation in Chronic Noncancer Pain Patients. *Pain Med* 2011;12:1481-9.

* à lire
** à lire absolument