

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2017

Thèse n°

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 Juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 FEVRIER 2017 à POITIERS

Par Madame AUMOND Julie

Née le 15 Mai 1990

**Prise en charge médicamenteuse de la douleur par voie intrathécale :
données de stabilité disponibles pour les médicaments utilisés**

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences (HDR)

Membres : Madame CHARRIER Elodie, Médecin au Centre Régional d'Etudes et de Traitement de la Douleur - CHU de POITIERS
Monsieur ROY Freddy, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur DUPUIS Antoine, Maître de conférence – Praticien hospitalier (HDR)

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2017

Thèse n°

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 Juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 FEVRIER 2017 à POITIERS

Par Madame AUMOND Julie

Née le 15 Mai 1990

**Prise en charge médicamenteuse de la douleur par voie intrathécale :
données de stabilité disponibles pour les médicaments utilisés**

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences (HDR)

Membres : Madame CHARRIER Elodie, Médecin au Centre Régional d'Etudes et de Traitement de la Douleur - CHU de POITIERS
Monsieur ROY Freddy, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur DUPUIS Antoine, Maître de conférence – Praticien hospitalier (HDR)



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- GRIGNON Claire, PH

- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WHAL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST – Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwine, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Enseignante Contractuelle en Anglais

- ELLIOT Margaret

Maître de Langue – Anglais

- DHAR Pujasree

Poste d'ATER

- FERRU-CLEMENT Romain

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- PELLETIER Barbara

Remerciements

A Madame Stéphanie PAIN, pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur Antoine DUPUIS, pour m'avoir encadrée tout le long de cette thèse et pour ses conseils.

A Madame Elodie CHARRIER, pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et pour m'avoir permis de mieux connaître l'analgésie intrathécale en m'ayant fait découvrir son service. Merci pour sa collaboration et sa disponibilité durant l'élaboration de ce travail.

A Monsieur Freddy ROY, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et pour tout ce que j'ai appris à ses côtés. Merci pour m'avoir fait confiance, pour m'avoir encadrée et formée au métier de pharmacien.

A mes parents, pour tout ce qu'ils m'ont inculqué et appris, pour leur soutien et leurs encouragements durant ces longues années d'étude. Merci pour leur réconfort, leur affection et leur amour. Merci de m'avoir sans cesse épaulée et d'avoir cru en moi.

A mon frère Thibaud et à ma sœur Perrine, pour leur soutien, leur amour et leurs moments de folie. Merci pour m'avoir supportée dans les moments les plus difficiles et pour les fous rires partagés.

A ma grand-mère, pour sa gentillesse et son amour.

A Pierre-Alexandre, pour sa présence sans faille à mes côtés dans les meilleurs comme les moins bons moments. Merci pour son écoute, son soutien, son réconfort, son optimisme, son amour et son aptitude à me remonter le moral et à me faire rire en toutes circonstances.

A ma « belle-famille », pour son réconfort et soutien à chaque épreuve. Un merci particulier à Chantal pour la relecture de cette thèse.

A tous mes amis rencontrés à la fac, Coraline, Hélène, Marine, Mathilde, Julien, Marie et tous les autres, pour les bons moments passés ensemble.

A mes copines sportives de l'ESSB Rorthais, pour ces séances de défoulement et de décompression.

A mes « potos » de toujours, Cléminence, Mélanouie, Maugé, Sylvain, Seb, Guibou et la GRANDE Mini-Math, pour leur soutien, leur folie et leur joie de vivre.

A tous mes amis grenoblois, pour tous les moments de plaisir partagés..

A toutes les belles personnes, amis ou collègues, qui ont eu à un moment ou à un autre, une place de choix dans mon parcours universitaire ou professionnel.

Liste des abréviations

AAE : Acide Aminé Excitateur
AINS : Anti-Inflammatoire Non stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate
ARS : Agence Régionale de Santé
CCN : Canaux Calciques de type N
COX : Cyclo-Oxygénase
CRETD : Centre Régional d'Etude et de Traitement de la Douleur
CYP450 : Cytochrome P450
CYP3A4 : Cytochrome P3A4
DCNC : Douleur Chronique Non Cancéreuse
DPE : Dispositif de Perfusion Externe
DPI : Dispositif de Perfusion Interne
DPQ : Dallas Pain Questionnaire
EN : Echelle Numérique
ETP : Equivalent Temps Plein
EVA : Echelle Visuelle Analogique
EVS : Echelle Verbale Simple
FIRST : Fibromyalgia Rapid Screening Tool
FSBB : Failed Back Surgery Syndrome
GABA : Acide Gamma-AminoButyrique
HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale
HAS : Haute Autorité de Santé
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
IASP : International Association for the Study of Pain
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
IL : Noyau IntraLaminire
IMAO : Inhibiteur de la Mono-Amine-Oxydase
IRS : Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine
IT : IntraThécal(e)
IV : IntraVeineuse
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
ME : Moelle Epinière
MEOPA : Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
MPI : Multidimensional Pain Inventory
NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory
NST : NéoSpinoThalamique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Potentiel d'Action
PCEA : Patient Controlled Epidural Analgesia
PNN : PolyNucléaire Neutrophile
PSRT : PaléoSpinoRéticuloThalamique
QCD : Questionnaire Concis sur les Douleurs
QDSA : Questionnaire De Saint Antoine
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SDC : Structures de prise en charge de la Douleur Chronique
SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SGPA : Substance Grise PériAqueducal
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
SPID : Syndrome Polyalgique Idiopathique Diffus
TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator
UHPLC : Ultra High Performance Liquid Chromatography
VLP : Noyau Ventro-Postéro-Latéral
WPI : Widespread Pain Inde

Table des Matières

INTRODUCTION	8
I. Généralités	9
1. La douleur.....	9
1. Physiologie de la douleur	10
2. Plusieurs types de douleurs.....	19
3. Traitements	23
2. La voie intrathécale	31
1. L'injection intrathécale (IT) ou intrarachidienne.....	32
2. Relation pharmacocinétique et pharmacodynamique de la voie intrathécale.....	35
3. Les indications des pompes intrathécales.....	37
4. Les contre-indications des pompes intrathécales.....	38
5. Le dispositif de perfusion interne.....	39
6. Les médicaments utilisés.....	42
7. Les avantages de la voie intrathécale.....	49
II. Le Centre Régional d'Etude et de Traitement de la Douleur à Poitiers	50
1. Généralités	50
1. Définition d'une Structure de prise en charge de la Douleur Chronique (SDC).....	50
2. Rôle d'évaluation de la douleur par les SDC	53
2. Le traitement de la douleur au CRETD de POITIERS.....	59
1. Description générale	59
2. L'analgésie intrathécale au Centre Régional d'Etude et de Traitement de la Douleur de Poitiers.....	62
III. Données de stabilité disponibles pour les molécules utilisées par voie intrathécale.....	68
1. Données de stabilité.....	68
1. Stabilité de la Morphine	68
2. Stabilité de la Clonidine.....	72
3. Stabilité de la Ropivacaïne	76
4. Stabilité du Baclofène.....	76
5. Stabilité Ziconotide.....	80
2. Données de stabilité des molécules en mélanges	85
1. Stabilité de la Morphine et de la Clonidine	85
2. Stabilité de la morphine et de la ropivacaïne.....	86

3. Stabilité de la morphine, de la clonidine et de la ropivacaïne	88
4. Stabilité de la morphine, de la ropivacaïne et du baclofène en mélange.....	89
5. Stabilité du Ziconotide et du baclofène en mélange.....	91
6. Le ziconotide en mélange.....	93
CONCLUSION	96
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	98
RESUME ET MOTS CLES	106
SERMENT DE GALIEN	107

Introduction

Selon *L'international Association for Study of Pain (IASP)*, la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ».

Son caractère chronique est caractérisé par une récurrence ou une persistance de la douleur depuis plus de trois mois et/ou une réponse insuffisante au traitement et/ou une détérioration des capacités fonctionnelles et relationnelles (1).

Selon l'étude STOPNET réalisée en France en 2004, la prévalence des douleurs chroniques est évaluée à 19,9% de la population générale (2).

La prise en charge médicamenteuse de la douleur repose sur trois paliers définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En première intention, le palier I est basé sur l'utilisation d'analgésiques non opioïdes : paracétamol, AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) et aspirine. Le palier II est constitué d'analgésiques opioïdes faibles ou moyens, utilisés seuls ou en association avec ceux du palier I (codéine, tramadol et opium). En haut de l'échelle thérapeutique, on retrouve le palier III avec l'utilisation d'analgésiques opioïdes forts (morphine, fentanyl, hydromorphone et oxycodone).

Malgré un traitement pharmacologique avec des antalgiques de palier III et le respect des recommandations de l'OMS, la rotation des opioïdes, la modification de la voie d'administration des molécules et la prise en charge des accès douloureux paroxystiques, les douleurs ne sont pas toujours suffisamment soulagées. Une étude menée en Ile de France, en 2002, auprès de 1815 patients âgés de 18 à 80 ans, montre que 24% d'entre eux ne sont pas soulagés par la prise en charge proposée (1). De plus, l'utilisation de fortes doses d'opioïdes peut ne pas toujours être bien tolérée et/ou engendrer des effets secondaires invalidants (3).

Aujourd'hui de nouvelles approches se développent pour soulager ces patients en échec thérapeutique. L'analgésie intrathécale fait partie de ces techniques interventionnelles qui complètent le schéma thérapeutique de prise en charge de l'OMS. Des recommandations de bonnes pratiques ont été émises. Elles portent principalement sur les indications et la gestion de la technique, peu concernent les molécules utilisées (3).

L'administration de médicaments par voie intrarachidienne peut se faire de façon continue à l'aide d'une pompe. Ce protocole est mis en place au sein de centres spécialisés dans la prise en charge de la douleur. C'est le cas au Centre Régional d'Etude et de Traitement de la Douleur (CRETD) de Poitiers. Le soulagement des douleurs chroniques et l'autonomie que la pompe procure participent à l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Cependant la stabilité dans le temps des molécules administrées et leur compatibilité restent à préciser.

Le développement de généralités à propos de la douleur et de l'analgésie intrathécale (IT) continue à visée antalgique permettra d'aborder ce qui est réalisé en pratique au CRETD de Poitiers. Une analyse bibliographique de la stabilité des molécules administrées en IT sera comparée à leur utilisation au sein du CRETD pour définir les limites rencontrées à Poitiers et les points à éclaircir pour une administration plus sereine.

I. Généralités

1. La douleur

La douleur est définie par l'IASP comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ». Cette définition assez vaste témoigne du caractère subjectif et complexe de la douleur.

C'est un phénomène multidimensionnel qui interfère avec le psychique, le social et les fonctions physiques. Il est très difficile de différencier les signes objectifs de la maladie et ceux de l'expérience subjective d'inconfort et de dysfonctionnement (4).

Une seconde définition recentre la prise en charge autour du patient en évoquant la douleur comme étant « ce que la personne atteinte de douleur chronique dit qu'elle est, existant dès lors qu'elle affirme la ressentir » qu'une cause soit identifiée ou non (5).

La perception de la douleur fait intervenir quatre composantes auxquelles s'ajoutent des facteurs environnementaux, professionnels, familiaux, sociaux et culturels (6, 7, 8).

- La composante sensorielle et discriminative :

Elle correspond à la capacité à décoder et à analyser la nature (brûlure, piqûre, torsion ...), la durée (brève ou continue), l'intensité et la localisation du stimulus douloureux.

Les performances de ce décodage sont faibles comparées à d'autres systèmes sensoriels. Par exemple, une brûlure est ressentie par le très chaud ou le très froid, les localisations douloureuses profondes, en particulier viscérales sont parfois imprécises.

Cette description de la sensation douloureuse est essentielle pour évaluer le malade et aide à déterminer la stratégie thérapeutique qui sera mise en œuvre (6).

- La composante affective et émotionnelle :

C'est l'impact engendré par le syndrome douloureux sur l'humeur du patient. Cette expérience peut être perçue avec une tonalité désagréable, pénible parfois insupportable, qui peut mener à un état d'anxiété voire de dépression. Si un traitement symptomatique s'impose lors de douleurs intenses c'est à cause de ce retentissement sur l'individu.

Cette composante est déterminée par le stimulus nociceptif mais également par le contexte dans lequel il est appliqué (ex : incertitude de l'évolution de la maladie).

Il est nécessaire d'évaluer la sémiologie émotionnelle chez tout malade douloureux (6, 7).

- La composante cognitive ou intellectuelle :

C'est l'interprétation que le patient se fait de sa douleur par rapport à son vécu.

Elle regroupe les processus mentaux susceptibles d'influencer la perception de la douleur et les réactions comportementales qui en résultent. Ce sont les phénomènes d'attention, de distraction et d'interprétation, la valeur attribuée à la douleur, la mémoire d'expériences douloureuses antérieures personnelles ou observées et les décisions sur le comportement à adopter.

Une même stimulation nociceptive peut aboutir à des évaluations subjectives différentes si on manipule des facteurs d'anticipation ou de diversion, voire des leurres d'annonce des stimuli.

Un traumatisme et son contexte peuvent avoir deux interprétations différentes (une même blessure peut avoir une signification plutôt négative chez un civil avec perte d'emploi, perte financière, désinsertion sociale et une signification plutôt positive chez un militaire avec vie sauve, fin des combats, bonne considération du milieu social) (6, 7).

- La composante comportementale :

Elle englobe l'ensemble des manifestations observables chez le patient douloureux : verbales (plaintes, gémissements ...), motrices (agitation, prostration, postures ...) et physiologiques. Ces manifestations assurent une fonction de communication avec l'entourage. Elle est conditionnée par les apprentissages antérieurs, l'environnement familial et ethnoculturel, les standards sociaux liés à l'âge et au sexe. Les réactions de l'entourage peuvent interférer avec le comportement du malade et favoriser son entretien.

Ces manifestations reflètent l'importance du problème de la douleur. La douleur apparaît donc comme un phénomène multidimensionnel et non comme une réaction simple univoque. Lors de sa prise en charge, toutes ces composantes doivent être évaluées (6, 7).

1. Physiologie de la douleur

La transmission du message douloureux implique des mécanismes périphériques et spinaux aboutissant à la détection et la perception de la douleur. Ce message douloureux naît en périphérie, au niveau de récepteurs sensibles à une stimulation nociceptive, les nocicepteurs. Il chemine ensuite le long de fibres nerveuses de petit calibre, puis pénètre à l'étage médullaire. Il remonte le long de la moelle épinière et informe le tronc cérébral, l'hypothalamus, le thalamus, le système limbique et le cortex cérébral. Le message est alors analysé ; l'organisme reconnaît les principales composantes de la douleur et réplique par une réponse comportementale et physiologique. L'organisme réagit à ces stimulations nociceptives par le biais de systèmes de régulation, principalement inhibiteurs, afin de moduler le message. Des « points de modulations » sont présents tout le long du trajet. Au niveau supra-spinal, une lutte contre le phénomène douloureux peut être amorcée via les voies descendantes (7, 9, 10).

1. Au niveau périphérique

1. Les nocicepteurs

Les récepteurs périphériques de la douleur, ou nocicepteurs, sont des terminaisons libres des fibres nerveuses sensitives. Ils identifient le stimulus et codent son niveau d'intensité. Des médiateurs périphériques, neurotransmetteurs et neuromodulateurs, peuvent également les activer. Ils sont libérés lors de lésions tissulaires ou lors du processus de l'inflammation.

On différencie deux types de nocicepteurs, les mécanorécepteurs ou nocicepteurs unimodaux et les chimiorécepteurs ou nocicepteurs polymodaux. Les premiers sont activés par une stimulation mécanique intense (piqûre, brûlure, pincement ...). Les seconds, plus nombreux, sont également sensibles aux stimulations mécaniques auxquelles s'ajoutent les stimulations de nature chimique (agents toxiques externes, substances chimiques issues de tissus lésés ...) et thermique (< 18°C et > 45°C).

La répartition des nocicepteurs est homogène au niveau cutané (environ 6000 terminaisons libres/cm² en moyenne), ce qui explique une très bonne localisation de la douleur. Cependant dans les autres tissus, cette répartition n'est pas aussi organisée, les mécanorécepteurs sont moins présents, ce qui explique parfois les difficultés de localisation des douleurs au niveau articulaire, musculaire et des viscères (9, 10).

2. Les fibres afférentes nociceptives

Les nocicepteurs donnent ensuite naissance à des fibres nerveuses de petits calibres le long desquelles chemine le message douloureux (9, 10).

Les fibres nociceptives A- δ , principalement reliées aux mécanorécepteurs, ont un diamètre de 1 à 4 μm et sont faiblement myélinisées (12). Elles transmettent des informations principalement mécaniques, avec une vitesse de conduction de 20 m/sec. Elles sont responsables de la 1^{ère} sensation douloureuse rapide, de localisation précise. Elles engendrent une activité réflexe de protection de retrait très rapidement (quelques millisecondes).

Issues principalement des chimiorécepteurs, les fibres C ont un diamètre plus faible, de 0,5 à 1 μm , et ne sont pas recouvertes de fibre de myéline ; la vitesse de conduction de l'information douloureuse est alors plus lente (2 m/sec). Elles transmettent des informations mécaniques, thermiques et chimiques et sont responsables d'une sensation de douleur retardée, moins localisée. Ce sont les plus nombreuses. Elles constituent 60 à 90 % des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales. Elles entraînent l'apparition des phénomènes réflexes lents (latence supérieure à la seconde parfois).

D'autres fibres afférentes primaires sont sensibles aux stimulations mécaniques modérées tactiles et proprioceptives, les fibres A- α et A- β . Elles ont un diamètre important (de 5 à 20 μm) et sont fortement myélinisées, leur vitesse de conduction est ainsi très rapide (30 à 120 m/sec). Cependant ces fibres ne répondent pas aux stimulations nociceptives.

La genèse du message douloureux peut se déclencher directement par transduction, via conversion de l'énergie du stimulus physique en un message sensoriel, codé par une série d'impulsion électrique (potentiel d'action). Mais il existe une seconde origine ; le message douloureux peut être indirectement généré par l'intermédiaire de nombreuses substances chimiques ayant une activité excitatrice ou sensibilisante (11).

2. Au niveau médullaire

Les fibres afférentes nociceptives sont en fait le prolongement périphérique du premier neurone ou « protoneurone », dont le corps cellulaire est situé dans un ganglion spinal. Elles sont rassemblées au sein de nerfs et rejoignent la moelle épinière par les racines postérieures. Elles terminent dans la substance grise, principalement dans les couches I, II et V de la nomenclature de Rexed comme le montre la *figure 2*. Elles envoient également des collatérales aux étages médullaires adjacents (9, 10).

Le plus souvent dans les couches I et II, elles font synapse avec des interneurones et dans la couche V, elles font synapse avec le 2^{ème} neurone de la voie nociceptive directement, dit « deutoneurone ».

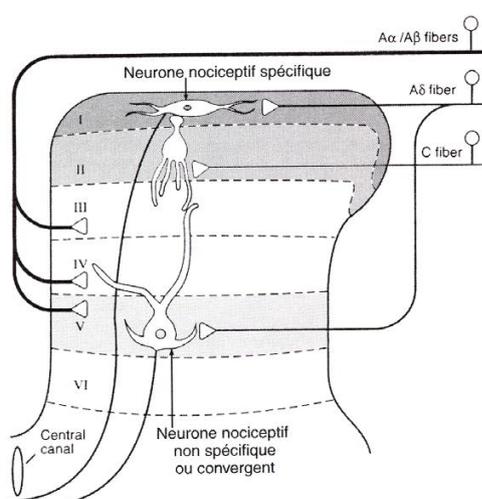


Figure 2 : Entrée des fibres afférentes nociceptives dans la corne dorsale de la moelle épinière, divisée en couches selon Rexed (10).

1. Les neurones spinaux

Les deutoneurones peuvent être de deux types, des neurones nociceptifs spécifiques ou non spécifiques. Les premiers ne véhiculent que des stimuli douloureux. Leur corps cellulaire se trouve dans les couches I et II et ne reçoivent que des fibres A-δ ou C. Ils ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil (9, 10).

Les neurones nociceptifs non spécifiques sont appelés « convergents ». Leur corps cellulaire est situé dans la couche V ; ils reçoivent des informations nociceptives et non nociceptives en même temps. Leur activité est parallèle à l'intensité de la stimulation et à partir d'un certain seuil, le message devient nociceptif. Des messages viscéraux et cutanés peuvent se projeter sur le même neurone, il y a convergence. Cela explique les sensations de douleurs projetées, par exemple une irradiation douloureuse dans le membre supérieur gauche lors de l'angor myocardique.

Deux groupes de neuromédiateurs sont responsables de la transmission de l'information douloureuse périphérique vers les neurones spinaux. Il s'agit des Acides Aminés Excitateurs (AAE),

neurotransmetteurs proprement dits, comme le glutamate notamment (glu) et des neuropeptides telle que la substance P (SP), qui modulent les effets des neurotransmetteurs.

La *figure 3* montre les interactions qui ont lieu au sein de la synapse entre les fibres nociceptives afférentes et les neurones spinaux (9, 13). Les neuromédiateurs sont libérés par exocytose des vésicules présynaptiques, après déclenchement par un influx intracellulaire de calcium au niveau des terminaisons des fibres afférentes. Cet influx est déclenché par l'arrivée du Potentiel d'Action à l'extrémité de la fibre afférente via les canaux calciques voltage-dépendants. Les canaux calciques voltage-dépendants de type N sont bloqués par le ω -conotoxine.

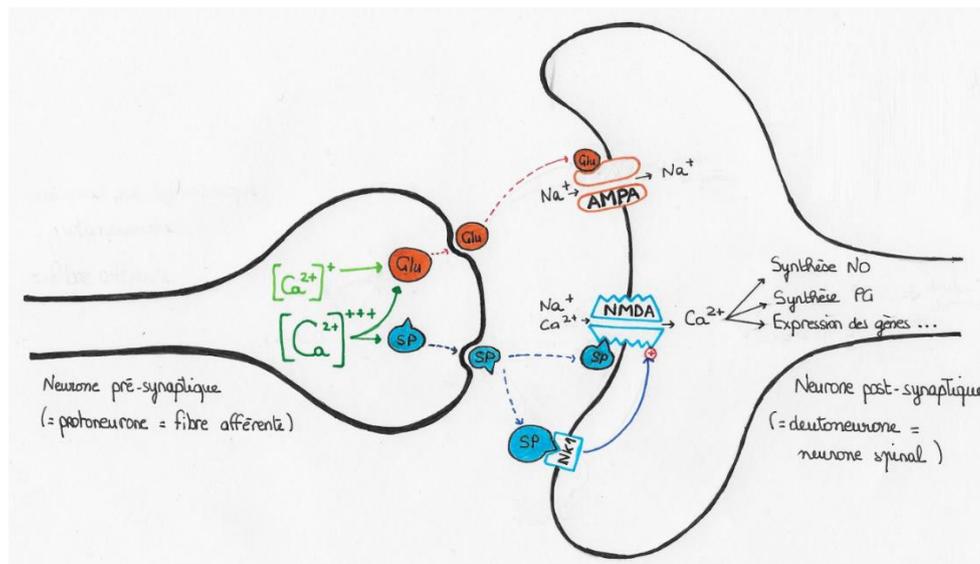


Figure 3 : Transmission de l'influx des fibres nociceptives afférentes aux neurones nociceptifs spinaux

Des récepteurs spécifiques régulent la concentration de calcium intracellulaire au niveau des fibres afférentes. Ces récepteurs sont « pro-nociceptifs » (récepteurs aux prostaglandines par exemple) ou « anti-nociceptifs » (comme les récepteurs de l'acide gamma-amino-butyrrique, de la noradrénaline et des opioïdes).

Lors d'une stimulation isolée d'intensité liminaire et généralement dans les conditions physiologiques, seul le glutamate est libéré des fibres afférentes. Il active les neurones nociceptifs spinaux en se fixant aux récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate), entraînant une douleur aiguë. Le glutamate agit instantanément et disparaît en quelques secondes. Lors de stimulations répétées supra-liminaires et généralement dans des conditions pathologiques, la libération de glutamate est plus importante, l'AAG se fixe alors sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). La libération de glutamate s'accompagne d'une libération de substance P, qui favorise l'activation des récepteurs NMDA. La substance P est libérée plus lentement, sa concentration s'élève pendant plusieurs secondes, voire minutes. S'en suit une cascade d'évènements aboutissant à une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs spinaux et une hyperalgésie. Ces phénomènes sont résumés dans le *tableau 1*.

NST : voie Néo-Spino-Thalamique
 PSRT : voie Paléo-Spino-Réticulo-Thalamique
 RPB : réticulée du tronc cérébral bulbaire
 RM : réticulée du tronc cérébral mésencéphalique
 IL : noyaux Intra-Laminaires (non spécifiques du thalamus)
 TH : Thalamus
 GB : fibres lemniscales
 CS : tractus cortico-spinal
 NRM : Noyau Raphé Magnus

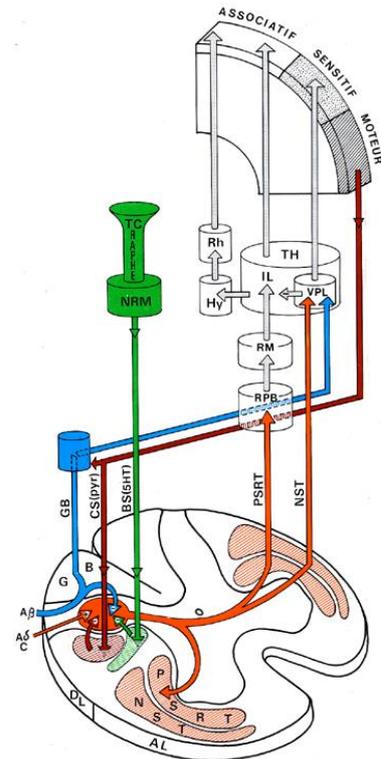


Figure 4 : Transmission du message douloureux par le faisceau spinothalamique et les systèmes régulateurs qui le modulent (10).

3. Au niveau supra-spinal

La majorité des fibres du faisceau néospinothalamique se termine dans le thalamus latéral, au niveau du noyau ventro-postéro-latéral (VLP) et se projette au niveau du cortex pariétal somesthésique. La conduction de l'information nociceptive est rapide et est responsable d'une sensation consciente de la douleur aiguë. Elle entraîne une capacité d'analyse qualitative de la stimulation (nature, durée, topographie). Elle est également impliquée dans la localisation de la sensation douloureuse (10).

Le faisceau paléospinothalamique fait relais dans la substance réticulée du tronc cérébral avant d'atteindre les noyaux non spécifiques de thalamus (noyaux IntraLaminaires : IL). De là apparaissent de vastes projections sur :

- le cortex préfrontal : responsable du caractère désagréable de la douleur et du contexte affectif qui l'entoure.
- les structures limbiques : permettant un apprentissage et une mémorisation de la sensation nociceptive. En reconnaissant un contexte spatial et social à risque, le patient adopte un comportement adapté (évitement ...).
- l'hypothalamus : ce qui engendre une réponse neuroendocrine à la douleur.

- Le striatum : déclenchant des réponses semi-automatiques et automatiques suite à une stimulation douloureuse.

Cette voie à conduction lente est responsable de la douleur sourde, non discriminative. Elle met en jeu des comportements d'éveil et de défense et est à l'origine des composantes affectives, cognitives et neurovégétatives de la douleur.

4. Le contrôle de la douleur

La transmission du message douloureux et la réponse engendrée par les voies descendantes est modulée par des systèmes régulateurs, principalement inhibiteurs.

Le premier niveau de modulation de la douleur s'effectue au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière qui représente un véritable filtre. Deux principaux mécanismes modulateurs régulent l'entrée des afférences nociceptives dans la moelle spinale, la théorie du « gate control » et les endorphines.

1. « Gate control » ou théorie du contrôle de la porte

Selon la théorie du « Gate control », au niveau de la corne dorsale, les messages non nociceptifs de tact et de toucher véhiculés par les fibres de gros calibre et davantage myélinisées (fibres A- α et A- β) bloquent l'information douloureuse provenant des fibres de plus petit calibre. En effet, les fibres A- α et A- β augmenteraient l'activité inhibitrice des interneurons présents dans la substance gélatineuse. Ainsi l'information douloureuse transmise par les fibres afférentes de petit calibre n'est pas transmise aux neurones à convergence des couches profondes. Les fibres de gros calibre « ferment la porte de la douleur ». A l'inverse, les fibres A- δ et C réduiraient l'activité inhibitrice de ces interneurons, une stimulation nociceptive suffisante entraîne « l'ouverture de la porte ». La *figure 5* schématise ces différents contrôles (10, 11).

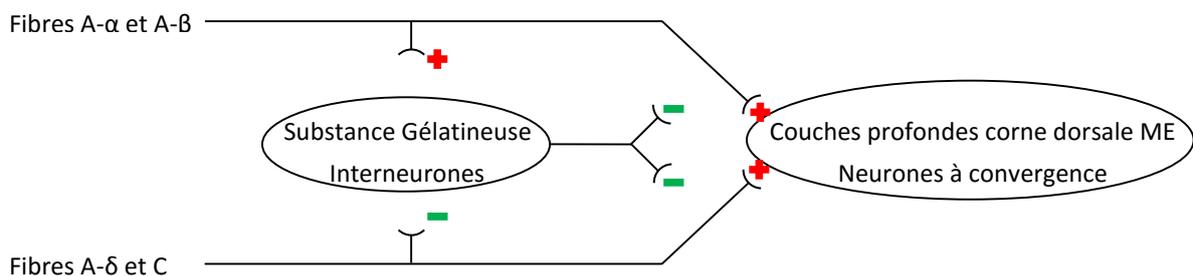


Figure 5 : Schéma de la théorie du « gate control »

Les interneurons inhibent les fibres afférentes nociceptives par la libération d'enképhaline qui va se fixer sur des récepteurs spécifiques situés sur ces dernières.

Ce phénomène explique l'atténuation de la douleur par des frottements effectués sur la peau à proximité de la zone douloureuse.

En thérapeutique, cette propriété est également utilisée par la neurostimulation transcutanée, la cryothérapie et l'acupuncture qui activent les fibres de gros calibre avec de faibles stimulations.

L'injection IT de morphine mime en quelque sorte la libération d'enképhalines, ce qui inhibe la transmission du message douloureux.

Cette théorie reste toutefois discutée.

2. Les endomorphines

Ces peptides opioïdes (de type endorphine, dynorphine ou enképhaline) sont présents dans tout le système nerveux, notamment au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. A ce niveau, ils fixent les récepteurs opiacés Mu (μ) Kappa (κ) et Delta (δ). Leur activation entraîne une inhibition de la corne dorsale et un blocage des réponses aux stimuli mécaniques, thermiques et chimiques. Les endomorphines agissent également en inhibant la sécrétion de substance P par les fibres afférentes. L'action antalgique des morphiniques s'explique en partie par une activation directe au niveau spinal, des récepteurs médullaires aux endomorphines (10, 14).

D'autres contrôles de la douleur interviennent. Ils sont dits supra-médullaires de par leur origine. Mais comme les précédents, ils s'exercent au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière qui s'avère être un haut lieu de convergence des mécanismes de modulation.

3. Le contrôle inhibiteur descendant

Au niveau du tronc cérébral, on retrouve des zones dont la stimulation entraîne des effets anti-nociceptifs. La stimulation de la Substance Grise Péri-Aqueducule (SGPA) s'accompagne d'une libération d'endomorphines qui activeraient les noyaux Raphé Magnus et giganto-cellulaires, situés dans le bulbe. Il en découle l'activation des voies descendantes qui limitent l'action des neurones nociceptifs spinaux. Elles se projettent principalement dans les couches I, II et V de la corne dorsale de la moelle épinière.

Ce contrôle est sous la dépendance d'une voie sérotoninergique doublée d'une voie noradrénergique. En pratique, ce mécanisme inhibiteur descendant sérotoninergique explique l'effet antalgique des antidépresseurs tricycliques qui en inhibant la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline augmentent leur concentration dans la fente synaptique (15).

4. Le contrôle inhibiteur diffus

Une stimulation douloureuse peut diminuer voire masquer la douleur engendrée par une stimulation appliquée sur une partie différente et éloignée du corps. Lorsque deux stimuli nociceptifs sont appliqués simultanément à deux endroits différents, les neurones convergents activés par le plus faible sont inhibés. On observe une atténuation de la douleur déclenchée par le stimulus le plus faible, « une douleur peut en masquer une autre » (16).

Ce principe de contre-irradiation est mis en application dans l'acupuncture.

5. Le contrôle intra-thalamique

Le noyau réticulaire du thalamus exerce un contrôle inhibiteur sur l'ensemble des noyaux thalamiques et la stimulation du cortex correspondant entraîne un contrôle de la transmission nociceptive. C'est une sorte de « gate control » intra-thalamique (16).

2. Plusieurs types de douleurs

La douleur est un phénomène multidimensionnel et sa description ne peut se réduire à un seul facteur. Il existe plusieurs douleurs. Elles peuvent être distinguées selon leur mécanisme physiopathologique et la durée de leur évolution.

1. Les mécanismes physiopathologiques

Le diagnostic de la douleur doit préciser l'existence et la nature du processus pathologique mis en cause. Elucider le mécanisme générateur de la douleur influence les décisions thérapeutiques et son évaluation.

De nombreuses données physiopathologiques sont encore imparfaitement comprises. Les mécanismes de la douleur interfèrent avec les fonctions physiques, le psychique et le social. Malgré cela, quatre grands mécanismes sont distingués (6, 7, 17).

1. Douleur nociceptive d'origine somatique

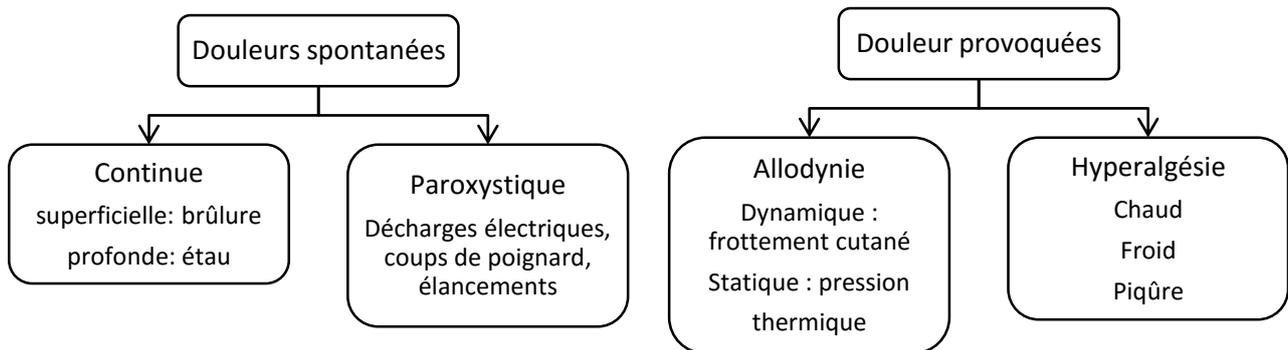
La présence de lésions tissulaires périphériques active les voies de la douleur à partir des récepteurs nociceptifs. La douleur nociceptive correspond à une persistance et à un excès de stimulation de ces récepteurs ou des terminaisons libres. Ce mécanisme est très souvent rencontré lors de douleur aiguë. Le fonctionnement du système nerveux reste intact. L'examen neurologique est normal. La douleur est régionale et rythmée, due à des phénomènes mécaniques ou inflammatoires.

Cette douleur répond généralement de façon positive aux antalgiques usuels (17).

2. Douleur neurogène d'origine neuropathique

Elle est définie selon l'IASP comme étant « liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel ». La douleur neurogène résulte de lésions partielles ou totales du Système Nerveux Périphérique (SNP) ou du Système Nerveux Central (SNC). On observe alors une perte du contrôle de la douleur, les voies de transmission sont atteintes. A la différence de la douleur nociceptive, elle s'exprime en dehors de toute stimulation périphérique. Elle se manifeste sous plusieurs formes et est souvent associée à des signes sensitifs non douloureux tels que des paresthésies (fourmillements, engourdissements, picotements ...) ou dyskinésies (mouvements

anormaux, involontaires). La *figure 6* résume les signes rencontrés lors de douleurs spontanées provoquées :



Allodynie : douleur déclenchée par un stimulus normalement indolore.

Figure 6 : symptomatologie de la douleur neuropathique (17).

Ces douleurs répondent mal aux antalgiques classiques. Leur traitement repose principalement sur l'utilisation d'antiépileptiques ou d'antidépresseurs tricycliques. Un traitement par neurostimulation transcutanée peut être proposé.

Un test diagnostique simple permet de détecter les douleurs neuropathiques : le questionnaire DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) (7, 17).

3. Douleur psychogène

Les douleurs psychogènes apparaissent sans lésion tissulaire apparente. L'intégration des messages douloureux conscients est altérée par un désordre émotionnel sévère, lié à une problématique psychologique (événement de vie, deuil ...) ou à une psychopathologie sous-jacente (angoisse, dépression). Le diagnostic est porté sur le profil psychopathologique du patient. La forme psychogène pure est rare. Le plus souvent, elle résulte d'une sommation entre une épine irritative périphérique et des phénomènes psychologiques d'amplification de la douleur. Le traitement est généralement basé sur des antidépresseurs (11, 7).

4. Douleurs d'origine idiopathique (douleurs *sine materia*)

Lorsque toutes les explorations sont négatives (bilan clinique et paraclinique) et qu'aucun argument n'est en faveur d'une origine organique ou psychogène, les douleurs sont dites idiopathiques. Le mécanisme de la douleur est alors inconnu. Certaines de ces douleurs rentrent dans des tableaux cliniques stéréotypés, reproductibles définis par l'IASP : la douleur myofasciale, les céphalées de tension, les fibromyalgies et le syndrome régional complexe ou algodystrophie.

5. Douleurs mixtes

La douleur nociceptive et la douleur neurogène sont classiquement mises en opposition, mais on retrouve des douleurs mixtes dans lesquelles elles co-existent. Plusieurs mécanismes peuvent donc intervenir chez un même patient. Ce type de douleur est très souvent rencontré en pratique clinique, notamment en cancérologie. Le traitement proposé pour la prise en charge des douleurs mixtes repose sur l'association d'antalgiques classiques et d'antidépresseurs et/ou d'anticonvulsivants (6).

2. La durée d'évolution de la douleur

Un autre facteur est très important lors de l'évaluation de la douleur, la durée depuis laquelle elle persiste. La Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) décrit trois grands types de douleurs selon leur profil évolutif : la douleur aiguë, la douleur procédurale et la douleur chronique (18, 11).

1. La douleur aiguë

Elle est caractérisée par une atteinte tissulaire brutale (traumatisme, lésion inflammatoire, distension d'un viscère ...) et est souvent accompagnée de manifestations neurovégétatives (tachycardie, sueur, élévation de la pression artérielle), musculaires, comportementales et d'anxiété. Elle révèle un processus somatique qu'il faut identifier. Elle peut donc être considérée comme un symptôme. Son rôle de signal d'alarme a pour finalité d'informer l'organisme d'un danger pour son intégrité. Elle est utile et protectrice (19, 18).

Après avoir identifié son origine et proposé un traitement adapté, la prise en charge de la douleur aiguë repose sur un traitement essentiellement pharmacologique. L'utilisation d'antalgiques est guidée par les trois paliers de l'OMS, en fonction de l'intensité et de l'origine de la douleur.

Quand la lésion est cicatrisée, le processus nociceptif revient à son état initial. Le traitement a un objectif curatif avec la disparition complète de la lésion (11, 18, 20, 38).

2. La douleur procédurale

Cette douleur est induite par les soins (ponction, pansements, prise de sang, mobilisation ...). Sa prise en charge doit être une préoccupation constante de tout professionnel de santé. C'est un gage de la qualité des soins. Elle consiste à identifier préalablement les soins potentiellement douloureux et à mettre en place des protocoles ayant un objectif préventif (pose d'anesthésiants locaux avant une ponction ...) (18).

3. La douleur chronique

Le caractère chronique est défini par une persistance de la douleur au-delà du délai habituel de cicatrisation, soit entre trois et six mois. A la différence de la douleur aiguë, la douleur chronique n'est pas une réponse appropriée à une cause. Elle perd sa « finalité » de signal d'alarme et devient une maladie à part entière. On parle de syndrome douloureux chronique. La douleur est alors inutile, destructrice, dévastatrice sur tous les plans (physique, psychologique et sociale).

Les manifestations neurovégétatives peuvent être absentes malgré une douleur intense ou impliquées dans un phénomène d'entretien et/ou d'habitude. Les manifestations comportementales sont susceptibles d'être entretenues par des facteurs différents de la cause initiale et devenir des comportements « appris » (19, 20).

Le syndrome douloureux chronique ne se limite pas seulement à une notion de durée. Quelle que soit sa topographie ou son intensité, il est caractérisé par la présence de plusieurs de ces conditions :

- une douleur persistante ou récurrente, dont la durée est supérieure à celle habituelle pour la cause initiale ou associée à un processus pathologique intermittent ou chronique,
- une mauvaise réponse au traitement médical et/ou invasif approprié,
- un retentissement émotionnel,
- une altération significative et durable du statut fonctionnel et relationnel dans les activités quotidiennes, au domicile comme à l'école ou au travail.

Le syndrome douloureux chronique est communément associé à une demande insistante de la part du patient de médicaments ou de procédures médicales souvent invasives (malgré qu'il déclare leur inefficacité à le soulager), des troubles de l'humeur, un sentiment de révolte et de revendication ou de résignation et d'impuissance, traduisant l'incapacité de s'adapter à la situation. Ces symptômes ne font qu'entretenir et renforcer le phénomène douloureux (18, 1).

La douleur chronique agit sur celui qui en souffre, mais aussi sur son entourage familial, social et professionnel : tous ces éléments doivent être pris en compte lors du traitement.

La complexité de cette douleur justifie une prise en charge de la personne douloureuse plus que de sa douleur. Elle repose dans un premier temps sur une démarche évolutive, puis sur un traitement souvent multimodal dont l'objectif est réadaptatif.

Après avoir identifié la douleur, une évaluation complète est essentielle. La nature « individuelle » de la douleur justifie une évaluation globale du malade et pas uniquement de la maladie. Toute douleur difficile à soulager doit être appréhendée tant d'un point de vue psychologique que somatique. Ces différents niveaux d'évaluations définissent le traitement le plus adapté.

3. Traitements

Soulager efficacement la douleur est un objectif commun à tous les paramédicaux, infirmières, médecins et pharmaciens. Il ne faut pas oublier le malade et sa famille dont la participation active au traitement est essentielle. La prise en charge d'un patient qui souffre nécessite une écoute attentive, du temps, de la patience et de l'empathie. Elle ne se limite pas aux prescriptions médicamenteuses, même si ces dernières sont incontournables (21).

La nature de la douleur, son mécanisme d'action et son intensité influencent le choix du traitement.

1. Les antalgiques classiques

Les antalgiques classiques sont particulièrement adaptés à la prise en charge des douleurs nociceptives. Ils sont hiérarchisés en trois niveaux de puissance. Leur utilisation est guidée par les recommandations de l'OMS (21, 22, 7, 17).

Quel que soit la situation clinique, les contre-indications et les précautions d'emploi des traitements antalgiques envisagés, le terrain, l'âge du patient et ses traitements concomitants doivent être pris en compte afin d'anticiper et de prévenir les risques d'effets indésirables.

Leur prescription doit respecter l'échelle de l'OMS à trois niveaux. La voie d'administration la plus simple est toujours retenue. La prescription est personnalisée, la dose est adaptée pour chaque patient. Cette prescription impose des intervalles de prise réguliers avec des administrations à heure fixe.

Avant tout traitement, le prescripteur informe le patient des objectifs du traitement (le plus souvent une diminution de la douleur et non une disparition complète), des effets indésirables qu'il est possible de rencontrer et de leur prévention. L'efficacité du traitement est évaluée régulièrement. Le prescripteur doit porter une attention particulière pour éviter les associations inutiles ou néfastes.

1. Les antalgiques de palier I

Ils sont indiqués en première intention, lors de douleurs d'intensité légère à modérée.

- Le paracétamol

Le paracétamol est un analgésique dont le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. Il ne possède aucune action anti-inflammatoire.

Sa posologie usuelle pour l'adulte est de 500mg à 1g par prise, trois fois par jour, avec un intervalle de 4h minimum entre deux prises. La dose maximale est de 4g par jour. Chez les moins de 50kg, lors d'atteinte hépatique, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, de déshydratation, d'insuffisance rénale sévère et chez le sujet âgé, elle est de 3g par jour.

Sa très bonne tolérance justifie son utilisation en première intention chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. Les effets indésirables sont rares à doses thérapeutiques. Ils sont principalement caractérisés par des manifestations cutanées de types « allergiques » (rash, urticaire,

prurit), exceptionnellement bronchospasme, accidents hématologiques et choc anaphylactique. Sa toxicité hépatique ne s'observe que lors de surdosage (23).

- Les AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Ils sont préconisés pour le traitement des douleurs modérées.

Selon la dose et la molécule utilisée, ils possèdent des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire (plus marquée avec l'aspirine). Ils agissent en inhibant les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), aboutissant à une diminution de la synthèse de prostaglandines. L'aspirine entraînant une inhibition irréversible, son action antiagrégante est plus marquée, propriété que les AINS COX-2 sélectifs ne possèdent pas. Des effets périphériques voire centraux sont évoqués pour expliquer leur action antalgique et antipyrétique. L'efficacité d'un AINS peut varier d'un individu à l'autre et chez un même patient l'échec d'un AINS ne préjuge pas du manque d'efficacité d'un autre.

Chez l'adulte, la dose maximale d'ibuprofène est de 800mg par prise et de 2400mg par jour. Pour le kétoprofène, elle est de 200 mg par 24h, celle de l'aspirine est de 1g par prise et de 4g par jour.

Les principaux effets indésirables sont de types gastro-intestinaux pouvant conduire jusqu'à l'ulcère gastrique. Ils présentent également des complications hémorragiques, intestinales, rénales, obstétricales et néo-natales liés à leur action sur la synthèse de prostaglandines. Des accidents cutanés, des manifestations d'hypersensibilité, des troubles neurosensoriels et hépatiques peuvent apparaître sans rapport avec la diminution de la synthèse des prostaglandines.

Les AINS sont contre-indiqués lors d'antécédent d'allergie, d'ulcère gastroduodéal évolutif, de maladie hémorragique, à partir du 6^{ème} mois de grossesse, de lupus érythémateux disséminé, d'insuffisance hépatocellulaire et rénale sévère. Leur utilisation nécessite des précautions afin d'éviter les interactions médicamenteuses (anticoagulants, sulfamides hypoglycémiantes, lithium, antihypertenseurs, méthotrexate, autres AINS ...) (7, 21, 24, 25).

2. Les antalgiques de palier II

Ils sont utilisés lorsque les antalgiques du palier I ne soulagent pas suffisamment le patient et/ou lors de douleurs modérées à intenses (7, 21).

- Le néfopam

C'est un antalgique central non morphinique utilisé principalement lors de douleurs aiguës notamment en post-opératoire. Il est évité lors de douleurs chroniques car il possède des risques de pharmacodépendance.

Il agit en inhibant la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Il présente des effets anticholinergiques faibles. Il n'a cependant pas d'activité anti-inflammatoire, ni antipyrétique.

Ce produit n'est disponible que par voie injectable (IV ou IM) à la dose de 20 mg toutes les 4 à 6h avec une dose maximale de 120mg par 24h chez l'adulte.

Hors AMM, les ampoules peuvent être utilisées par voie orale, sans dépasser 6 prises par jour.

Il peut entraîner des sueurs, des somnolences, des nausées et plus rarement des vomissements et des vertiges, et possède des effets atropiniques (sécheresse buccale, tachycardie, rétention urinaire, convulsions ...). Il est contre-indiqué lors d'épilepsie et d'antécédents de convulsion, de risque de glaucome par fermeture d'angle, de risque de rétention urinaire et chez les moins de 15 ans. Il est déconseillé de l'utiliser pendant la grossesse (26).

- La codéine, l'opium et le tramadol

Ce sont des analgésiques opioïdes faibles. Ils agissent en se fixant sur les récepteurs opioïdes μ (7, 21, 27).

Ils ont des effets indésirables communs à tous les opioïdes : constipation, nausée, somnolence (majorée lors d'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à effet sédatif), rare cas de réaction allergique, dépression respiratoire et à forte dose risque de dépendance avec syndrome de sevrage à l'arrêt. Leur pouvoir dépresseur respiratoire et toxicomanogène est plus faible que celui de la morphine mais bien présent.

Leur utilisation est contre-indiquée lors d'allergie connue, d'insuffisance hépatique, de l'allaitement et en association aux agonistes-antagonistes morphiniques et aux IMAO (Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase).

La codéine est un dérivé semi-synthétique de la morphine. Elle est très souvent utilisée en association avec le paracétamol lorsque celui-ci, seul, ne suffit pas. La codéine est transformée en morphine par l'organisme. Sa dose maximale est de 100mg par prise et de 300mg par jour mais elles peuvent être dépassées tant que les effets secondaires sont maîtrisés.

Son utilisation est contre-indiquée lors d'asthme, d'insuffisance respiratoire, chez le toxicomane, la femme allaitante et les enfants de moins de 12 ans. Elle est déconseillée lors de la grossesse et avant 18 ans.

L'opium utilisé en association avec le paracétamol et la caféine, agit par stimulation des récepteurs opioïdes μ et par effet analgésique périphérique. La posologie maximale est de 100 mg par jour (10mg d'opium équivaut à 1mg de morphine). Les effets indésirables sont ceux des dérivés opioïdes. S'ajoutent aux contre-indications des opioïdes : la grossesse et un âge inférieur à 15 ans.

Le tramadol est indiqué pour traiter des douleurs modérées à intenses. Son action provient de sa fixation sur les récepteurs opioïdes μ et de son inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il existe seul ou en association avec le paracétamol, en libération immédiate ou prolongée pour voie orale et en ampoule injectable par voie Intra-Veineuse (IV). Sa posologie ne doit pas dépasser 400mg par 24h pour l'adulte. Les effets indésirables supplémentaires à ceux des opioïdes faibles sont des céphalées, hallucinations, sueurs, sécheresse buccale, troubles mictionnels, rares convulsions, hypoglycémies et cholestases. Il est contre-indiqué lors d'insuffisance respiratoire sévère, d'épilepsie non contrôlée, de grossesse et chez les enfants de moins de 3 ans. Leur association est déconseillée avec les médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène, les antidépresseurs sérotoninergiques, la carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques.

3. Les antalgiques du palier III

Ce palier est constitué d'analgésiques opioïdes forts. Ce sont tous des agonistes purs des récepteurs opioïdes μ excepté l'oxycodone qui est un agoniste des récepteurs opioïde μ et K. La présence des récepteurs μ au niveau de la moelle épinière et des différents centres nerveux supra-médullaires explique leur action antalgique dose-dépendante sans plafonnement. Cependant, les doses efficaces de chaque analgésique opioïde fort dépendent de leur affinité pour le récepteur et de leur profil pharmacocinétique. Ainsi, pour les comparer, on parle de doses équianalgésiques, susceptibles d'entraîner un même niveau de soulagement de la douleur. Ces doses sont résumées dans le *tableau 2* :

Morphine					Hydromorphone	Oxycodone	Péthidine	Fentanyl		
PO	SC	IV	Péri	IT	PO	PO	IV-SC	IV, IM	TD	TM
30	15	10	0.1	0.01	4	15	7.5	100	12,5	∅

Tableau 2 : Doses équianalgésiques des médicaments opioïdes (28).

Dose en mg

PO : voie orale – SC : voie sous-cutanée – IV : voie intraveineuse – Péri : Péridurale – IT : voie intrathécale – TD : voie transdermique – TM : voie transmuqueuse.

Tous les opioïdes forts semblent similaires en termes d'efficacité, quelle que soit l'indication. Le choix prend en considération la facilité de titration, les effets secondaires présents chez le patient, l'AMM de chacun, son coût, son remboursement et les données actuelles de la science (7, 21, 28).

Les effets indésirables des analgésiques opioïdes forts découlent de leur mécanisme d'action sur les récepteurs μ . Ils entraînent une contraction musculaire lisse aboutissant à une constipation et une stimulation du centre de vomissement provoquant des nausées et des vomissements. Ces deux principaux effets indésirables sont à prévenir systématiquement lors de la prescription des antalgiques de palier III.

Ils peuvent être responsables de sédation d'où des somnolences et lors de surdosage, d'une dépression des centres respiratoires. Cela est plutôt rare et maîtrisable via l'injection d'un antagoniste, la naloxone et une réanimation cardio-respiratoire.

Ils entraînent également une psychodyslepsie responsable de la pharmacodépendance. La dépendance physique est responsable d'un syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal du traitement. La dépendance psychique est minime dans ce contexte de traitement de la douleur intense si les règles de prescription sont respectées.

D'autres effets indésirables peuvent survenir tels que des confusions, des hallucinations, un prurit, une hypotension orthostatique, une bradycardie, un myosis ou encore une rétention urinaire.

Ces analgésiques opioïdes forts sont évités lors d'allergie, d'insuffisance hépato-cellulaire sévère, d'intoxication alcoolique aiguë, lors de l'allaitement et en association avec des agonistes-antagonistes morphiniques, la naltrexone et les IMAO. Il est déconseillé de les associer avec la prise d'alcool ou d'autres médicaments ayant des effets sédatifs.

- La morphine

Elle est disponible par voie injectable ou orale sous forme de gélules à libération immédiate ou prolongée. Au début de chaque traitement, il est nécessaire de réaliser une titration afin d'évaluer la dose minimale efficace.

S'ajoutent aux précautions d'emploi citées précédemment, l'insuffisance respiratoire décompensée, un syndrome abdominal d'origine non déterminée, un traumatisme crânien, l'hypertension intracrânienne, l'épilepsie non contrôlée et la grossesse (29).

- L'hydromorphone

C'est un dérivé semi-synthétique de la morphine. Cette molécule est indiquée dans les douleurs chroniques intenses d'origine cancéreuse lors de résistance ou d'intolérance à la morphine. Elle est 7,5 fois plus puissante que la morphine car elle possède une meilleure biodisponibilité et se fixe moins aux protéines plasmatiques. C'est une molécule de choix lors d'insuffisance rénale car son élimination est intégralement hépatique et indépendante du cytochrome P450 (CYP450). Elle n'est pas recommandée lors de douleurs aiguës et chez les enfants de moins de 7 ans (30).

- L'oxycodone

Cette molécule est un agoniste des récepteurs μ et K. Elle est proscrite lors d'insuffisance respiratoire décompensée, d'ileus paralytique (occlusion intestinale due à une perturbation du péristaltisme de l'intestin sans obstacle (31)), de cœur pulmonaire chronique (hypertrophie et/ou dilation du ventricule droit, liée à une hypertension pulmonaire (32)) et chez les moins de 18 ans (33).

- La péthidine

Elle est peu utilisée. C'est le seul morphinique spasmolytique, ce qui fait d'elle une molécule de choix lors de douleurs viscérales. Les précautions d'emploi supplémentaires à celles de tous les analgésiques opioïdes du palier III sont le traumatisme crânien, l'hypertension intracrânienne, les états convulsifs et les enfants de moins de 6 ans (34).

- Le fentanyl

C'est un analgésique morphinique de synthèse ayant une action antalgique qualitativement identique à celle de la morphine. Des méthodes de titration sont indispensables en début de traitement. Par voie transmuqueuse (au niveau buccal ou nasal), il est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques. Il est disponible par voie transdermique, pour une indication dans le cadre de douleurs chroniques cancéreuses. Les patchs doivent être remplacés toutes les 72h et disposés sur un site différent à chaque changement. Des intolérances locales peuvent survenir. Les effets indésirables et les précautions d'emploi sont identiques à ceux de la morphine (35, 7, 21).

- La rotation des opioïdes

Cela consiste à changer un médicament opioïde agoniste pur par un autre, à doses équianalgésiques, lorsque le ratio bénéfice/risque est diminué. On souhaite alors obtenir une efficacité optimale avec le moins d'effets secondaires. Cette stratégie repose sur un rapport bénéfice/risque

propre à chaque opioïde et sur l'existence d'une tolérance croisée partielle entre les produits. La réponse à un traitement est variable d'un patient à l'autre et chez un même patient, au cours du temps.

Chez 15% des patients, un traitement opioïde initialement bien adapté ne permet pas d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur. Sont en cause une intolérance dans la majorité des cas ou une efficacité insuffisante du traitement. On parle de résistance aux opiacés lorsqu'il y a une absence d'efficacité et d'effet indésirable malgré une augmentation importante et rapide des doses (21, 28).

- Les précautions à prendre lors de la prescription des opioïdes

Selon un rapport de Janvier 2016 de la SFETD, les opioïdes forts ont une efficacité modérée dans le traitement des douleurs arthrosiques des membres inférieurs, des lombalgies chroniques réfractaires et des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales. Il est envisageable de les utiliser mais cela impose de respecter des recommandations strictes (après échec des traitements de première intention, traitement intégré dans une prise en charge globale, établissement d'un contrat de soin expliquant les bénéfices attendus, les effets secondaires, le risque de mésusage, l'arrêt possible du traitement) (28).

Le traitement est évalué après 3 mois. Il ne sera pas reconduit si aucun bénéfice n'est observé en termes de soulagement de la douleur (réduction de 2 points sur une échelle de 10), d'amélioration de la fonction et de la qualité de vie.

Les risques de mésusages ne sont pas négligeables. Il est fortement recommandé de rechercher les facteurs de risque avant l'initiation du traitement et à chaque renouvellement (sexe masculin, jeune âge, maladie psychiatrique, problèmes légaux et comportementaux, antécédents de mésusage et d'addiction à l'alcool). La présence de facteurs de risque justifie une attention et un suivi renforcé.

Les formes à libération prolongée sont privilégiées lors de DCNC (Douleurs Chroniques Non Cancéreuses). Les formes à libération immédiate sont utilisées lors de la titration. Les formes transdermiques ne sont pas recommandées.

Les antalgiques classiques sont habituellement inefficaces sur les douleurs neuropathiques. Leur traitement repose alors sur la prescription progressive et raisonnée d'antiépileptiques et/ou d'antidépresseurs tricycliques. Des traitements locaux simples (neurostimulation transcutanée, acupuncture, anesthésiques locaux ...) peuvent être essayés préalablement et en complément.

2. Les antiépileptiques

Les antiépileptiques sont indiqués dans le traitement des douleurs neurogènes et particulièrement dans la prise en charge de leur composante fulgurante (décharges électriques). Ils sont le plus souvent associés à un traitement antidépresseur tricyclique destiné au traitement de fond de la douleur chronique et parfois à des antalgiques classiques (7, 21).

- La carbamazépine

Elle possède une AMM dans la prise en charge des névralgies du nerf trijumeau et dans les douleurs neuropathiques fulgurantes.

Elle agit principalement sur les canaux sodiques voltage-dépendants. Ses autres mécanismes d'action ne sont que partiellement identifiés (diminution de la libération du glutamate, diminution de la régénération de la dopamine et de la noradrénaline).

Sa posologie doit débuter à 200 ou 400mg/jour, puis augmenter par palier jusqu'au contrôle de la douleur. La dose maximale est de 2000mg/24h.

Etant métabolisée par le cytochrome 3A4 (CYP3A4), les interactions médicamenteuses de la carbamazépine sont nombreuses : contraceptifs oraux, macrolides, tramadol... Le jus de pamplemousse, l'alcool et le millepertuis sont également déconseillés. Elle est contre-indiquée avec la prise d'IMAO non sélectif, lors d'allergie, de Bloc Auriculo-Ventriculaire, d'antécédent d'hypoplasie médullaire, de porphyrie aiguë intermittente et lors de l'allaitement.

Ses principaux effets secondaires sont de types neurologiques (somnolences, vertiges, ataxie, céphalées, confusions), sécheresse buccale, nausées, diarrhées ou constipation, prise de poids, glaucome et rétention urinaire (36).

- La gabapentine

Cet antiépileptique possède une AMM pour le traitement des névralgies post-zostériennes et des neuropathies diabétiques douloureuses. Elle est également utilisée hors AMM pour soulager les douleurs neuropathiques fulgurantes.

Sa structure est proche de celle du GABA mais son mécanisme d'action reste mal connu (aucune liaison aux récepteurs du GABA n'a été identifiée).

Sa posologie débute à 300mg/jour puis augmente de 300mg tous les 3 jours jusqu'à sédation de la douleur. La dose est adaptée à la fonction rénale avec un maximum de 3600mg/jour.

La gabapentine est une molécule généralement bien tolérée. Elle peut provoquer des effets indésirables neuropsychiques (somnolence, vertiges, troubles de l'équilibre, asthénie, céphalées, tremblements, troubles de la pensée avec idées suicidaires ...), des nausées, des vomissements et une prise de poids. Elle est contre-indiquée lors d'allergie et de troubles avec idées suicidaires (37).

3. Les antidépresseurs

La clomipramine, l'imipramine et l'amytriptyline sont les trois antidépresseurs tricycliques destinés au traitement de fond des douleurs neuropathiques, principalement périphériques, et cela quelles que soit leur origine : traumatique (membre fantôme), métabolique (neuropathie diabétique), infectieuse (post-zostérienne), toxique (post-chimiothérapie anticancéreuse) ou invasive (douleur cancéreuse). Leur efficacité a également été démontrée dans le traitement des douleurs des rhumatismes inflammatoires, de la fibromyalgie et de la migraine.

Leur mécanisme antalgique n'est pas pleinement élucidé. Ils agiraient via un effet analgésique propre, indépendant de toute modification de l'humeur (7).

Dans le traitement des douleurs rebelles, les antidépresseurs imipraminiques ont une action retardée de 5 à 10 jours, à une dose bien inférieure à celle antidépressive (40 à 75 mg/jour en 1 ou 2 prises, à atteindre progressivement par palier de 10 à 25 mg).

Leur efficacité reste limitée et leurs effets indésirables ne sont pas négligeables : atropiniques (sécheresse buccale, constipation, mydriase, trouble de l'accommodation, augmentation de la pression intraoculaire, tachycardie, dysurie et risque de rétention urinaire), centraux (insomnie et anxiété, somnolence diurne avec asthénie, confusion mentale), hypotension orthostatique, tremblements fins des extrémités, sueur, impuissance ...

Ils sont contre-indiqués lors d'allergie, de glaucome par fermeture d'angle, d'obstacle uréthro-prostatique, d'infarctus du myocarde récent et en association avec les IMAO non sélectifs (15 jours d'intervalle entre la prise d'un IMAO puis celle d'un antidépresseur tricyclique, et 7 jours en sens inverse). Leur association avec l'alcool, les antidépresseurs sérotoninergiques purs, la clonidine, les IMAO sélectifs, la rilménidine et l'oxitriptan est déconseillée, tout comme leur utilisation pendant la grossesse et l'allaitement. Ils sont à éviter chez le sujet âgé.

Les IRS (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine) sont parfois prescrits mais ils ne détiennent pas d'AMM dans cette indication.

4. Les co-antalgiques

Des co-antalgiques peuvent être utilisés en fonction de chaque situation (7, 21).

Les corticoïdes sont souvent prescrits en rhumatologie et en cancérologie pour atténuer les douleurs d'origine inflammatoire.

Les myorelaxants sont parfois prescrits lors de contractures musculaires douloureuses mais leur efficacité reste faible.

Pour lutter contre la composante anxiogène, des anxiolytiques peuvent être proposés (hydroxyzine, oxazépam, alprazolam ...) ; les molécules à demi-vie courte sont préférées.

Le baclofène est indiqué lors de spasticité chronique sévère et hors AMM pour potentialiser l'action de la carbamazépine dans le traitement de névralgie du trijumeau.

Les antispasmodiques sont indiqués lors de spasmes ou de douleurs au niveau du tube digestif, des voies biliaires et urinaires. Cependant le phloroglucinol ne doit pas être utilisé en association avec les analgésiques morphiniques majeurs car ils annulent son action.

Lors de la préparation aux actes douloureux de courte durée ou d'analgésie au cours de l'aide médicale d'urgence, le MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) est administré via un masque respiratoire adapté.

Les anesthésiques locaux (lidocaïne et capsaïcine), en stabilisant les membranes neuronales, diminuent l'activité des canaux sodiques responsables de la transmission de la douleur. Différentes formes sont disponibles (injectable, nébuliseur, gel urétral, crème, patch, emplâtre).

L'utilisation de Clonidine et d'antiarythmiques nécessite l'avis d'un spécialiste, notamment au sein d'un centre de la douleur.

5. Les méthodes non médicamenteuses

La prise en charge de la douleur ne se limite pas aux prescriptions médicamenteuses. Elle peut être complétée par des méthodes non médicamenteuses qui peuvent induire un effet analgésique par des moyens physiques et psychologiques en fonction des situations.

Parmi ces méthodes, on compte les stimulations thermiques (chaudes et froides), la kinésithérapie, la NeuroStimulation Electrique Transcutanée (TENS), l'acupuncture et la réflexologie plantaire.

Les approches psychothérapeutiques font partie de ces méthodes non médicamenteuses. Elles sont parfois le seul recours possible. Dans le cas des douleurs chroniques, des facteurs émotionnels, cognitifs et comportementaux inadaptés (sentiment d'impuissance face à la douleur, désinvestissement des occupations habituelles) se surajoutent. A ce stade, le traitement étiologique strict suffit rarement. Les principales psychothérapies verbales sont les thérapies cognito-comportementales (TCC). Leur finalité est de réduire le symptôme gênant pour le patient, la cause n'étant pas l'objet du travail. Les approches psychothérapeutiques englobent également des méthodes psychocorporelles telles que la relaxation et l'hypnose. Le traitement de la douleur par des approches psychothérapeutiques implique une adhésion et une participation active du patient (6, 17).

2. La voie intrathécale

L'analgésie spinale consiste à administrer des antalgiques d'action centrale au plus proche de leur site d'action. Les molécules diffusent dans le SNC, sur les récepteurs médullaires, entraînant l'effet analgésique. Parfois une action supraspinale peut compléter les effets analgésiques spinaux. L'administration des antalgiques à proximité de leur site d'action est associée à une diminution des posologies requises et une augmentation de l'efficacité et de la tolérance. Elle peut être réalisée par voie intrathécale ou péri-durale. (12)

1. L'injection intrathécale (IT) ou intrarachidienne

Dans la colonne vertébrale, la moelle épinière (ME) est protégée par les méninges, constituées de trois enveloppes, de l'extérieur vers l'intérieur : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. L'injection IT de médicaments consiste à délivrer des molécules dans l'espace sous-arachnoïdien, visualisé sur les *figures 7 et 8*, situé entre l'arachnoïde et la pie-mère. Cet espace est rempli de Liquide Céphalo-Rachidien (LCR). L'injection est réalisée, comme illustrée dans la *figure 7*, sous la vertèbre lombaire L2 pour ne pas risquer d'endommager la ME qui s'arrête à ce niveau.

Elle se différencie de l'injection périurale qui se réalise entre la dure-mère et le ligament jaune. Cet espace périurale contient des graisses et des plexus veineux, artériels et lymphatiques. L'antalgique administré par cette voie peut alors être fixé sur les graisses, résorbé dans la circulation systémique par les veines périurales et une infime partie est diffusée à travers la dure-mère, puis l'arachnoïde pour se retrouver dans le LCR.

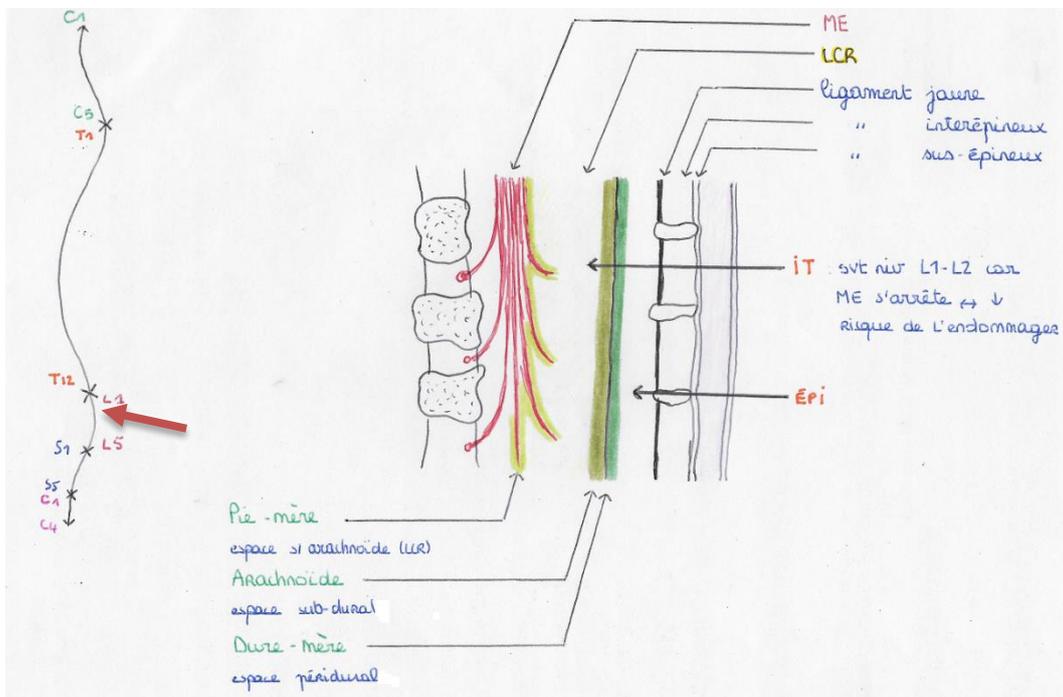


Figure 7 : Administration par voie épidurale ou intrathécale (39, 12).

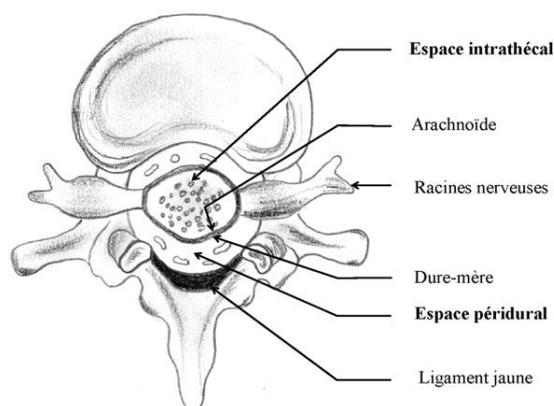


Figure 8 : Coupe transverse du rachis (12).

1. Le dispositif de perfusion externe (DPE)

Ce dispositif correspond à une pompe de type PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia ou Analgésie épidurale auto contrôlée par le patient). Le cathéter est mis en place dans l'espace IT et est relié à une chambre d'injection sous cutanée, le plus souvent placée dans la partie inférieure du thorax. Le DPE est relié à la chambre d'injection par une aiguille de Huber.

Le médecin peut programmer un débit continu, une dose et un volume de bolus ainsi qu'une période réfractaire. Cette période réfractaire correspond au délai d'obtention du pic d'analgésie en fonction de l'antalgique utilisé. Même si le patient appuie sur le bouton poussoir pour délivrer une dose, aucune injection ne sera effectuée.

Le DPE nécessite des professionnels de santé formés pour mettre en place le traitement et l'administration des doses (Infirmière Diplômée d'Etat (IDE), médecin). Son utilisation peut poser des problèmes lors d'un retour à domicile si la prise en charge ne peut être effectuée correctement. La vérification préalable de la disponibilité des traitements en officine de ville est indispensable. Le cas échéant, ils seront rétrocédés par la pharmacie hospitalière. Il est dans tous les cas indispensable d'avoir une étroite collaboration entre le centre référent, le médecin traitant, les IDE libérales et l'entourage du patient (40, 41).

2. Le dispositif de perfusion interne (DPI)

Ces DPI sont constitués d'une pompe implantable reliée à un cathéter disposé en IT sous la vertèbre L2. Le volume restreint de ces pompes explique l'impossibilité de les utiliser pour des injections épidurales. Le plus souvent, la pompe est implantée dans la paroi abdominale et le remplissage est réalisé par voie transcutanée, en consultation, tous les 20 à 70 jours.

Les DPI procurent un gain d'autonomie important pour le patient. Cependant la présence d'un plateau technique à proximité est nécessaire pour effectuer les remplissages réguliers (42).

Le choix du dispositif est fonction de l'espérance de vie, de l'autonomie du patient et de la présence de facteurs de risque d'infection (stomie, fistules ...) (43). Burton et son équipe ont décrit un algorithme décisionnel (figure 9 ci-dessous) d'analgésie spinale pour les patients présentant des douleurs réfractaires, dans la cadre de cancer :

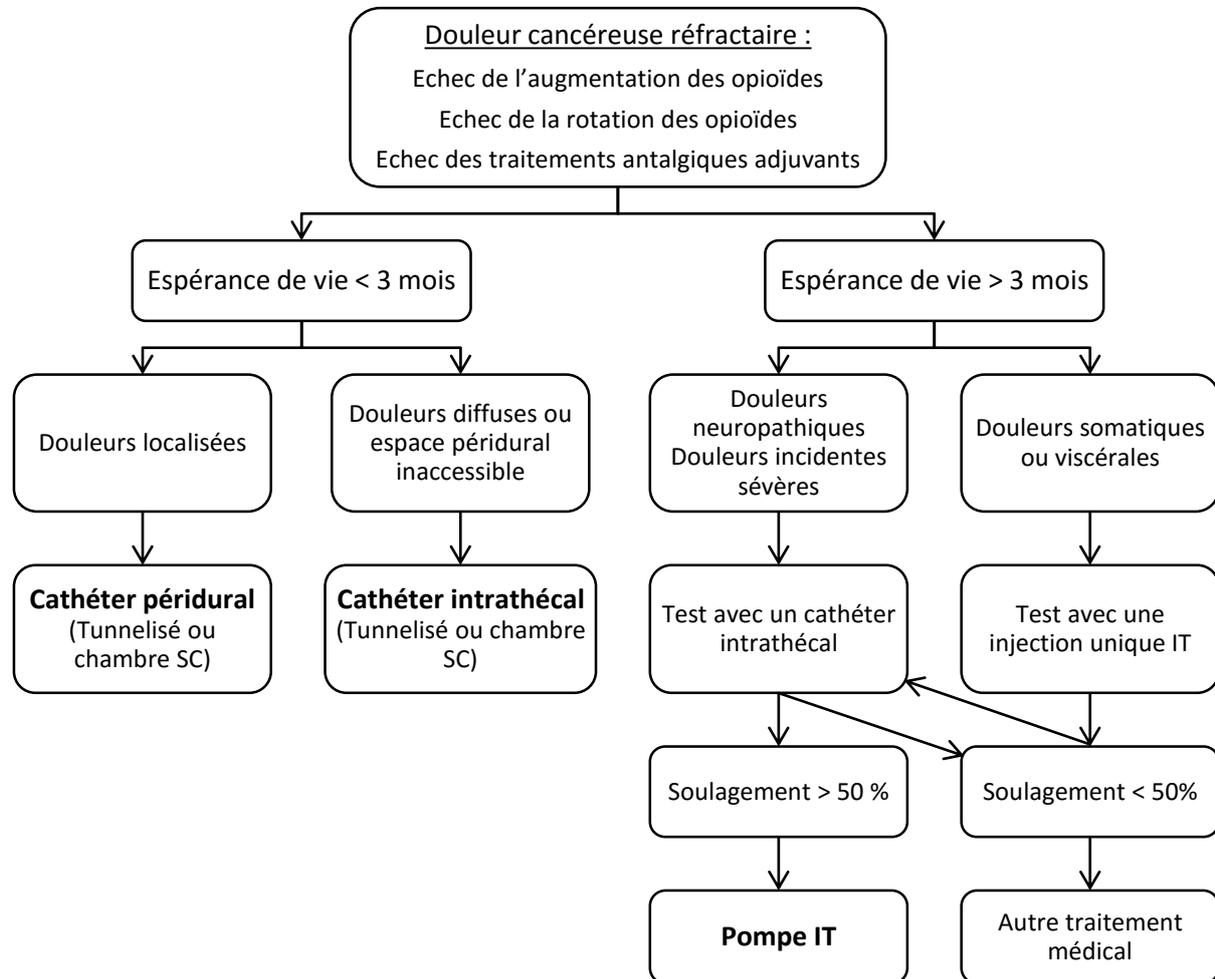


Figure 9 : Algorithme décisionnel d'analgésie IT (43).

Cet algorithme peut s'étendre à d'autres types de douleurs et aider les décisions thérapeutiques lors de douleurs chroniques non cancéreuses.

Les recommandations de la SFETD de 2013 préconisent également la mise en place d'un DPI lorsque la survie du patient est estimée à 3 mois minimum. Cependant les recommandations internationales de 2012 nuancent cet avis et proposent l'éventualité d'implanter une pompe IT à tout stade, en dehors d'une situation où la mort semblerait imminente ; l'espérance de vie pouvant être améliorée par l'analgésie IT (44, 46).

La stabilité du contrôle de la douleur rentre en compte dans le choix du dispositif, une douleur instable dirige le choix vers un DPE alors qu'une douleur stable oriente vers un DPI (3).

La faible contenance de la pompe peut être un facteur limitant ; un DPE sera favorable lors de l'administration de volumes plus importants d'antalgiques.

2. Relation pharmacocinétique et pharmacodynamique de la voie intrathécale.

L'analgésie spinale permet d'administrer les molécules actives contre la douleur au plus proche de leur site d'action, en s'affranchissant les barrières biologiques présentes par voie systémique. Il en découle une diminution des doses à administrer et donc des effets indésirables et une augmentation de l'efficacité.

Chaque jour, l'homme produit 500 à 600 ml de LCR qui circule dans l'espace sous arachnoïdien cérébral et spinal. Au niveau cérébral, il est réabsorbé dans le compartiment veineux par des excroissances de tissu arachnoïdien qui traversent la dure-mère : les granulations arachnoïdiennes. La circulation du LCR est faible, c'est le flux pulsatile du sang qui entraîne un mouvement de va-et-vient du LCR. Ce mouvement oscillant est peu marqué au niveau lombaire. Lorsqu'on injecte des antalgiques dans l'espace IT, leurs déplacements sont subtiles (39).

A partir du LCR, les substances pharmacologiques peuvent diffuser dans le LCR ou atteindre la moelle épinière ; la diffusion à travers la pie-mère n'étant pas un réel obstacle. La *figure 10* schématise le trajet possible des médicaments injectés par voie IT ; soit ils se fixent sur des sites non spécifiques à la surface de la moelle épinière, telle que la substance blanche, soit ils diffusent vers la substance grise au niveau de la corne postérieure. Ils se lient alors sur des sites spécifiques, exerçant leur action antalgique (12). Une rétrodiffusion à travers les méninges est possible. Les molécules peuvent alors fixer les graisses et avoir une faible action générale, via le phénomène de recapture par le système vasculaire.

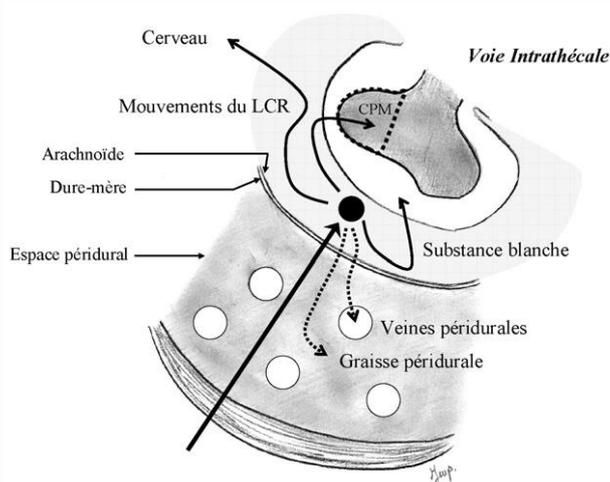


Figure 10 : Diffusion des médicaments injectés par voie IT (12).

C'est à ce niveau, dans la corne postérieure de la ME, dans la substance grise, que sont présents les différents récepteurs des antalgiques énumérés dans le *tableau 3* et visualisés dans la *figure 11* (à l'exception des anesthésiques locaux) :

	Récepteurs	Antalgiques
Pré-synaptiques	μ et Delta	Morphiniques
	GABA _B	Baclofène
	α-2 adrénergique	Clonidine
	Canaux calciques	Ziconotide
Post-synaptiques	μ et Delta	Morphiniques
	α-2 adrénergique	Clonidine
	Canaux sodiques	Anesthésiques locaux
	NMDA	Kétamine

Tableau 3 : les différents récepteurs antalgiques présents dans la corne postérieure de la ME (13, 12, 45).

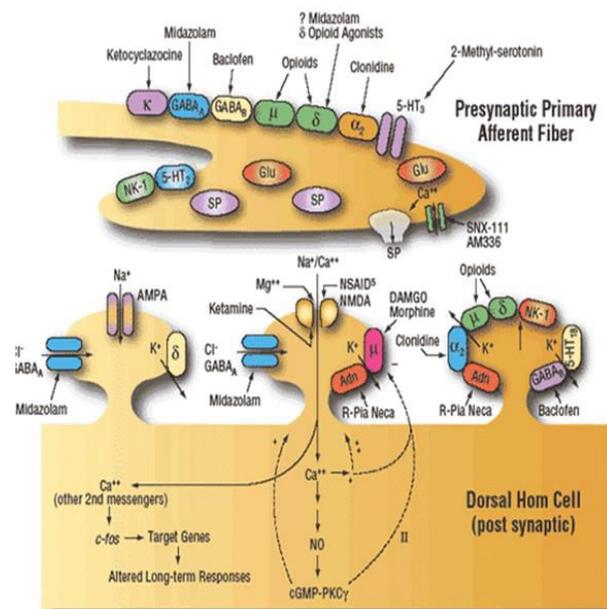


Figure 11 : Schéma des récepteurs pré et post-synaptiques présents dans la corne postérieure de la ME (13).

La liposolubilité de l'antalgique a un rôle essentiel dans sa pharmacocinétique. En effet, plus une molécule est hydrophile, plus elle aura une forte affinité avec le LCR. Elle gagnera plus facilement les sites d'actions spécifiques, au niveau de la substance grise de la corne dorsale de la ME, responsables de l'action antalgique. A l'inverse, si elle est lipophile, sa résorption systémique par les veines périurales, sa fixation aux graisses de l'espace périurale et sa séquestration dans la substance blanche de la ME, seront plus importantes, ces milieux étant principalement constitués de tissus gras.

Les substances hydrophiles qui ont une faible action par voie systémique due à des difficultés pour traverser les barrières, voient leur puissance d'action fortement augmenter par voie IT. Les barrières étant levées, leur diffusion est facilitée (47).

La localisation du cathéter a aussi son importance dans la diffusion antéro-postérieure des molécules. S'il est situé en postérieur, alors la propagation des molécules est majoritairement vers la corne dorsale de la moelle épinière (48).

La baricité de la solution a une influence. Avec la gravité, les solutions hypobares (densité < 0.9990) auront tendance à « monter » tandis que celles qui sont hyperbares « descendront » (densité > 1.0015). La distribution de l'analgésique pourra donc varier en fonction de la position du corps. La baricité d'une solution a tendance à augmenter avec la concentration.

La concentration de la solution administrée corrige également la pharmacocinétique. Plus elle augmente, plus la diffusion rostro-caudale s'amplifie. Mais parallèlement, plus la concentration est importante, plus la neurotoxicité croît.

Malgré tous ces facteurs, la distribution rostro-caudale d'une substance en administration IT reste limitée (49, 50, 51, 52, 53).

Les anesthésiques locaux agissent sur les canaux sodiques voltage-dépendants situés sur la membrane nerveuse. Les fibres nerveuses de petit calibre qui transmettent l'information douloureuse y sont très sensibles. A la différence des autres antalgiques, ils ont une action tout le long du trajet nerveux même si les racines nerveuses sont leur principal site d'action. Lors d'une injection intrathécale, ils se fixent sur les structures nerveuses en fonction de leur accessibilité, de leur richesse en lipides et de leur degré de vascularisation.

La zone analgésée pourra paraître suspendue si toutes les racines sous-jacentes ne sont pas bloquées (54).

3. Les indications des pompes intrathécales

L'analgésie spinale est une technique interventionnelle qui est proposée en dernier recours dans le traitement de la douleur. Lorsque les traitements classiques bien conduits ne sont pas suffisants pour soulager la douleur (respect de l'échelle proposée par l'OMS, rotation des opioïdes, modification de la voie d'administration, recours aux traitements spécifiques comme la neurostimulation médullaire) et que les effets secondaires deviennent insupportables, l'analgésie par voie IT est envisagée.

Une évaluation multidisciplinaire est préalablement nécessaire. Elle sélectionne les patients éligibles à cette technique. Plusieurs critères entrent en compte (55) :

- La **douleur** : la cause somatique doit être clairement identifiée. Elle doit être intense et pouvoir être modérée par les traitements étiologiques spécifiques. Elle doit être réfractaire aux traitements antalgiques symptomatiques classiques alors qu'ils sont adaptés, correctement prescrits et évalués.
- Le **contexte** familial, psychologique, personnel et socio-professionnel : ayant pu favoriser la persistance de la douleur au long cours, il doit être évalué, si possible au sein d'une structure spécialisée.

- **L'espérance de vie** : elle doit être supérieure 3 mois.
- Le **projet patient-famille** : le patient et son entourage doivent apporter leur consentement éclairé.
- Le **projet médical** : l'environnement médical doit être favorable et permettre un suivi clinique et technique régulier.

Selon l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (56), les pompes IT peuvent être utilisées et prétendre à un remboursement par l'Assurance Maladie lors de :

- L'administration IT de baclofène dans le traitement des spasticités sévères,
- L'administration IT d'analgésiques dans le traitement des douleurs chroniques intenses réfractaires aux traitements opiacés ou non opiacés administrés par voie systémique. Deux analgésiques possèdent une AMM pour cette indication : la morphine et le ziconotide.

Pour la prise en charge des douleurs cancéreuses, l'analgésie IT est proposée dans plusieurs indications (57) :

- Douleurs cancéreuses réfractaires à de fortes doses d'opioïdes (plus de 200mg/jour d'équivalent morphinique),
- Douleurs neuropathiques sévères par envahissement de plexus nerveux,
- Intolérance, dépendance ou addiction aux morphiniques oraux,
- Chimiothérapies agressives,
- Tumeurs viscérales ou avec dysautonomie (troubles du transit, anorexie et nausées),
- Syndromes douloureux régionaux complexes secondaires à une chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie.

Certains auteurs proposent d'ajouter à ces indications des critères d'organisation pour une meilleure gestion des patients et des dispositifs implantés. Cela inclut un personnel soignant formé, la possibilité de modifier la programmation de la pompe ou la constitution de la solution intrathécale et la possibilité de prendre en charge le patient à son domicile (58).

4. Les contre-indications des pompes intrathécales

La première contre-indication est le refus du patient. Celui-ci doit donner son consentement éclairé pour pouvoir poursuivre la prise en charge IT. L'hypertension intracrânienne est la seconde contre-indication absolue ; la pause du cathéter spinal augmente le risque d'engagement (une hernie de tissu cérébral peut être poussée par la pression dans l'orifice créé par le cathéter) (59, 60).

S'en suivent des contre-indications relatives, comme les troubles hématologiques (thrombopénie, neutropénie) ou de la coagulation. Si le patient est traité par un anticoagulant oral, un relais avec des Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) ou Héparines Non Fractionnées (HNF)

devra être réalisé. L'aspirine et le clopidogrel seront stoppés respectivement 5 et 7 jours avant l'injection (57).

L'aplasie (taux de leucocytes inférieur à 2 G/L et/ou taux de PolyNucléaires Neutrophiles (PNN) inférieur ou égale à 1000 mm³ selon les conférences de consensus anglo-saxonnes de 2005 et 2011) est contre-indiquée avec cette prise en charge IT. La technique est cependant envisageable si on y associe une injection de facteurs de croissance lorsque les leucocytes sont inférieurs ou égaux à 1,5 G/L. (42, 57).

Les infections systémiques et/ou à proximité du point d'injection devront être traitées au préalable.

Tout obstacle à la circulation du LCR (envahissement ou fracture compressive par exemple) contre-indique la mise en place d'un cathéter intrathécal. L'instabilité de la colonne vertébrale et la présence d'une tumeur au niveau du canal rachidien défavorisent la mise en place d'une analgésie IT (57).

Certains profils psychologiques associés et un contexte environnemental non propice peuvent limiter l'efficacité et le suivi du traitement (40).

Ne pas utiliser les produits en cas d'allergie ou d'intolérance.

Une chimiothérapie intra-rachidienne associée n'est pas envisageable et toute corticothérapie devra être arrêtée ou diminuée.

La place nécessaire à la pose de la pompe implique certaines conditions. La chambre doit notamment être à moins de 2,5 cm de la surface cutanée (une ascite par exemple contre-indique la pose de la pompe au niveau abdominal) (61).

Si le patient n'a pas accès au service de soins et au suivi nécessaire, la pose de pompe IT n'est pas recommandée (59).

5. Le dispositif de perfusion interne

1. Généralités

L'apport d'antalgiques dans l'espace sous arachnoïdien s'effectue via une pompe. En France, seul l'industriel Medtronic commercialise ces pompes. Elles sont depuis 2009 à débit variable ; ce sont les pompes SYNCHROMED II® (elles ont remplacées les pompes ISOMED® à débit constant). Elles se présentent comme ci-dessous dans la *figure 12* (42, 62).

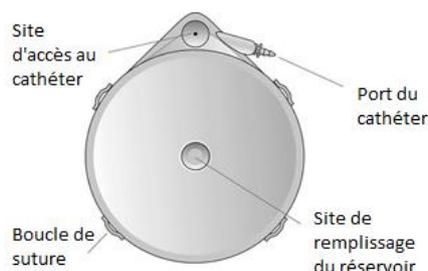


Figure 12 : Représentation d'une chambre implantable de pompe Synchromed II® (62).

Les pompes SYNCHROMED II[®], via une modification du débit, permettent d'adapter la quantité d'antalgiques délivrés en fonction de l'augmentation des douleurs ou de l'apparition d'effets secondaires.

La pompe est alimentée par pile. Elle stock et administre la solution médicamenteuse selon la programmation du médecin qui est transmise par une radiofréquence bidirectionnelle. Le débit peut être fixe ou variable, temporaire ou permanent. L'administration de bolus par le patient, dans les limites fixées par le médecin, confère un contrôle de la douleur supplémentaire. Le patient gagne ainsi en autonomie (61, 62, 12, 63).

La pompe est constituée d'une chambre implantable reliée à un cathéter intrathécal comme schématisés dans les figures 13 et 14.

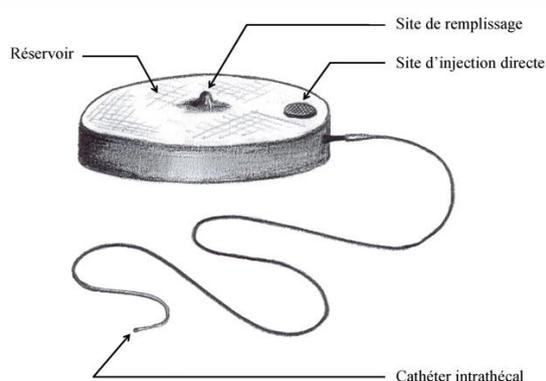


Figure 13 : Schéma d'une pompe implantable (12)

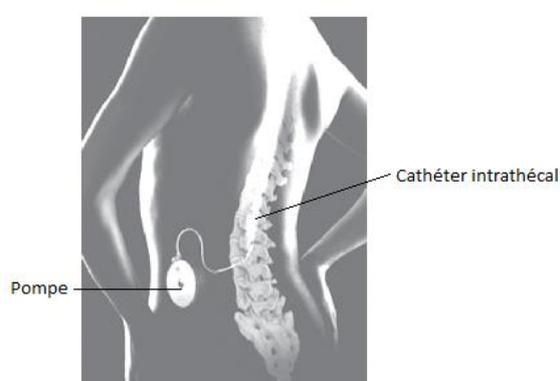


Figure 14 : Pompe implantable reliée à un cathéter intrathécal (63)

Plusieurs types de cathéters sont disponibles. Ils peuvent être simples, plus faciles d'installation mais présentant davantage de risques d'obstruction et de migration hors de l'espace IT ou ils peuvent être « deux pièces ». Ils sont tous radio-opaques, élastiques et flexibles.

La chambre est implantée dans une poche sous cutanée au niveau abdominal. Si cela n'est pas possible, elle est implantée dans la région fessière ou de la cuisse. Elle est peu visible de l'extérieur, voire invisible sous les vêtements.

La pompe est remplacée tous les quatre à sept ans, en fonction de son débit et de sa programmation.

L'utilisation du DPI est sécurisée. Après la pose de la pompe, le risque infectieux est minime. Aucune manipulation extérieure n'est possible et le DPI garde en mémoire tous les événements. Une alarme se manifeste si le moteur est arrêté. A chaque remplissage, le médecin la contrôle (61, 62).

2. La pose

La pose de la pompe est réalisée sous anesthésie locale ou générale. Elle est précédée d'une antibioprophyllaxie (une dose unique d'antibiotiques) 30 min avant l'intervention (39).

Une aiguille guide est nécessaire à la pose du cathéter dans l'espace sous arachnoïdien. Elle est insérée par voie percutanée directe ou après une incision cutanée. Le reflux de LCR confirme le bon positionnement, le cathéter est rapidement mis en place. Une confirmation de la position distale du cathéter par radiographie est réalisée.

Le cathéter rejoint la paroi abdominale antérieure via un guide rigide et est raccordé à la chambre via des points non résorbables. Les boucles de sutures sur la chambre permettent sa fixation dans la poche sous-cutanée.

Pour identifier la pompe par rayons X, une plaque sur laquelle sont inscrits le numéro du modèle de la pompe, son volume et le logo Medtronic, est située sur le boîtier de la pompe.

Une ponction de LCR au niveau du site d'accès au cathéter de la chambre confirme la connexion entre la pompe et l'espace sous arachnoïdien (61, 62).

3. Le remplissage

Le remplissage de la pompe est opéré par voie transcutanée tous les 30 à 90 jours au cours d'une consultation. Il nécessite une équipe multidisciplinaire formée et des précautions d'asepsie rigoureuse.

A l'aide du dispositif de programmation, on évalue le volume restant avant de vidanger complètement la pompe par aspiration (en tenant compte du volume résiduel). On remplit ensuite lentement le réservoir via une seringue dotée d'un filtre antibiotique.

L'antalgique est administré par une valve située au niveau du site de remplissage, en transcutané. Le réservoir de la pompe (20 ou 40 ml) contient un gaz inerte, la pression de ce gaz propulse le médicament vers la tubulure d'une pompe péristaltique interne qui contrôle le débit. L'injection doit être lente, une minute au minimum. Le produit traverse une valve anti-reflux, évitant son retour vers la chambre, puis le port du cathéter et le cathéter avant d'arriver au niveau intrathécal. Un site d'accès direct au cathéter contourne le mécanisme de la pompe (61, 12, 39, 56).

4. Les complications du système

Les complications rencontrées sont d'ordre matériel ou liées à l'intervention chirurgicale.

Celles résultant d'un dysfonctionnement engendré par le matériel peuvent concerner la pompe (42) :

- Problème d'énergie, piles déchargées,
- Usure du moteur,
- Télémétrie défectueuse rendant la programmation impossible,
- Fuite du contenu de la pompe, trop-plein,
- Migration, retournement, torsion dans la poche abdominale,
- Dysfonctionnement du site d'accès latéral,
- Défaillance suite à une exposition à des sources électromagnétiques puissantes (comme une IRM) (64),

- Endommagements liés à l'utilisation de médicaments non approuvés, entraînant l'arrêt du moteur. Seules les molécules suivantes sont autorisées selon par l'ANSM et Medtronic :
 - Morphine sans conservateur (à la concentration maximale de 25 mg/ml),
 - Ziconotide (à la concentration maximale de 100 µg/ml),
 - Baclofène (à la concentration maximale de 2 mg/ml),

Ils peuvent également concerner le cathéter :

- Mauvaise connexion avec la pompe, déconnexion,
- Fuite des substances le long du cathéter,
- Déplacement, qui peut se manifester par une fuite de LCR, entraînant potentiellement un hygroma local,
- Coudure, occlusion par compression ou torsion : cela engendre une impossibilité d'injection de substances dans le cathéter et de prélèvement de LCR,
- Bris ou section,
- Fibrose à l'extrémité.

Le moindre doute sur la position du cathéter nécessite une vérification de sa position par opacification et radiographie ou scanner.

La pose de la pompe IT est une technique invasive qui n'est pas sans risque. Certaines complications peuvent être rencontrées :

- Hémorragie, hématome,
- Fuite de LCR : de fortes céphalées, dites spinales, peuvent être observées suite à l'hypotension et à la vasodilatation intracrânienne causées par la baisse du volume de LCR,
- Lésions nerveuses,
- Infections de la loge, méningite.

Ce risque infectieux est minoré par la préparation des solutions à administrer en unité de reconstruction en zone à atmosphère contrôlée, sous hotte à flux laminaire. Une antibiothérapie et le retrait de tout le matériel sont effectués si l'infection est confirmée ou fortement suspectée.

6. Les médicaments utilisés

L'association de plusieurs antalgiques est communément utilisée car elle présente des effets additifs voire synergiques. La douleur est mieux contrôlée et les doses étant diminuées, les effets secondaires le sont également.

Les recommandations internationales de 2012 proposent 2 algorithmes de prise en charge, *tableaux 4 et 5* ci-dessous, en fonction du type de douleurs, neuropathiques ou nociceptives (44) :

Ligne 1	Morphine Ziconotide Morphine + Bupivacaïne
Ligne 2	Hydromorphone Hydromorphone + Bupivacaïne/Clonidine Morphine + Clonidine
Ligne 3	Clonidine Ziconotide + Opioïde Fentanyl Fentanyl + Bupivacaïne/Clonidine
Ligne 4	Opioïde + Clonidine + Bupivacaïne Bupivacaïne + Clonidine
Ligne 5	Baclofène

Tableau 4 : Algorithme décisionnel des molécules utilisables en IT lors de douleurs neuropathiques (44).

Ligne 1	Morphine Hydromorphone Ziconotide Fentanyl
Ligne 2	Morphine + Bupivacaïne Ziconotide + Opioïde Hydromorphone + Bupivacaïne Fentanyl + Bupivacaïne
Ligne 3	Opioïde (Morphine, Hydromorphone ou Fentanyl) + Clonidine Sufentanil
Ligne 4	Opioïde + Clonidine + Bupivacaïne Sufentanil + Bupivacaïne / Clonidine
Ligne 5	Sufentanil + Bupivacaïne + Clonidine

Tableau 5 : Algorithme décisionnel des molécules utilisables en IT lors de douleurs nociceptives.

Les recommandations Formalisées d'Experts de la SFAR et de la SFETD de 2013 complètent ces données en notant que « la morphine est le traitement de référence par voie intrathécale. Les anesthésiques locaux, la clonidine et le ziconotide peuvent également être utilisés en association » (46).

1. Les opioïdes

Ce sont des antalgiques de palier III, utilisés dans le traitement des douleurs intenses et rebelles aux antalgiques de palier I et II.

Ils sont agonistes des récepteurs opioïdes μ , delta et kappa, largement retrouvés dans les structures spinales et cérébrales contrôlant l'information douloureuse (65) :

- au niveau spinal : ils se situent dans les couches superficielles de la corne postérieure de la ME, à la jonction entre les fibres A- δ et/ou C et le 2^{ème} neurone. A la différence des anesthésiques locaux, les opioïdes sont spécifiques des fibres A- δ et C impliquées dans la transmission de la douleur, épargnant les autres informations sensibles ou motrices qui circulent par les fibres A- α et A- β .

- au niveau supra-spinal : on les retrouve dans le tronc cérébral et le cerveau.

1. La morphine

Selon la SFETD, « la morphine doit être utilisée lors d'échec des thérapies conventionnelles ou en présence d'effets secondaires incompatibles avec la poursuite de ce traitement au long cours ».

Son action spinale se manifeste au niveau pré-synaptique. La stimulation des récepteurs opioïdes, μ principalement, entraîne une diminution de la libération de médiateurs (substance P et glutamate notamment) qui participent à la transmission du message douloureux dans les couches profondes de la ME. Ses actions sur les différents récepteurs sont indiquées dans le *tableau 6* (40, 66).

Au niveau post-synaptique, elle diminue l'activité des neurones nociceptifs ascendants via une hyperpolarisation, ce qui réduit la propagation du message douloureux. Son action centrale se traduit par une consolidation du contrôle inhibiteur descendant, en activant les voies bulbo-spinales inhibitrices qui se projettent dans la corne postérieure de la ME.

μ	Analgésie, dépression respiratoire, sédation, myosis, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire, prurit
δ	Analgésie, sédation, dépression respiratoire, prurit
K	Analgésie, sédation, diurèse

Tableau 6 : Les effets de la morphine en fonction des récepteurs stimulés (66).

L'utilisation de la morphine par voie spinale améliore le contrôle de la douleur et diminue considérablement les doses à administrer et les effets secondaires (asthénie et troubles de la vigilance particulièrement). 1 mg de morphine administré par voie IT est équivalent à 10 mg par voie périurale, 100 mg par voie intra-veineuse et 300 mg par voie orale (67). La première dose administrée par voie IT sera de 1/300^{ème} de la dose orale et elle sera de 15 mg/jour au maximum théoriquement. La concentration maximale est de 25 mg/ml (68).

A la différence des autres opioïdes, la morphine est hydrosoluble, cela lui confère une très bonne biodisponibilité spinale. Elle agit alors lentement et plus longtemps. Son action est étendue et non limitée au niveau du point d'injection ; elle est représentée sur la *figure 15* (12).

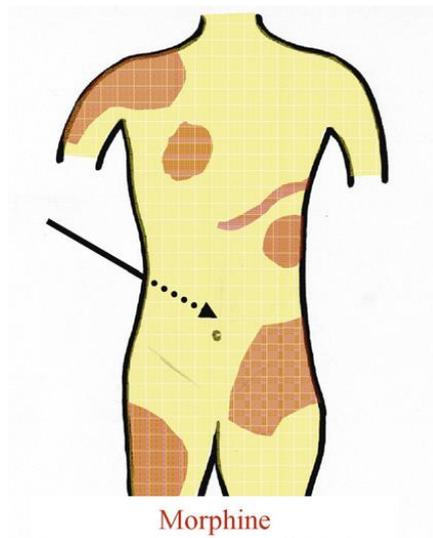


Figure 15 : Représentation schématique de la topographie de l'analgésie médullaire directe (représentée en jaune) obtenue par une injection IT de morphine. Les zones rouges étant des localisations douloureuses fictives.

Les complications sont rares, même si cette diffusion facilitée peut générer des effets secondaires : asthénie, sueurs, prurits, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire et hypotension sont les plus fréquents. Une dépression respiratoire ou des somnolences sont les principaux signes d'alerte d'un surdosage (12, 66, 29, 18).

La voie IT nécessite que la morphine utilisée soit sans conservateur et que la solution soit filtrée avant l'injection (filtre de 0.22 µm).

2. Le fentanyl et le sufentanil

Contrairement à la morphine, ils sont liposolubles, le sufentanil davantage que le fentanyl. Leur résorption systémique est donc plus importante et leur biodisponibilité spinale diminuée. Ils ont un effet médullaire direct restreint aux métamères les plus proches du niveau de l'injection comme le montre la figure 16 (12).

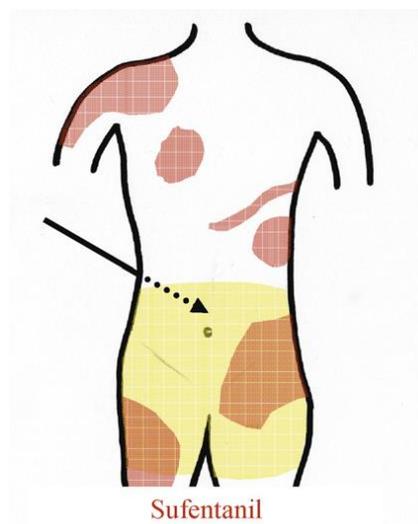


Figure 16 : Représentation schématique de la topographie de l'analgésie médullaire directe (représentée en jaune) obtenue par une injection IT de sufentanil. Les zones rouges étant des localisations douloureuses fictives.

L'utilisation de Fentanyl est préconisée quand l'administration de morphine par voie IT entraîne des effets secondaires supraspinaux intolérables.

La dose de départ est de 25-75 µg/jour. La concentration maximale est de 10 mg/ml (44).

3. L'hydromorphone et la méthadone

Ces deux molécules ne sont pas disponibles en France sous forme injectable.

2. Le ziconotide

Le ziconotide est un analogue synthétique d'un ω-conopeptide issu du venin d'un escargot marin (*Conus magus*) : le MVIIA.

Il a obtenu en 2005 une AMM européenne pour le « traitement de douleurs intenses chroniques chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne ». Le ziconotide est commercialisé en France depuis 2008. Si la composante neuropathique prédomine, il peut être utilisé dans les douleurs chroniques réfractaires en 1^{ère} intention.

C'est un antagoniste des canaux calciques de type N (CCN) chargés de transmettre l'information douloureuse au niveau rachidien via la libération de neurotransmetteurs. La fixation du ziconotide sur les CCN inhibe le courant calcique voltage-dépendant au niveau des terminaisons afférentes des couches superficielles de la corne postérieure de la ME, inhibant ainsi la libération de neurotransmetteurs (y compris la substance P et le glutamate) et donc de la transmission du message douloureux (70).

Le ziconotide a l'avantage de ne pas entraîner de tolérance, même lors d'une administration prolongée. Il agit en synergie avec la morphine.

Il ne peut pas être administré par voie orale, ni par voie IV.

Les effets secondaires les plus fréquents sont : confusions, vertiges, troubles mnésiques, nystagmus, flou visuel, céphalées, somnolences, asthénie, anomalies de la démarche, nausées et vomissements. Pour les éviter, le traitement doit être instauré à faible dose (maximum 2,4 µg/jour) et augmenté par palier de 2,4 µg toutes les 48 heures minimum.

La dose de départ préconisée est de 0,5 à 2,4 µg/jour, et la dose maximale de 19,2 µg/jour. Sa concentration maximale est de 100 µg/ml (68).

3. Les anesthésiques locaux

Les recommandations de la SFETD indiquent qu'il est possible d'administrer les anesthésiques locaux en continu par voie IT lors de la prise en charge de douleurs non cancéreuses, réfractaires aux traitements antalgiques conventionnels bien conduits ou lors d'intolérance et en l'absence d'alternative. Mais ils n'ont cependant émis aucune recommandation concernant les anesthésiques pouvant être utilisés.

Les anesthésiques locaux sont des antagonistes des canaux sodiques voltage-dépendants. En s'opposant à l'influx d'ions sodium dans les cellules, ils bloquent la propagation du potentiel d'action

et de l'influx nerveux douloureux. En quelques heures, on observe un blocage nerveux sur tous les types de fibres, sensibles, sympathiques et motrices. Plus le diamètre des fibres est grand et plus elles sont myélinisées, plus la dose d'anesthésique local nécessaire pour obtenir l'antalgie sera importante.

Leur effet est synergique avec celui des morphiniques. Lors d'une administration concomitante, les doses de morphiniques sont réduites, on limite leur augmentation. La tolérance à la morphine se voit améliorée (12, 54, 63, 70).

Il existe deux familles d'anesthésiques locaux en fonction de leur structure, les aminoesters (tétracaïne, procaïne ...) et les aminoamides (bupivacaïne, ropivacaïne ...). Ce sont ces derniers qui sont utilisés par voie IT.

1. La bupivacaïne

La bupivacaïne a une longue durée d'action, ce qui fait d'elle la molécule de référence. Si la douleur a une composante neuropathique prédominante, la bupivacaïne est recommandée, en association avec la morphine, en 1^{ère} ligne.

La dose initiale recommandée est de 1 à 4 mg/jour, et la dose maximale de 10 mg/jour. La concentration maximale est de 30 mg/ml (44).

Elle est contre-indiquée par voie IV, lors d'hypersensibilité, de traitement anticoagulant concomitant, de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et lors d'épilepsie non contrôlée. Les effets indésirables doivent faire suspecter un surdosage (nervosité, agitation, tremblements, nausées, tachypnée, tachycardie, bradycardie, trouble du rythme et de la conduction) (71).

Elle n'est pas utilisée en France car les concentrations disponibles (5mg/ml) ne sont pas adaptées à cette indication. Elles imposeraient des volumes à injecter trop importants (18).

2. La ropivacaïne

La ropivacaïne a également une longue durée d'action. Elle est plus hydrosoluble que la bupivacaïne, mais elle est moins puissante. Pour obtenir la même efficacité, il faut augmenter ses doses. Elle a dans ce cas, la même tolérance (18).

Elle n'est cependant pas citée dans les recommandations internationales de 2012 proposant les algorithmes de traitement IT de la douleur.

Elle est utilisée en France dans le traitement des douleurs rebelles chroniques par voie IT dans sa forme concentrée (10mg/ml). La dose initiale recommandée est de 4 à 6 mg/jour (3, 73). Elle doit être administrée lentement et à doses croissantes.

Elle ne doit pas être administrée lors d'hypersensibilité, d'hypovolémie, pour l'anesthésie locorégionale IV et paracervicale obstétricale.

Les principaux effets secondaires sont nausées, vomissements, hypotension, paresthésie, céphalées, bradycardie/tachycardie, rétention urinaire et élévation de la température (72).

4. *La clonidine*

La clonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques. Elle agit comme antihypertenseur au niveau central. Son action antalgique résulte de ses effets spinaux, au niveau de la corne dorsale de la ME. Elle a aussi des effets antihyperalgésiants.

Les récepteurs α -2 adrénergiques sont présents au niveau pré-synaptique. En les bloquant, la clonidine freine la libération des neurotransmetteurs, les catécholamines notamment. Ils sont également situés en post-synaptique ; une hyperpolarisation des neurones est obtenue sous l'action de la clonidine.

La grande distribution des récepteurs α -2 adrénergiques dans tout l'organisme rend la clonidine responsable de divers effets secondaires comme une bouche sèche, une diminution de la tension intra-oculaire, une diurèse, des effets cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie, anti-arythmie), des somnolences, des vertiges, des troubles du sommeil, de la constipation ... La clonidine est contre-indiquée lors d'hypersensibilité, de brady-arythmie, d'état dépressif et d'association au sultopride. Des interactions peuvent avoir lieu avec tous les autres médicaments antiarythmiques (97).

Lors d'analgésie spinale, la clonidine a un intérêt en association avec d'autres molécules. Ajoutée aux anesthésiques locaux, elle rallonge leur durée d'action (74), et il existe un effet antalgique synergique avec la morphine (75). La réduction des doses de ces derniers est alors envisageable.

La dose initiale recommandée est de 40 à 100 μ g/jour. La dose maximale est de 40 à 600 μ g/jour et la concentration maximale est de 1 mg/ml (44).

La clonidine est communément utilisée en France. Cependant aucune recommandation n'a été formulée concernant son utilisation par voie IT.

5. *Le baclofène*

Il agit comme un agoniste des récepteurs GABA de type B, présents en pré et post-synaptique dans les couches superficielles de la corne dorsale de la ME. En pré-synaptique, le baclofène inhibe la libération des neurotransmetteurs excitateurs. Il renforce également l'activité des interneurons inhibiteurs et des voies descendantes inhibitrices noradrénergiques (91). Au niveau supra-spinale, il exercerait une action stabilisatrice de membrane à l'origine d'un effet analgésiant.

Son action sur les voies de la sensibilité thermoalgique et ses effets myorelaxants par inhibition du motoneurone, caractérisent son action antalgique lors de douleurs nociceptives et neuropathiques. Ce sont ces phénomènes qui lui permettent d'agir contre la spasticité, indication première de son utilisation (12).

Ses principaux effets secondaires sont la sédation, une dépression respiratoire, l'hypotonie, la constipation, les troubles sphinctériens et les dysfonctionnements sexuels. Il ne doit pas être administré lors d'hypersensibilité, d'épilepsie réfractaire au traitement et par une autre voie que la voie IT.

Un syndrome de sevrage apparaît lors d'un arrêt brutal de baclofène. Il se caractérise en premier lieu par une récurrence de la spasticité initiale, des démangeaisons, une hypotension et des paresthésies. Puis suivent une hyperthermie, une rigidité musculaire avec rhabdomyolyse possible et une insuffisance rénale aiguë. Le pronostic vital peut être mis en jeu en l'absence de traitement adapté. Une extrême vigilance est donc nécessaire au suivi du calendrier de remplissage de la pompe, au fonctionnement du cathéter et de la pompe.

La concentration maximale autorisée est de 2mg/ml (68).

6. Les associations médicamenteuses

Ces différentes molécules, ayant des mécanismes d'actions différents, agissent en complémentarité voire en synergie. Les doses de morphine peuvent être diminuées lorsqu'elles sont associées à un anesthésique local comme le ziconotide ou la clonidine. Le contrôle de la douleur est optimisé et les effets secondaires sont maîtrisés (75, 76, 77).

Pour utiliser ces associations sereinement, la stabilité des molécules en mélange et dans le temps, à l'intérieur des pompes IT, doit être confirmée.

7. Les avantages de la voie intrathécale

L'apport d'antalgiques via une pompe IT apporte un meilleur contrôle de la douleur et une amélioration de la qualité de vie. Le patient gagne en autonomie tout en étant davantage soulagé.

L'analgésie IT est proposée en dernier recours, après échec des techniques de prise en charge de la douleur conventionnelle. Elle se révèle alors très souvent bénéfique.

Suite à l'administration des antalgiques sur leur lieu d'action, il en découle une diminution marquée des doses et proportionnellement du passage systémique des antalgiques. A cela se combine une amélioration de la tolérance, les effets indésirables étant fortement diminués. Les doses maximales sont plus difficilement atteignables, cela laisse une marge d'action plus large.

L'injection IT est techniquement plus aisée que celle effectuée en péridurale et le risque de douleur lors de l'injection est réduit. Le risque de migration du cathéter en intrathécal est plus faible ; cependant le risque infectieux est le même que lors d'une injection péridurale (40).

Les scores d'évaluation de la douleur sont réduits, ils s'accompagnent d'une amélioration de l'état général des patients et de leur mobilité. L'amélioration de la qualité de vie reste difficile à évaluer car c'est un critère subjectif.

L'utilisation de pompe facilite le retour à domicile et assure une certaine autonomie au patient. Le débit variable programmable et l'administration de bolus certifie une analgésie autocontrôlée. Malgré les contraintes de la méthode (coût important, équipe spécifiquement formée pour la mise en œuvre, suivi rigoureux, méthode invasive), celle-ci reste fiable et sécurisante (asepsie, peu de pannes, pas de manipulation possible de l'extérieur).

II. Le Centre Régional d'Etude et de Traitement de la Douleur à Poitiers

L'avis d'un spécialiste est recommandé dans le traitement des Douleurs Chroniques Non Cancéreuses (DCNC) en l'absence d'étiologie précise, lors de comorbidités psychiatriques associées et devant la présence de facteurs de risque de mésusage. Lorsque le traitement par opioïdes forts est déjà initié, l'avis d'un spécialiste est préférable face à une douleur persistante malgré une augmentation des doses, au-delà de 3 mois de traitement et de 150mg d'équivalent morphine par jour (28).

1. Généralités

Les douleurs chroniques sont un réel problème de santé. Leur prise en charge au sein de structures spécialisées s'avère nécessaire pour les évaluer au mieux et ainsi proposer un traitement le plus adéquat possible à chaque patient. En France, l'enquête STOPNET réalisée en 2004, estime la prévalence des douleurs chroniques quotidiennes depuis plus de 3 mois, dans la population générale à 31,7% (23712 personnes âgées de plus de 18 ans). Les douleurs chroniques supérieures ou égales à 4/10 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) touchent 19,9% de la population. Les douleurs chroniques concernent davantage les femmes que les hommes et augmentent avec l'âge (leur prévalence atteint 52% chez les plus de 75 ans) (1).

1. Définition d'une Structure de prise en charge de la Douleur Chronique (SDC)

Trois modes de prise en charge pluridisciplinaire de la douleur chronique peuvent être rencontrés. Le premier, multimodal, met en place des interventions concomitantes et séparées de diverses natures, sous la responsabilité d'un praticien « référent ». Le second, dit multidisciplinaire, fait intervenir plusieurs disciplines, dans des lieux qui peuvent être différents, sans qu'il y ait nécessairement une coordination. Enfin le dernier, interdisciplinaire, présente une coordination explicite entre les divers intervenants, avec des discussions permettant l'élaboration d'objectifs de traitement.

Cette prise en charge pluridisciplinaire est élaborée au sein de Structures de prise en charge de la Douleur Chronique (SDC), identifiées au niveau régional par chaque Agence Régionale de Santé (ARS), organisées en trois niveaux (1) :

- Les consultations pluridisciplinaires : elles ont un rôle de proximité avec les soins primaires, elles permettent une approche globale (prévention, soin, réinsertion) prenant en compte le contexte familial, social et professionnel.

- Les unités pluridisciplinaires : elles comportent des éléments nécessaires à la consultation, notamment des lits de jour ou d'hospitalisation et l'accès au plateau technique hospitalier si nécessaire.

- Les centres pluridisciplinaires (dont fait partie le CRETD de Poitiers) : ils se trouvent au sein des centres hospitalo-universitaires. S'ajoutent aux précédentes structures, la fonction d'enseignement et de recherche sur le thème de la douleur.

Ces différentes structures échangent entre elles et avec tous les professionnels intervenants autour du patient. Chacune est sous la responsabilité d'un médecin. Elles sont constituées de trois médecins minimum dont deux somaticiens de disciplines différentes (dont un neurologue ou neurochirurgien) et un psychiatre. L'équipe doit être complétée par un infirmier. Chaque professionnel de santé possède une qualification spécifique à la prise en charge de la douleur. Ce groupe est la base de l'organisation pluriprofessionnelle des SDC ; il forme le noyau de l'équipe qui peut s'appuyer sur d'autres professionnels de santé et des assistantes sociales.

Leur principale mission est d'appréhender la douleur chronique selon un modèle bio-psycho-social. La prise en charge repose dans un premier temps sur une démarche évaluative, puis sur un traitement, souvent multimodal, dont l'objectif est réadaptatif. Il est davantage porté sur l'amélioration des douleurs, de la qualité de vie et de l'autonomie du patient.

Le malade douloureux chronique doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge spécifique (1, 18). Pour cela les SDC respectent des règles d'organisation et des principes thérapeutiques :

- Assurer une approche pluridisciplinaire pour percevoir les différentes composantes du syndrome douloureux chronique et proposer une combinaison de techniques (pharmacologiques, physiques, psychologiques et chirurgicales),
- Décider d'une thérapie adaptée après un bilan complet,
- Obtenir la confiance du malade, sa coopération, son adhésion au traitement, et lors d'échec partiel ou total lui apprendre à vivre avec sa douleur,
- Prendre en compte l'environnement familial, culturel et social du patient,
- Pratiquer une évaluation régulière et rétrospective du travail accompli par l'équipe,
- Participer à la recherche et à l'enseignement.

La demande de prise en charge interdisciplinaire doit être entreprise dès que l'aspect chronique est envisagé du fait de l'évolution de la douleur ou de son retentissement sur la qualité de vie, malgré la prise en charge en cours.

Dans un premier temps la douleur chronique doit être décelée. Tout professionnel de santé participe à cette mise en évidence. Kinésithérapeutes, infirmières, psychologues, pharmaciens ... sont amenés à identifier des patients ayant un syndrome douloureux chronique et à en avertir le médecin traitant.

L'orientation vers une structure spécialisée multidisciplinaire peut être proposée lorsque les éléments suivants sont réunis :

- Le patient exprime une douleur persistante et sollicite une aide,
- La cause de la douleur est connue ou si elle ne l'est pas, les causes graves sont exclues,

- Il n'y a pas de traitement curatif disponible,
- Les mesures antalgiques prises ne sont pas suffisantes,
- La douleur interfère avec les activités quotidiennes ou l'état émotionnel.

Les indications d'une prise en charge interdisciplinaire sont les suivantes :

- Lombalgies chroniques,
- Cervicalgies et pathologies de l'épaule,
- Douleurs chroniques du membre supérieur,
- Fibromyalgies et autres douleurs musculo-squelettiques,
- Douleurs chroniques pelviennes « non spécifiques »,
- Migraines et céphalées chroniques quotidiennes,
- Douleurs chroniques affectant les tissus mous.

Le médecin traitant oriente son patient vers une structure interdisciplinaire en transmettant un dossier complet. Il fournit les données personnelles de son patient : les professionnels qui interviennent dans son traitement, le contexte interférant avec la douleur (familial, social, professionnel, culturel) et ses antécédents (personnels et familiaux). Il procure les examens complémentaires et/ou les avis de spécialistes qui ont déjà été réalisés et les traitements suivis. Le généraliste énonce le motif du recours sollicité. La demande pouvant être envisagée afin d'obtenir un avis de diagnostic complémentaire, un avis thérapeutique complémentaire ou pour mettre en œuvre l'évaluation ou une prise en charge facilitée du patient.

Les structures interdisciplinaires utilisent des dossiers médicaux communs et impliquent le patient dans les décisions. Les professionnels intervenants au sein des SDC prennent des décisions thérapeutiques collectives et se rencontrent physiquement pour en discuter. Suite à la première consultation, ils se réunissent. Les objectifs sont de :

- Synthétiser les données qui ont été transmises et s'assurer que le traitement suivi est en adéquation avec les recommandations actuelles et bien respecté par le patient.
- Compléter l'évaluation de première intention.
- Préciser le contexte scolaire ou professionnel de la douleur.
- Emettre des propositions ou assurer des compléments de prise en charge (valider ou modifier le traitement en cours, proposer d'autres examens, un programme de prise en charge multidisciplinaire si besoin, les démarches sociales à entreprendre).

Les conclusions de cette évaluation sont envoyées au médecin demandeur. Le patient peut alors être renvoyé vers son médecin si la prise en charge en cours est adéquate ou si celle préconisée est possible en ambulatoire. Le centre de la douleur peut émettre un avis favorable à la prise en charge au sein du centre. Il faut que la situation clinique du patient l'exige et que la structure soit en capacité de proposer les soins spécifiques adaptés. Dans le cas échéant, le patient est orienté vers une autre structure spécialisée (1).

C'est ce que réalise le CRETD de Poitiers avec son approche diversifiée et complémentaire, en tenant compte de la pathologie organique ainsi que des difficultés engendrées par les problèmes psychologiques et comportementaux du patient et l'altération de ses relations avec son environnement.

2. Rôle d'évaluation de la douleur par les SDC

L'évaluation de la douleur met en évidence les facteurs somatiques, psychologiques et sociaux influençant l'expérience douloureuse. Au-delà de l'écoute, l'évaluation passe par l'utilisation d'échelle et de questionnaires validés.

Dans un premier temps les SDC font une synthèse de ce qui a déjà été élaboré : les demandes du patient, les informations fournies par les professionnels de santé impliqués et les traitements mis en place. Puis elles complètent l'évaluation avant de formuler la stratégie envisagée (examens complémentaires, traitements, objectifs à atteindre, prise en charge interdisciplinaire ...). Les conclusions émanant de cette évaluation sont transmises, avec l'accord du patient, aux différents professionnels de santé intervenants pour assurer une cohérence des soins (1, 2).

Sept points minimum sont à définir pour évaluer la douleur :

- Son profil évolutif : ancienneté, étiologie, évolutivité, variation au cours des 24 dernières heures,
- Sa topographie : siège de la douleur, siège où elle est maximale, ses irradiations,
- Son mécanisme d'action : nociceptive, neuropathique, psychogène ou idiopathique,
- Son intensité,
- Les facteurs de soulagement et d'aggravation,
- Les manifestations associées,
- Ses impacts sur la qualité de vie du patient : sociaux, professionnels et économiques.

Différents niveaux d'évaluation complémentaires sont à considérer : les antécédents médicaux personnels et familiaux, les attentes, les interprétations et croyances du patient vis-à-vis de sa douleur, l'analyse des résultats des traitements antérieurs (médicamenteux ou non) et la recherche de troubles anxieux, dépressifs ou de manifestations psychopathologiques induits ou associés (1, 2, 11, 18).

Les échelles d'évaluation sont des outils pour aider à identifier, quantifier, qualifier et décrire la douleur. Deux modes d'évaluation sont distingués : l'auto-évaluation et l'hétéro-évaluation. Le premier est basé sur les informations verbales transmises par le patient, cela implique une capacité de communication et de caractérisation de la douleur. L'hétéro-évaluation fait intervenir une tierce personne (soignant, aidant, famille ...) et se base sur l'observation de manifestations comportementales (expressions faciales, cris, pleurs, états de veille ou sommeil). Elle est employée chez les adultes non communiquant et les enfants de moins de 4 ans.

L'auto-évaluation est privilégiée dès que possible et son interprétation est intra-individuelle seulement.

Deux modèles d'échelles sont disponibles. Les échelles unidimensionnelles apprécient un seul paramètre : l'intensité de la douleur. Les échelles pluridimensionnelles mesurent la quantité et la qualité des différents aspects de la douleur. Elles s'appliquent davantage aux patients présentant une douleur chronique.

L'outil choisi pour évaluer la douleur doit être adapté au patient. On utilise toujours la même échelle chez le même malade. L'évaluation commence en amont de la prise en charge spécifique et se poursuit régulièrement afin d'obtenir un suivi comparatif.

Aucun lien n'existe entre la gravité des lésions et l'intensité de la douleur mesurée, ni même entre l'intensité et le traitement à adopter. Le score, calculé à partir d'une des échelles, a un intérêt descriptif pour un individu donné et permet un suivi de sa douleur. L'évaluation de l'intensité constitue le seul moyen d'apprécier l'effet antalgique d'un traitement et son adaptation (1, 2, 6, 18).

1. Auto-évaluation

Elle est réalisable lorsque le patient est lucide, en capacité de communiquer et de coopérer.

1. Les principales échelles unidimensionnelles

Les échelles d'évaluation de la douleur unidimensionnelles sont simples et rapides à remplir. Elles offrent la possibilité de réaliser des mesures rapprochées pour apprécier la réponse au traitement. (18 ; 6)

- L'Echelle Visuelle Analogique = EVA

Le patient indique, au moyen d'un curseur qui se déplace, le niveau de sa douleur sur la face patient d'une règlette de 10 cm, représentée sur la *figure 17*. L'extrémité gauche correspond à une « absence de douleur » et l'extrémité droite à la « douleur maximale imaginable ». Le soignant lit de l'autre côté de la règlette la valeur correspondant à l'intensité de la douleur.

Elle peut être utilisée à partir de 6 ans. Elle s'utilise alors verticalement comme sur la *figure 18*, le bas étant l'absence de douleur « pas mal du tout » et le haut étant la douleur maximale imaginable « très très mal ».

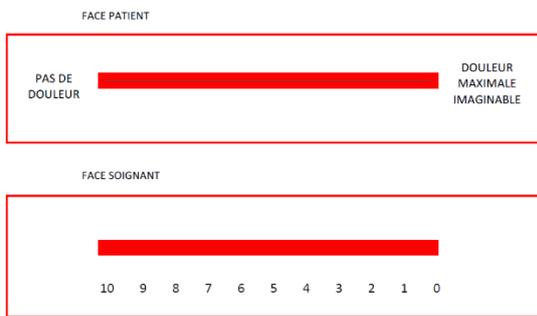


Figure 17 : Echelle Visuelle Analogique utilisée à partir de 6 ans (18)

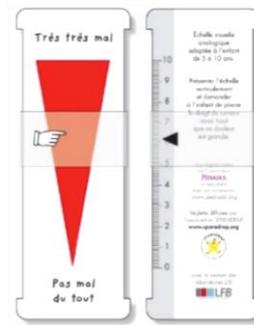


Figure 18 : Echelle Visuelle Analogique utilisée avant 6 ans (18)

Chez les enfants l'auto-évaluation est limitée. Des difficultés se rajoutent à l'âge et au niveau de développement : capacité de communication diminuée, sous-estimation volontaire de la douleur de la part de l'enfant (par peur de rester à l'hôpital, des piqûres, de déplaire à ses parents ...) et la barrière de la langue.

- L'Echelle Numérique = EN

Le patient donne une note comprise entre 0 « absence de douleur » et 10 « douleur maximale imaginable ». Celle-ci correspond à l'intensité de sa douleur. Le soignant demande le plus souvent de noter la douleur actuelle, la douleur moyenne des 8 derniers jours et la douleur maximale ressentie pendant les 8 derniers jours.

- L'Echelle Verbale simple = EVS

L'intensité de la douleur est mesurée en la qualifiant par un adjectif ; chaque adjectif étant attribué à un score, défini dans la *figure 19*.

Cette échelle est utilisée chez les adultes lorsque les deux précédentes ne peuvent pas être employées.

Douleur Au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les huit derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 19 : L'Echelle Verbale Simple dont le patient entoure l'adjectif correspondant à sa douleur (18)

- L'Echelle des visages

Elle évalue l'intensité de la douleur chez l'enfant à partir de 4 ans. La face présentée au patient comporte six visages exprimant des douleurs d'intensité croissante et la face côté soignant donne une note en correspondance.

2. Les principales échelles multidimensionnelles

Ces échelles vont au-delà de l'aspect quantitatif et traitent la perception qualitative de la douleur. Elles permettent au patient de décrire les répercussions de sa douleur sur un plan affectif et sensoriel dans sa vie quotidienne, sur son milieu socio-professionnel et sur sa vie familiale. Les questionnaires élaborés pour retranscrire ces termes demandent plus de temps et de compréhension que les échelles mesurant seulement l'intensité de la douleur, ce qui peut être un frein à leur utilisation. (18 ; 6)

Ces échelles traduisent le caractère subjectif de la douleur en critères objectifs.

- Le schéma corporel des zones douloureuses

Cet outil est utilisé pour préciser la topographie de la douleur et son caractère localisé ou diffus. Le patient localise sa douleur et peut mentionner les irradiations éventuelles ainsi que la notion de douleur superficielle ou profonde. Il peut également préciser la zone où l'intensité de la douleur est la plus importante.

Chez l'enfant, un schéma similaire peut être utilisé. Il colorie la zone douloureuse, sachant qu'il a quatre choix de couleur correspondant à quatre niveaux de douleurs croissants. Le schéma est ensuite commenté avec l'enfant et les parents afin de préciser les caractéristiques des différentes localisations douloureuses.

- Le Questionnaire De Saint-Antoine (QDSA)

Le QDSA est un outil de description verbale de la douleur. La forme complète comporte 61 adjectifs permettant de qualifier la douleur. Ils sont séparés en 16 sous classes, le patient en sélectionne un par sous classe et pondère son jugement grâce à une échelle de 0 à 4. Certains qualificatifs ont une valeur d'orientation de diagnostique pour faciliter la reconnaissance de certaines douleurs (les douleurs neurogènes notamment) et apprécier le retentissement affectif de la douleur. Cette version est une méthode validée pour évaluer la douleur. Cependant, le temps nécessaire pour la compléter la rend difficilement applicable en clinique.

La version courte, présente dans la *figure 20*, est moins fastidieuse. Même si elle n'est pas validée, elle reste très utile en pratique courante. Le patient coche la pertinence de chaque adjectif pour représenter sa douleur (6, 11).

	0 absent non	1 faible un peu	2 modéré modérément	3 fort beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Élancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard En étau					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillements					
Lourdeur					
Épuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Énervante					
Exaspérante					
Déprimante					

Figure 20 : La version courte du Questionnaire de Saint Antoine (18).

- L'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Les troubles psychologiques peuvent être à l'origine des douleurs chroniques ou de leurs conséquences. Il semble important de ne pas négliger leur évaluation. La dimension psychologique est généralement incluse dans les questionnaires multidimensionnels qui suivent mais le HADS permet d'évaluer spécifiquement l'anxiété et la dépression.

Trois autres questionnaires sont parfois employés comme instruments d'évaluation multidimensionnelle de la douleur.

- Le Questionnaire Concis sur les Douleurs (QCD)

Il est particulièrement proposé lors de l'évaluation des douleurs cancéreuses. Il caractérise la douleur dans son intensité et son soulagement, l'incapacité fonctionnelle, le retentissement social, la vie de relation et la détresse psychologique du patient (6).

- Le Multidimensional Pain Inventory (MPI)

Divisé en 3 parties, il explore le retentissement de la douleur, sa sévérité, le soutien apporté au patient, le contrôle des difficultés quotidiennes, la détresse affective du patient, ses difficultés interpersonnelles et le retentissement de la douleur sur ses activités quotidiennes. Il représente un questionnaire de choix lors de l'évaluation des douleurs chroniques.

- Le Dallas Pain Questionnaire (DPQ)

Il aborde principalement le retentissement fonctionnel de la douleur. Il note l'intensité de la douleur, l'incapacité fonctionnelle, le retentissement social, la vie de relation et la détresse psychologique. Le patient répond aux questions sous forme d'échelles visuelles.

2. L'hétéro-évaluation

Aucun outil n'est validé pour évaluer l'intensité de la douleur chronique par une tierce personne. La consommation médicamenteuse n'est pas un bon indicateur et il n'y a pas de méthode pour mesurer le recours au système de soin.

Par ailleurs, des échelles comportementales faisant intervenir un aidant, aident à l'évaluation de la douleur chez les personnes ne pouvant pas communiquer. Elles sont basées sur l'observation de l'expression corporelle à l'état de repos ou en réponse à un stimulus douloureux (18, 6).

- L'échelle algoplus

Elle est indiquée lors de l'évaluation de la douleur aiguë chez les personnes âgées présentant des troubles du langage. L'échelle comporte 5 items correspondant à des domaines d'observation (expression du visage, du regard, les plaintes exprimées, les réactions corporelles et les comportements généraux du patient).

- L'échelle doloplus

Elle est préconisée pour déceler les douleurs chroniques lorsque la communication verbale est difficile. Elle prend en compte les retentissements somatiques, psychomoteurs et psychosociaux de la douleur en détaillant 10 questions. Des questions peuvent rester sans réponse lors de la première évaluation, elles seront complétées ultérieurement.

3. Les outils spécifiques d'évaluation de la douleur

Ils facilitent l'identification de certains types de douleur, particulièrement les douleurs neuropathiques et les fibromyalgies. Ils améliorent l'évaluation de l'impact des douleurs sur la vie quotidienne (18, 6).

Plusieurs outils sont à la disponibilité du soignant. Ils donnent la possibilité d'approfondir l'examen :

- Rhumatologique. Quatre outils sont utilisés : le FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) facilite le diagnostic d'une fibromyalgie ; le WPI (Widespread Pain Index) consiste à noter en fonction d'un schéma le nombre de zones où le patient a ressenti une douleur lors de la semaine précédente ; le SSS (échelle de sévérité des symptômes) note la fatigue, les somnolences, les symptômes cognitifs et associés lors de la semaine passée ; le score de Beighton détecte une hypermobilité articulaire bénigne.
- Articulaire,
- Cutané (outil des postures),
- Abdominal (outils de douleur projetée : le patient colore les zones douloureuses, chacune correspondant à un organe),
- Neurologique sensitif et moteur à l'aide du NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) et du DN4. Le premier évalue les douleurs neuropathiques. Le patient répond sur une échelle de 0 à 10 si la douleur est présente selon son type. Le second, le DN4, est représenté sur la *figure 21*.

Il détecte les Douleurs Neuropathiques en 4 questions. Le praticien répond par « oui » ou « non » aux questions en fonction des symptômes présents chez son patient. Si le total de réponse « oui » est supérieur ou égal à 4, le test est positif.

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

Figure 21 : Le questionnaire DN4.

2. Le traitement de la douleur au CRETD de POITIERS

1. Description générale

Le CRETD de Poitiers, placé sous la responsabilité du Docteur CHARRIER, est un centre multidisciplinaire. Il a été créé en 1989 et est aujourd'hui implanté au sein du pôle « neurosciences, locomoteur, vasculaire » du CHU de Poitiers.

Il regroupe dans un même lieu :

- des espaces de consultation pour établir une approche globale de la douleur : prévention, soin, réinsertion, prise en compte du contexte familial, social et professionnel du patient,
- des lits d'hospitalisation de jour,
- un accès au plateau technique hospitalier,
- des activités d'enseignement et de recherche.

Le centre accueille environ 8000 patients par an et traite principalement les douleurs chroniques.

Le CRETD est un hôpital de jour qui accueille en moyenne 20 patients par jour. La première consultation est un travail d'écoute, le patient décrit sa douleur dans toutes les composantes et les répercussions que cela engendre dans sa vie quotidienne (sommeil, vie professionnelle, familiale ...). La douleur du patient est évaluée, puis en fonction des informations fournies, le patient sera dirigé vers le médecin le plus à même, selon sa spécialité, de répondre à la douleur perçue. La prise en charge est le plus souvent multimodale.

Trois algologues sont présents dans le service : le Dr CHARRIER et le Dr DIALLO à temps plein et le Dr MISBERT 50% d'un équivalent temps plein (ETP). Un algologue assistant complète l'équipe médicale en effectuant 80% d'un ETP. Un rhumatologue, le Dr ROSE exerce 50% d'un ETP au CRETD, deux psychiatres, Dr DELCOUSTAL et Dr GIRARD et un neurochirurgien, le Dr RIGOARD, interviennent au sein du Centre. Le Dr DIALLO exerce également l'anesthésie et l'hypnose. Des médecines alternatives et complémentaires, telles que la médecine chinoise, l'acuponcture, la mésothérapie et l'homéopathie sont proposées par deux médecins pratiquant 50% d'un ETP.

Cinq infirmières travaillent à temps plein au CRETD et une infirmière spécialisée dans l'hypnoanalésie est présente 20% d'un ETP.

Pour répondre à la douleur chronique, le CRETD dispose d'un très large arsenal. En première intention, la prise en charge médicamenteuse des douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) suit l'échelle de l'OMS. Des antalgiques de palier 1, 2 puis de palier 3 sont prescrits. Ils peuvent être administrés par différentes voies (orale, IV, transcutanée). Si les douleurs sont d'origine neurogène, l'administration d'antidépresseurs ou d'antiépileptiques est envisagée.

La NeuroStimulation Electrique Transcutanée (TENS) peut être initiée au CRETD lorsque les traitements précédents sont insuffisants pour prendre en charge les douleurs chroniques. Si le patient est répondant, et après un avis pluridisciplinaire, une infirmière le forme à cette technique. Un suivi régulier est alors imposé.

Dans certains cas réfractaires, des techniques d'anesthésies sont pratiquées par les anesthésistes. Ces techniques d'analgésie locorégionales ne font l'objet d'aucune recommandation française.

L'injection péridurale peut être proposée, mais les risques de fibrose et d'infection limitent son utilisation au long court.

Le bloc stellaire consiste à injecter un anesthésique local dans les nerfs situés de part et d'autre du cou. On obtient un blocage des nerfs sympathiques, ce qui augmente le retour veineux au niveau du membre affecté. Il est préconisé pour traiter les douleurs des membres supérieurs, de la paroi thoracique et de la région cervicale postérieure entre autre. L'anesthésie locale est assez courte mais le blocage des nerfs sympathiques perdure plus longtemps (78, 79).

Les injections locales de corticoïdes sont une alternative possible ; elles sont notamment recommandées lors d'un syndrome du canal carpien.

Des gestes spécifiques sont exécutés lors de situations précises. Pour traiter des céphalées par hypotension intracrânienne, le blood-patch est considéré comme la méthode de référence. Il s'agit d'une injection périurale de sang autologue. Si cela ne soulage pas le patient ou si ce geste est contre-indiqué, un bloc du grand nerf occipital sera réalisé. Il est aussi indiqué lors de céphalées cervicogéniques.

Dans la prise en charge des douleurs pelvi-périnéales chroniques, des blocs loco-régionaux du système nerveux somatique et sympathique sont proposés. Les infiltrations d'anesthésiques locaux ont un objectif de diagnostic alors que celles de corticoïdes sont à visée thérapeutique, bien qu'elles ne soient pas recommandées par la SFAR.

Lors de situations extrêmes, des méthodes invasives de neurochirurgies sont mises en œuvre. Ces techniques de dernier recours sont réalisées par l'unité rachis-neurostimulation, en collaboration avec le CRET. Le choix de la technique la plus adaptée est étudié lors d'une consultation pluridisciplinaire : un neurochirurgien, un algologue du CRET et un psychiatre doivent être présents au minimum. Le centre organise deux par mois pour discuter des cas les plus difficiles. Ensemble les professionnels de santé adoptent les solutions les plus adaptées à chaque patient, en tenant compte de leurs souhaits.

Quatre techniques sont disponibles :

- La première, la stimulation médullaire, est principalement proposée pour les patients multi-opérés du dos. Elle consiste à implanter des électrodes dans le canal rachidien, au-dessus des opérations précédentes de la colonne. L'objectif de la technique est de court-circuiter le message douloureux.
- La seconde technique est la stimulation nerveuse périphérique sous cutanée. Elle est proposée lors de douleurs lombaires. Pour masquer l'intégration et l'expression de la douleur, des électrodes sont placées sous la peau, à la surface de la ME, en regard de la zone douloureuse.
- La troisième, la stimulation corticale, est d'indication plus limitée (douleur du membre fantôme, douleur de l'hémicorps après un AVC par exemple). Des électrodes sont placées à la surface du cerveau pour stimuler le cortex au plus près.
- La quatrième méthode d'analgésie disponible est l'analgésie intrathécale. Au départ, développée pour les patients atteints de spasticité, elle s'étend aujourd'hui à la prise en charge des douleurs chroniques rebelles.

A cela s'ajoutent des médecines alternatives complémentaires. Le CRET propose aux patients douloureux une prise en charge par homéopathie, hypnose, acuponcture et sophrologie. Ces médecines douces complètent les traitements classiques et sont de très bonnes alternatives pour les patients réfractaires ou intolérants à la prise de médicaments. De plus elles sont sans effets secondaires.

L'objectif de la prise en charge n'est pas d'anéantir totalement la douleur, mais de l'atténuer autant que possible afin d'améliorer la qualité de vie du patient, son autonomie et d'apporter une restauration de son état physique, psychologique et fonctionnel (81, 82).

2. L'analgésie intrathécale au Centre Régional d'Etude et de Traitement de la Douleur de Poitiers

Le premier traitement par analgésie IT au CRETD de Poitiers a été mis en place en Février 2013. En Juin 2016, 23 patients étaient porteurs d'une pompe IT, 4 ayant été implantés à Poitiers. C'est le docteur Elodie CHARRIER qui assure leur suivi. L'analgésie IT est utilisée dans le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses pour 21 de ces patients.

1. L'étude de la population - Statistiques

Le CRETD de Poitiers prend en charge 23 patients porteurs d'une pompe IT, parmi lesquels on compte 10 femmes (43,5%) et 13 hommes (56,5%), comme le décrit le *tableau 7*. L'âge moyen des patients est de 52 ans, le plus jeune est un homme de 30 ans et le plus âgé un de 73 ans.

	Age minimum (ans)	Age maximum (ans)	Age moyen (ans)
13 hommes	30	73	53,3
10 femmes	34	64	51,2

Tableau 7 : Patients porteurs de pompe IT au CRETD de Poitiers.

Tous les patients sont équipés d'une pompe SynchroMed II® (Medtronic), 5 possèdent un réservoir de 20 ml et les 18 autres un réservoir de 40 ml.

La majorité des patients, 19 sur 23, ont été implantés avant d'arriver au CRETD de Poitiers et leurs traitements instaurés dans d'autres centres hospitaliers, en moyenne depuis 3 ans et 4 mois.

4 patients suivaient un traitement IT de baclofène pour lutter contre la spasticité, 4 recevaient des injections de morphine seule et les 11 autres recevaient un mélange de morphine associée à de la clonidine et /ou de la ropivacaïne.

Chez 4 patients, l'indication de la voie IT et la pause de la pompe a eu lieu à Poitiers, dans le service de neurochirurgie. La décision du traitement par voie IT est suggérée par le service de neurologie, discutée lors de réunion pluridisciplinaire, puis le CRETD prend le relais pour la mise en place du traitement, l'adaptation des posologies et le suivi.

2. Les indications

L'ensemble des patients traités par voie IT est en impasse thérapeutique, les traitements « classiques » se révèlent inefficaces et/ou des effets secondaires importants sont présents.

Un patient, ayant été implanté en décembre 2015, est arrivé au CRETD de Poitiers en mai 2016. Son parcours révèle l'intérêt majeur de la voie IT. Il présente des douleurs neuropathiques très invalidantes sur une paraplégie après fracture en T8 ostéosynthétisée. Il a subi une seconde opération car un hématome épidual s'était formé et le matériel a finalement été retiré. Une spasticité

invalidante des membres inférieurs s'ajoute à cela. Il a été traité par des antiépileptiques qui se sont avérés inefficaces ; un épuisement est rapidement apparu. Un traitement par morphine par voie orale lui a alors été proposé, mais il a montré une très mauvaise tolérance. Des perfusions de kétamine lui ont été administrées sans aucune efficacité. Pour le traitement de ses douleurs neuropathiques au niveau des membres inférieurs, des stimulations transcrâniennes ont été effectuées, mais là encore aucune réponse positive au traitement n'a été observée. Le traitement par voie intrathécale constitue une autre alternative. Il est aujourd'hui traité par une association de morphine et de ropivacaïne.

Parmi les 4 personnes implantées à Poitiers, l'une est touchée par des douleurs chroniques réfractaires liées à une pathologie cancéreuse du rectum, avec des métastases au niveau pulmonaire, rénal et osseux. Malgré un traitement optimisé mis en place au CRETD, le patient étant toujours algique, l'hypothèse de prise en charge par voie IT est rapidement apparue. Il a été implanté en novembre 2015. Il recevait de la morphine seule à la mise en place de la pompe, puis la ropivacaïne a été ajoutée rapidement. En mai 2016, l'analgésie IT contrôlait ses douleurs à raison de 6 bolus par jour possibles.

En Juin 2016, au CRETD de Poitiers, 2 patients sont suivis pour la prise en charge de douleurs chroniques réfractaires sur pathologies cancéreuses et 21 patients sont traités par voie IT pour soulager des douleurs chroniques non cancéreuses.

Parmi ces douleurs chroniques non cancéreuses, on distingue :

- Les douleurs lombaires et lomboradiculaires ou lomboradiculalgies, chroniques

Elles sont présentes chez une dizaine de patients traités au CRETD de Poitiers. Le dernier terme regroupe les radiculalgies et les lombalgies. Cela implique que la douleur soit générée au niveau des racines nerveuses du rachis lombaire. Le plus souvent une hernie discale en est la cause.

- Le FBSS (*Failed Back Surgery Syndrome*) ou Syndrome du rachis opéré

5 patients sont suivis pour la prise en charge d'un FBSS. Ce terme rassemble les douleurs chroniques persistantes après une chirurgie du rachis, mais il n'indique pas la localisation de la douleur, ni sa physiopathologie, ni le genre d'intervention chirurgicale qui en est à l'origine. Les douleurs chroniques rencontrées dans un FBSS ne présentent pas de réduction d'intensité dans le temps. Le plus souvent, la douleur est localisée dans le dos de façon constante et dans un ou les deux membres inférieurs de manière diffuse et sourde, évoluant depuis plus d'un an. Elle peut dans certains cas s'aggraver la nuit, perturber le sommeil et s'accompagner d'hyperalgésie superficielle (brûlures, piqûres ...) (82).

- La fibromyalgie ou Syndrome Polyalgique Idiopathique Diffus (SPID)

Le SPID affecte 2 patients aux CRETD de Poitiers. Il est caractérisé par des douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques, exacerbées au niveau des points d'insertion osseux des tendons. Il est généralement accompagné de fatigue, de troubles du sommeil, de troubles cognitifs, de troubles du transit et de troubles de l'humeur, augmentés lors d'efforts physiques. La fibromyalgie affecte majoritairement les femmes d'âge moyen. Elle est diagnostiquée lors de la présence de 11 points douloureux à la pression sur 18 possibles et en l'absence de processus inflammatoire. Son étiologie reste floue (83).

- Les douleurs neuropathiques

Au centre, 12 personnes sont concernées. Très souvent, les douleurs neuropathiques accompagnent d'autres douleurs.

- La spasticité

5 patients en souffrent au CRETD de Poitiers. Elle se traduit par une hyperactivité musculaire spastique et une contraction réflexe du muscle.

Pour l'ensemble de ces patients, l'espérance de vie est bien supérieure à 3 mois. Le traitement de leurs douleurs par voie IT est donc justifié.

3. Les produits injectés

Le Dr CHARRIER utilise le logiciel informatique anathec® développé par D. DUPOIRON et al pour suivre le traitement des patients. En fonction des concentrations des produits utilisés et des doses à administrer (administration continue à laquelle s'ajoutent les bolus), le logiciel calcule le volume à injecter. Il prend en compte le volume de la pompe et informe de la durée du traitement. Avant chaque remplissage, on compare le volume restant dans la pompe calculé par le logiciel et celui prélevé.

Au CRETD de Poitiers, 5 molécules sont utilisées dans les traitements par voie IT. Elles sont récapitulées dans le *tableau 8* ci-dessous.

Molécule	Concentration
Morphine	20 mg/ml ou 10mg/ml
Clonidine	150 µg/ml
Ropivacaïne	10 mg/ml
Baclofène	2 mg/ml
Ziconotide	100 µg/ml

Tableau 8 : Produits injectés par voie IT au CRETD de Poitiers et leur concentration.

L'expérience montre que si l'on augmente les concentrations, les mélanges précipitent. La stabilité des molécules est très sensible. Des études sont nécessaires pour la confirmer ainsi que les conditions permettant de la maintenir.

Les molécules sont rarement utilisées seules. Le plus souvent, ce sont des mélanges qui sont administrés aux patients.

En juin 2016, les associations médicamenteuses administrées sont résumées dans le *tableau 9* :

	Nombre de patient	Dose minimale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)
Morphine	15	1	6,3
Clonidine		0,0015	0,0035
Ropivacaïne		0,4	4,5
Morphine	3	0,18	17,55
Ropivacaïne		1	9,2
Morphine	1	0,74	
Clonidine		0.001	
Ropivacaïne	1	4	
Morphine	2	0,35	0,55
Ropivacaïne		3,1	5,2
Baclofène		0,21	0,31
Baclofène	1	0,6	
Ziconotide		0,001	

Tableau 9 : Associations médicamenteuses administrées au CRETD de Poitiers.

Le débit moyen est de 0,543 ml/jour, le débit minimum étant de 0,2 ml/jour et le maximum de 1,5 ml/jour.

Les remplissages s'effectuent en moyenne tous les 59,5 jours. Pour l'association Morphine-Clonidine-Ropivacaïne, administrée à 15 patients, résumée sur la *figure 22*, le temps le plus important écoulé entre deux remplissages est de 168 jours (patient « k » sur la *figure 22* ci-dessous). Pour le patient ne recevant que de la ropivacaïne seule, un écart de 101 jours a été observé entre deux remplissages. Pour les autres cet intervalle ne dépasse pas 90 jours, ce qui correspond au délai maximal le plus souvent testé dans les études de stabilité.

Parmi les 23 patients, 6 ont la possibilité d'effectuer des bolus en complément du traitement délivré en continu, de 2 à 6 par jour. Le volume des bolus est de 0,02 à 0,12 ml.

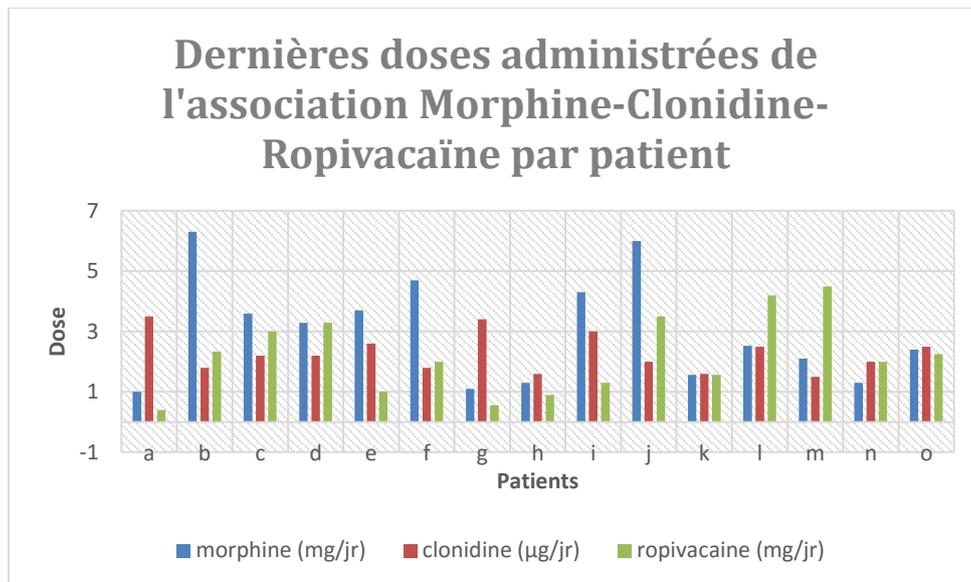


Figure 22 : Associations médicamenteuses Morphine-Ropivacaïne-Clonidine

La posologie et les associations médicamenteuses sont prescrites au fur et à mesure, en fonction des résultats obtenus pour chaque patient. A l'instauration du traitement IT, une seule molécule est administrée à faible dose. Si cela s'avère inefficace, la dose est augmentée si la tolérance est bonne ou une autre molécule est essayée ou associée.

Par exemple, le patient « a » reçoit une dose très faible de ropivacaïne (0,4 mg/jour). Si celle-ci est absente, il doit être revu rapidement ; le traitement étant rapidement inefficace. Cette petite dose de ropivacaïne est donc indispensable.

Les traitements sont donc adaptés à chaque patient, en fonction des résultats. Les associations de molécules et les doses sont augmentées progressivement jusqu'à obtenir un soulagement de la douleur sans entraîner d'effets secondaires intolérables.

Les produits sont employés selon leur efficacité, mais les médecins ne disposent d'aucune donnée scientifique réellement établie en ce qui concerne leur stabilité dans les pompes implantées ou leur stabilité au sein des mélanges.

A Poitiers, dans le cadre des traitements des douleurs chroniques non cancéreuses, les mélanges sont accomplis par une IDE juste avant l'injection. Des mesures d'asepsie sont respectées, mais cela n'est peut-être pas suffisant pour maintenir une stabilité maximale.

4. Les principaux effets secondaires

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés chez les patients traités par voie IT au CRETD sont une fatigue intense, des somnolences et des céphalées.

Les troubles psychiques et psychologiques sont également très présents : détresse morale et troubles thymiques pouvant conduire jusqu'à des idées suicidaires. Ces derniers sont pris en compte dans la prise en charge pluridisciplinaire qu'offre le CRETD. Les patients sont redirigés vers un

psychologue et des assistantes sociales sont disponibles pour leur venir en aide (démarches pour obtenir un statut de travailleur handicapé, un logement ...).

Les effets secondaires de la morphine sont aussi régulièrement rencontrés malgré leur anticipation : constipation, troubles urinaires, chute de libido ... Un cas d'échappement à la morphine a été recensé.

Certains patients présentent des bouffées de chaleur (une diminution de la dose suffit généralement pour les contrôler), des nausées et des vertiges à l'administration d'un bolus.

Le geste invasif de la piqûre et du remplissage de la pompe a engendré chez un patient un stress.

Des effets secondaires liés à la pompe sont retrouvés chez 3 patients. Le patient « b » sur la *figure 22* présente une gêne générée par le volume de la pompe et son emplacement au niveau du flanc droit. Le patient a des difficultés pour se pencher en avant et faire ses lacets notamment. Mais la présence d'une stomie du côté gauche et le risque infectieux trop important ne permettent pas de modifier l'implantation de la pompe. Si ce désagrément devient trop important, par rapport au bénéfice apporté, la pompe sera retirée. Le patient se plaignait également de brûlures au niveau péri-cicatriciel. Des patchs de VERSATIS® lui ont été prescrits, sans résultat. Un traitement par Gabapentine 400mg 3 fois par jour, fut mis en place.

Pour le patient « n », des difficultés pour le remplissage de la pompe ont été rencontrées. Il a été recommandé de le réaliser en position assise. L'apparition de douleurs neuropathiques sous forme de placard en regard de la zone où est implanté le boîtier de la pompe a nécessité une prise en charge. L'application de dispositif transdermique QUTENZA® a été proposée.

Le patient « j » a subi un changement de pompe en urgence suite à un dysfonctionnement, le moteur ne fonctionnant plus.

III. Données de stabilité disponibles pour les molécules utilisées par voie intrathécale

1. Données de stabilité

1. Stabilité de la Morphine

La morphine possède une AMM pour une administration par voie intrathécale. La société Medtronic a elle-même réalisé des essais pour assurer la sécurité d'emploi de ses pompes. Ces essais révèlent une stabilité de la morphine pendant 180 jours dans des pompes SynchroMed II® et 90 jours dans le système SynchroMed EL®. Cependant, comme dans la majorité des expériences, les études ont été menées en utilisant du sulfate de morphine (INFUMORPH® à 25 mg/ml) ; en France, la morphine n'est commercialisée que sous la forme de chlorhydrate de morphine (68).

De nombreuses autres études montrent la stabilité de la morphine. Dans un système de pompe implantable, après 90 jours à 37°C, la concentration de morphine présente n'est pas significativement différente de celle administrée. La variation est inférieure à 5% dans toutes les situations, ce qui est plus que convenable (68, 85, 86, 87, 88, 89).

Le principal produit de dégradation de la morphine est la pseudomorphine. Elle est responsable de la coloration jaune pâle que prend la solution après quelques jours, même si ses taux de formation restent négligeables. La présence d'oxygène et d'un pH élevé favorise sa formation, mais la température n'aurait qu'une très faible incidence. La morphine-N-oxyde et l'apomorphine pourraient être également retrouvées à moindre mesure (84).

Une étude soulève le problème de dilution des premières injections de médicaments par les pompes. Malgré plusieurs rinçages successifs avec le mélange utilisé, les premières mesures de concentrations de morphine sont inférieures aux suivantes. L'utilisation de pompes neuves doit donc être surveillée (88).

L'ensemble des données bibliographiques confirme la stabilité de la morphine au fil du temps et l'absence d'interaction avec le système de pompe IT. Le *tableau 10* présente les résultats de six études. Il est établi pour chacune : les molécules étudiées, le matériel utilisé ainsi que les conditions appliquées (température, durée, concentrations, méthode de validation...).

Etudes	Contexte					Résultats	Méthode
	Publication	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)		
(68)	M Infumorph®	[M] : 25	180 jrs	37	Pompe Synchroned II®	[M] finale ≥ 90% de [M]initiale	
			90 jrs	37	Pompe SynchronMed EL®	[M] finale ≥ 90% de [M]initiale	
(85)	M	[M] : 20	90 jrs	37	fiolle	[M] finale ≥ 96% de [M] initiale	HPLC conforme aux exigences de la Pharmacopée américaine
	Mélange M + C + Bu	[M] : 20 [C] : 2 [Bu] : 24	90 jrs	37	Pompe Codman 3000 à flux constant rincée 5 fois avec le mélange	[M] finale ≥ 97 % de [M] initiale Solution limpide , avec une légère coloration jaune due aux produits de dégradation formés. Cependant ils sont largement inférieurs à la norme fixée par la pharmacopée : 273 particules < 10µm et 86 particules < 25 µm (la limite étant respectivement de 6000 et 600) Légère diminution de pH : de 4,8 à T0 il passe à 4,1 à J90 à 37°C	
	Réservoir immergé dans le mélange M + C + Bu	[M] : 20 [C] : 2 [Bu] : 24	60 sem	37	Catéther Codman en silicone	- Résistance à l'effort validée (>5N) - La dureté des silicones présents dans le réservoir de la pompe et du cathéter ne varie pas de façon significative en présence du mélange par rapport à de l'eau stérile à 37°C - Absence de différence significative du Pourcentage d'Elongation des cathéters en présence du mélange ou d'eau stérile - Absence de produits de dégradation de la pompe visible dans la solution	

Tableau 10 - partie 1 : Résumé des données bibliographiques confirmant la stabilité de la morphine dans des pompes implantables et dans le temps.

Produits utilisés : M pour Morphine, C pour Clonidine, Bu pour Bupivacaïne, R pour Ropivacaïne, Ba pour Baclofène et Z pour Ziconotide.

[...] initiale : Concentration initiale en mg/ml et [...] finale : Concentration finale en mg/ml

Durée de l'étude en jours (jrs) ou en semaines (sem)

T°C : Température en degré Celsius

Etudes	Contexte					Résultats	Méthode
Publication	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés		
(86)	M	[M] : 50	90 jrs	4 et 37	Fiole	Après 90 jours à 37°C [M] finale = 100,02% [M] initiale	HPLC, méthode validée par FDA, USP guidelines, ICH guidelines
	Mélange M + Bu + C	[M] : 50 [C] : 2 [Bu] : 25	90 jrs	37	Pompe SynchroMed EL 18 ml rincée avec 10 ml de mélange KT medtronic silicone model 8709	- [M] finale à partir du réservoir de la pompe à J90 = 99,86% [M] initiale - [M] finale à partir du cathéter à J90 = 101,13% [M] initiale - pH à 37°C dans fiole = 4,6 dans le réservoir de la pompe pH = 4,8 et après 90 jours pH = 4,5 : pas de différence significative - pas de changement significatif de l'osmolarité - aucune trace de particule significative décelée - petit changement de couleur à J90 : jaune pâle	
	Mélange M + Bu + C	[M] : 50 [C] : 2 [Bu] : 25	90 jours	4 et 37	Fiole	- Après 90 jours à 4°C : [M] finale = 100,7% de [M] initiale - Après 90 jours à 37°C : [M] finale = 100,0% de [M] initiale	
(87)	Mélange M + R + C + Z	[M] : 7,5 [C] : 0,015 [R] : 7,5 [Z] : 0,1 - 0,25 - 0,5 - 0,75 µg/ml	40 jrs	5 et 37°C	Seringue & Pompes SynchroMed II 20 ml naïves	- A J31 à 37°C dans les pompes : [M] finale = 101,6% de [M] initiale	UHPLC

Tableau 10 - partie 2 : Résumé des données bibliographiques confirmant la stabilité de la morphine dans des pompes implantables et dans le temps.

Etudes		Contexte				Résultats	Méthode
Publication	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés		
(88)	Mélange M + C	[M] : 20 [C] : 0,05	90 jrs puis 90 jrs	37	Pompe SynchroMed EL® rincées avec le mélange & Silicon elastomer intrathecal catheter Medtronic	- 1 ^{ère} période : à J0 [M] = 91,2% de [M] initiale et à J90 [M] finale = 95% de [M] initiale - 2 ^{ème} période : à J0 [M] = 96,8% de [M] initiale et à J90 [M] = 97,5% de [M] initiale - solution limpide et légèrement colorée en jaune clair dès la préparation du mélange	HPLC
(89)	Mélange M + R + Z	[M] : de 1 à 10 [R] : de 1 à 10 [Z] : de 0,2 à 2 µg/ml 7 mélanges différents	40 jrs	4 20 et 37	Seringues en plastique de 50ml (Plastipak®) & Pompe SynchroMed II® 40 ml	- Pour toutes les concentrations de morphine, pour tous les modes de stockages et pour chaque températures : [M] finale > 95% de [M] initiale Décroissance non significative - produits de dégradation observés lors de fortes concentrations de morphine, mais en dessous des valeurs limites du fabricant (<0,1%)	UHPLC : méthode validée par l'ICH (International Conference of Harmonization Guidelines) en 1996

Tableau 10 - partie 3 : Résumé des données bibliographiques confirmant la stabilité de la morphine dans des pompes implantables et dans le temps.

2. Stabilité de la Clonidine

Les différentes études menées, résumées dans le *tableau 11*, prouvent la stabilité de la clonidine dans des pompes pendant 90 jours. Elle ne se dégrade pas dans le temps. Les concentrations à 90 jours restent supérieures ou égales à 99% dans les fioles et toujours supérieures à 96% dans les systèmes de pompes implantables. Pour la clonidine aussi les variations sont acceptables ; (85, 86, 87, 88, 90).

Cependant les résultats de l'étude menée par Hildebrand et son équipe (88) sont semblables à ceux obtenus avec la morphine. Lors de l'utilisation de pompes neuves, les premiers prélèvements donnent des résultats plus faibles en termes de concentration de clonidine : 94% de la concentration initiale après 90 jours à 37°C. Dès le second remplissage, les concentrations de clonidine à 90 jours sont supérieures à 99% de la concentration initiale.

Les systèmes de pompes implantables n'interagissent pas avec les solutions de clonidine. L'étude de Hildebrand et de son équipe (88) démontre que la limite à rupture (calculée pour déterminer le degré de résistance à la rupture du matériau constituant la pompe) et le pourcentage d'élongation (définissant la capacité du matériau à s'allonger avant de rompre quand il est sollicité en traction) sont un peu plus élevés lors de l'exposition des différentes parties de la pompe à la clonidine, par rapport à un véhicule standard (eau stérile), même s'ils restent bien en-dessous des valeurs limites acceptables. Cette légère augmentation améliorerait les performances de la pompe en procurant une meilleure résistance des matériaux.

Le matériel utilisé n'est pas dégradé et garde toutes ses propriétés mécaniques.

Une dernière étude, réalisée par J-C Alvarez et son équipe, montre qu'après 14 semaines, soit 98 jours, la concentration de clonidine observée à l'intérieur des pompes descend en-dessous des 90% par rapport à la concentration initiale (90).

Aucune autre étude n'a démontré la stabilité de la clonidine au-delà de 90 jours. Malgré l'association de la clonidine avec le baclofène, cette étude apporte une notion importante à prendre en compte, la stabilité de la clonidine n'est pas garantie après 90 jours.

Etudes	Contexte					Résultats	Méthode
	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés		
(85)	C	[M] : 20	90 jrs	37	Codman Model 3000 constant flow implantable pump + silicone elastomer proximal catheter	[C] finale ≥ 98% [C] initiale	HPLC conforme aux exigences de la Pharmacopée américaine
	Mélange C + Bu +M	[M] : 20 [C] : 2 [Bu] : 24	90 jrs	37			
	Réservoir immergé dans mélange M + Bu + C	[M] : 20 [C] : 2 [Bu] : 24	60 sem	37			
(86)	C	[C] : 2	90 jrs	37	Fiole	[C] finale = 99,0% de [C] initiale	HPLC
	Mélange M + Bu + C	[M] : 50 [Bu] : 25 [C] : 2	90 jrs	4 et 37	Fiole	Après 90 jours à 4°C : [C] finale = 98,0% [C] initiale Après 90 jours à 37°C : [C] finale = 99,0% [C] initiale	
	Mélange M + Bu + C	[M] : 50 [Bu] : 25 [C] : 2	90 jrs	37	Pompe Synchroned II® 18 ml + cathéter Medtronic 8709	Dans le réservoir : [C] finale = 96,3% de [C] initiale Au niveau du cathéter : [C] finale = 101,6% de [C] initiale	

Tableau 11 – partie 1 : Résumé des données bibliographiques confirmant la stabilité de la clonidine dans des pompes implantables et dans le temps.

Etudes	Contexte					Résultats	Méthode
	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés		
(88)	Mélange M + C	[M] : 20 [C] : 0,05	90 jrs puis 90 jrs	37	SynchroMed® EL + cathéter silicone Medtronic®	- 1ère période : à J0 [C] finale = 91,2% de [C] initiale et à J90 [C] finale = 94% de [C] initiale - 2 nd e période : à J0 [C] finale = 97,5% de [C] initiale et à J90 [C] finale = 99,2% de [C] initiale	HPLC
	Matériels immergés dans une solution de C	[C] : 2	64 sem	37		- ph non significativement différent - La limite à rupture de la pompe après exposition à la clonidine est de 2035 psi (vs 1839 ± 162 après exposition à l'eau stérile), celle du cathéter est de 1469 psi (vs 1310 après exposition à l'eau stérile). - Le pourcentage d'élongation de la pompe est de 746 vs 835 lors de l'exposition à l'eau stérile et de 676 pour le cathéter (vs 670) Il n'y a pas de variation significative. - légère diminution du débit au niveau du filtre de la pompe : 8,97 ml/min vs 9,41 ml/min avec l'eau stérile. - la dureté Shore A du septum lors de l'exposition à la clonidine n'est pas significativement différente : 63,9 vs 65,6 ± 2 lors de l'exposition à l'eau.	
(87)	Mélange M + R + C + Z	[M] : 7,5 [C] : 0,015 [R] : 7,5 [Z] : 0,1 - 0,25 - 0,5 - 0,75 µg/ml	40 jrs	5 et 37°C	Seringue & Pompes SynchroMed II 20 ml naïves	A 31 jours, à 37°C dans les pompes : [C] finale = 100,16 % de [C] initiale	UHPLC

Tableau 11 - partie 2 : Résumé des données bibliographiques confirmant la stabilité de la clonidine dans des pompes implantables et dans le temps.

Etudes	Contexte					Résultats	Méthode	
	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés			
(90)	Mélange C + Ba	[C] : 1 [Ba] : 1	16 sem	37	Pompe SynchroMed® 18 ml + cathéter silicone Medtronic® model 8703	<ul style="list-style-type: none"> - Après 14 semaines [C] = 93,5% de [C] initiale - Après 16 semaines [C] finale = 89% de [C] initiale - Pas de modification de couleur de la solution, la solution n'est pas trouble après 16 semaines. 	HPLC validée	
	Mélange C + Ba	[C] : 0,5 [Ba] : 0,5			Fioles			Après 16 semaines [C] finale = 96% de [C] initiale
	Mélange C + Ba	[C] : 0,25 [Ba] : 0,25			Fioles			Après 16 semaines [C] finale = 94% de [C] initiale

Tableau 11 - partie 3 : Résumé des données bibliographiques confirmant la stabilité de la clonidine dans des pompes implantables et dans le temps.

3. Stabilité de la Ropivacaïne

Peu d'études ont été menées sur l'utilisation de la ropivacaïne lors d'injection intrathécale au moyen de pompes implantables. Elle n'a pas été testée seule avec le matériel.

Seules deux études montrent sa stabilité au sein d'un mélange dans des pompes SynchroMed II® de 20ml.

La première, réalisée par D DUPOIRON et son équipe, datant de 2013, étudie un mélange constitué de ropivacaïne (7,5mg/ml), morphine (7,5mg/ml), clonidine (15µg/ml) et ziconotide (0,1 - 0,25 - 0,5 - 0,75 µg/ml). A l'issue de 31 jours, la concentration de ropivacaïne mesurée dans les 4 mélanges est en moyenne de 101,8% par rapport à la concentration initiale. Aucune dégradation n'est observée. (87)

La seconde étude, menée par C Bazin en 2015, évalue la stabilité d'un mélange de ropivacaïne, morphine et ziconotide dans des seringues Plastipak® de 50 ml à 4 et 20°C et dans des pompes SynchroMed® II à 37°C. 12 mélanges de concentration différentes sont examinés ; les concentrations de ropivacaïne varient de 1 à 9,7 mg/ml. Dans toutes les situations, les concentrations de ropivacaïne après 30 jours, ne descendent pas en dessous de 95% de la concentration initiale. Cette variation minimale, largement acceptable, confirme les résultats précédents (89).

En parallèle, des études confirment la stabilité de la bupivacaïne pendant 90 jours, à 37°C dans des pompes implantables. Cet anesthésique local est une molécule très proche de la ropivacaïne. Cela consolide l'hypothèse de la stabilité de la ropivacaïne (85, 86).

La ropivacaïne ne se dégraderait donc pas au fil du temps et aucune étude ne montre la présence d'interaction entre le matériel utilisé et la ropivacaïne.

Cependant, les études effectuées ne portent que sur des mesures de la ropivacaïne en mélange avec d'autres molécules et jusqu'à 30 jours maximum. Au CRETD de Poitiers, la ropivacaïne est prescrite dans ces conditions, mais l'intervalle maximal observé entre deux remplissages est de 101 jours et l'intervalle moyen est de 85 jours. Aucune étude ne peut justifier cette procédure.

4. Stabilité du Baclofène

Le baclofène possède une indication par voie intrathécale dans le traitement de la spasticité chronique sévère et de la douleur associée à une sclérose en plaque chez l'adulte, des lésions d'origine médullaire ou cérébrale, un échec des traitements par voie orale ou lors d'effets secondaires trop importants (91).

Les solutions injectables de baclofène sont destinées à une voie intrathécale stricte, à l'exclusion de toute autre voie parentérale. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du baclofène confirme son utilisation en usage chronique à l'aide de pompes implantables (91), les systèmes de perfusion SynchroMed® et Infusaid® de Medtronic. Ce dernier a effectué une étude affirmant la stabilité du baclofène à 0,5 mg/ml et 2 mg/ml pendant 180 jours dans des pompes SynchroMed II® et pendant 90 jours dans les pompes SynchroMed EL®. La stabilité est définie par une concentration finale

supérieure à 90% de la concentration initiale. Cependant aucune précision n'est fournie quant à la température appliquée lors de l'étude. Le *tableau 12* résume les données de stabilité du baclofène (68).

En opposition, l'étude menée par JC Alvarez et son équipe, évaluant la stabilité d'un mélange baclofène-clonidine, montre une stabilité du baclofène jusqu'à 14 semaines maximum, soit 98 jours. Au-delà, la concentration du baclofène est inférieure à 90% de la concentration initiale (90).

A l'intérieur des mélanges avec la morphine ou le ziconotide, le baclofène est stable pendant 1 mois (92, 93).

Aucune étude ne montre d'interaction entre le matériel utilisé et le baclofène.

Etude	Contexte					Résultats	Méthode	
	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés			
(68)	Baclofène LIORESAL®	[Ba] : 0,5 et 2	180 jrs		Pompes SynchroMed® II	[Ba] finale ≥ 90% de [Ba] initiale		
(92)	Mélange Ba + M	[Ba]=0,8 [M]=1,5	29 jrs	37	Fiole	[Ba] finale = 104,4% de [Ba] initiale [M] finale = 99,5% de [M] initiale	<ul style="list-style-type: none"> - < 1500 particules de ≥ 10 µm et < 100 particules de 25 µm de diamètre : limites respectables - Pas de modification de pH significative. 	HPLC validée
		[Ba]=0,8 [M]=1				[Ba] finale = 102,4% de [Ba] initiale [M] finale = 93,5% de [M] initiale		
		[Ba]=0,2 [M]=1,5				[Ba] finale = 99,5% de [Ba] initiale [M] finale = 96,5% de [M] initiale		
		[Ba]=0,2 [M]=1				[Ba] finale = 96,6% de [Ba] initiale [M] finale = 100,3% de [M] initiale		
	Mélange Ba + M	[Ba]=0,2 [M]=1	30 jrs	37	Pompe infusaid®	[Ba] finale = 98,5% de [Ba] initiale [M] finale = 101,3 % de [M] initiale		

Tableau 12 - partie 1 : Résumé des données bibliographiques confirmant la stabilité du baclofène dans des pompes implantables et dans le temps

Etude	Contexte					Résultats	Méthode
	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés		
(90)	Mélange Ba + C	[Ba] : 0,5 [C] : 0,5	16 sem	37	Fioles	[Ba] finale = 95% de [Ba] initiale	HPLC validée
		[Ba] : 0,25 [C] : 0,25				[Ba] finale = 92% de [Ba] initiale	
	Mélange Ba + C	[Ba] : 1 [C] : 1	16 sem	37	Pompes SynchroMed® de 18 ml (rincée avec 2ml du mélange 4 fois) + cathéter IT silicone	<p>À partir de 14 semaines [Ba] finale < 90% de [Ba] initiale</p> <p>- pH : le plus grand écart de pH mesuré est de 0,47</p> <p>- Après 16 semaines, aucune modification de couleur, solution non trouble, pas de particules formées</p>	
(93)	Mélange Ba (issu d'une solution commerciale) + Z	[Ba] : 1,5 [Z] : 0.025	30 jrs	37	Fiole et Pompe SynchroMed II® exposées pendant 1h au ziconotide à 37°C puis rincées 2 fois avec le mélange	<p>Dans la fiole : [Ba] finale = 100% de [Ba] initiale</p> <p>Dans la pompe : [Ba] finale > 90% de [Ba] initiale</p>	HPLC
	Mélange Ba (en poudre) + Z	[Ba] : 2 [Z] : 0,025				<p>Dans la fiole à J22 : [Ba] finale = 99,1% de [Ba] initiale</p> <p>Dans la fiole à J30 : [Ba] finale = 94,7% de [Ba] initiale</p> <p>Dans la pompe à J22 : [Ba] finale > 90% de [Ba] initiale</p>	

Tableau 12 - partie 2 : Résumé des données bibliographiques confirmant la stabilité du baclofène dans des pompes implantables et dans le temps

5. Stabilité Ziconotide

Le ziconotide est indiqué dans le traitement des douleurs intenses chroniques de l'adulte, par voie intrarachidienne.

Le RCP indique que le ziconotide est stable, chimiquement et physiquement, pendant 14 jours à 37°C dans les pompes SynchroMed®, si elles n'ont jamais été exposées au produit. Les pompes doivent alors être vidées au 14^{ème} jour. Lors des remplissages suivants, le ziconotide est stable durant 60 jours. Avant l'instauration du traitement, la pompe doit être préalablement rincée trois fois avec 2ml de ziconotide à 25 µg/ml. Malgré ces précautions, la concentration peut décroître lors du premier remplissage. Cela s'expliquerait par une absorption de la solution sur les surfaces du dispositif et/ou par un effet de dilution dans l'espace résiduel du dispositif (69).

Medtronic, le commerçant des pompes SynchroMed II®, a réalisé des tests pour assurer une utilisation optimale du ziconotide à l'intérieur de ses pompes. Les résultats, présents dans le *tableau 13*, montrent que le premier remplissage, qui s'effectue avec une solution de ziconotide à 25 µg/ml non diluée, est stable 14 jours dans les pompes SynchroMed II® et SynchroMed EL®. Les remplissages suivants le sont 60 jours. Lors de dilution du ziconotide, la solution est stable 40 jours. Ici aussi, aucune notion de température n'est indiquée (68).

Peu d'autres études ont été menées sur la stabilité du ziconotide. A forte doses, il semble stable, c'est ce que révèle l'étude de Shields et de son équipe. Ils ont constaté que le ziconotide à 100µg/ml est stable pendant 28 jours dans des pompes neuves et jusqu'à 84 jours lors de l'utilisation de pompes ayant déjà été exposées au ziconotide (les concentrations finales obtenues sont supérieures ou égales à 95% de la concentration initiale). Ils ont comparé des solutions de plus faible concentration (25 µg/ml) à partir d'une solution issue du commerce ou suite à une dilution. Les résultats rejoignent ceux de l'étude de Medtronic. La solution de ziconotide diluée est beaucoup moins stable. Le fait d'utiliser des pompes neuves diminue également la stabilité. Après 4 semaines dans des pompes neuves, il ne reste que 81% de la solution initiale à 25µg/ml issue d'une dilution (94).

Ces concentrations restent toujours beaucoup plus importantes que celles utilisées en clinique de l'ordre de 0,25 à 19 µg/jour (13).

En France, le ziconotide n'est commercialisé qu'à 100 µg/ml. Il est préconisé de commencer le traitement à faible dose et d'augmenter par paliers progressifs pour éviter la survenue d'effets indésirables, principalement neuropsychiques. Le ziconotide doit donc impérativement être dilué avant toute utilisation. Des précautions sont alors à prendre lors de la préparation des solutions de ziconotide.

Un essai mené par D DUPOIRON et son équipe a analysé la stabilité du ziconotide à faibles doses, similaires à celles délivrées en thérapeutique, de 0,25 à 1 µg/ml. Les solutions sont réalisées à partir de ziconotide à 100µg/ml diluées avec du sérum salé isotonique, dans des conditions d'asepsie strictes et sous hotte à flux laminaire. Les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants quant à

l'utilisation de ces faibles dosages de ziconotide. Ils confirment que les plus fortes concentrations sont les plus stables.

Lorsqu'il a été testé seul, dans des pompes rincées préalablement avec un mélange contenant de faibles doses de ziconotide, toutes concentrations confondues à 30 jours, il reste moins de 50% de la concentration initiale. L'étude montre que lorsqu'il est intégré dans un mélange, la stabilité de la solution semblerait un peu plus élevée.

Cependant l'étude confirme la stabilité du ziconotide à faible température. A 5°C, dans des seringues, les concentrations se sont maintenues à plus de 90% (par rapport aux concentrations initiales) pendant 40 jours. Cette notion est très intéressante en termes de conservation des solutions et impliquerait des modalités particulières pour le transport (87).

La dégradation du ziconotide est plus importante lorsqu'il est issu d'une solution diluée. Ceci s'explique principalement par un des trois phénomènes de dégradation mis en évidence :

- Le premier, qui est majoritaire, résulte de l'oxydation. L'oxygène réagit avec la méthionine libre utilisée comme excipient dans la formulation du ziconotide. Elle est intégrée pour protéger le ziconotide car elle est plus facilement oxydée. Cependant, lors de la dilution de la solution de ziconotide, elle subit une diminution de concentration concomitante et le phénomène de protection est atténué. Plus la concentration de ziconotide est élevée, moins ce mécanisme entre en jeu. Ce mode de dégradation implique une attention particulière : exposer le moins possible le ziconotide à l'air lors de la constitution des préparations et des dilutions.
- Le second mécanisme de destruction du ziconotide résulte d'une action de la chaleur.
- Et le troisième, de faible ampleur, est une dégradation de la molécule de ziconotide par l'oxyde de titane présent à la surface de la pompe. Ce mécanisme absorbe environ 17 µg de ziconotide sur les pompes Synchroned II® de 20 ml et 28 à 30 µg sur celles de 40ml (98). Ce phénomène justifie les trois rinçages effectués avant l'utilisation de la pompe. Ce dernier mode de dégradation intervient peu car si l'on étudie l'évolution des concentrations du ziconotide dans le temps, sur des pompes neuves ou sur des pompes qui ont déjà été en contact avec celui-ci, la décroissance est similaire.

En outre, un espace mort de 1 à 2 ml renforce la dilution du ziconotide malgré la vidange complète de la pompe.

Christophe BAZIN et son équipe ont étudié la stabilité du ziconotide et ont mis en évidence le rôle majeur du pH. Plusieurs facteurs interviendraient dans la stabilité du ziconotide, le pH en fait partie. Dans une solution de pH basique, le ziconotide serait plus stable (89).

Le ziconotide reste un produit cher (un flacon de 1ml coûte 337€ Hors Taxe contre 8,98€ la boîte de 10 ampoules de 1 ml de morphine). Il est donc important de s'assurer de son efficacité tout le long du traitement.

Etude	Contexte					Résultats	Méthode
	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés		
(68)	Z	[Z] : 0,025	60 jrs		Pompes SynchroMed II et EL®	Le premier remplissage est stable [Z] finale ≥ 90% de [Z] initiale pendant 14 jours puis 60 jours pour les suivants.	
		[Z] : 0,1 non dilué	60 jrs			Cette concentration ne peut pas être délivrée lors du 1 ^{er} remplissage [Z] finale ≥ 90% de [Z] initiale pendant 60 jours	
		[Z] : 0,1 après dilution	40 jrs			Cette concentration ne peut pas être délivrée lors du 1 ^{er} remplissage [Z] finale ≥ 90% de [Z] initiale pendant 40 jours	
(94)	Z	[Z] : 0,1	4 sem pour les pompes neuves et	37	Pompes SynchroMed II® et SynchroMed EL®	Dans la pompe neuve : [Z] finale ≥ 95% de [Z] initiale Dans la pompe déjà exposée au Z : [Z] finale = 95% de [Z] initiale	HPLC
	Z	[Z] : 0,025	12 sem pour les pompes déjà exposées			Dans la pompe neuve : [Z] finale = 88,3% de [Z] initiale Dans la pompe déjà exposée au Z : [Z] finale = 92,4% de [Z] initiale	
	Z	[Z] : 0,025 à partir d'une solution diluée				Dans la pompe neuve : [Z] finale = 81,1% de [Z] initiale Dans la pompe déjà exposée au Z : [Z] finale = 85,1% de [Z] initiale	

Tableau 13 - partie 1 : Résumé des données bibliographiques sur la stabilité du ziconotide dans des pompes implantables et dans le temps.

Etude	Contexte					Résultats	Méthode	
	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés			
(87)	Z	[Z] : 0,25 - 0,5 - 1 µg/ml	40 jrs	37	Pompes SynchroMed II® Déjà en contact avec le mélange	A J3 : [Z] _{0,25} finale = 79,4% de [Z] initiale [Z] _{0,5} finale = 81,3% de [Z] initiale [Z] ₁ finale = 82,4% de [Z] initiale	A J31 : [Z] _{0,25} finale = 35,5% de [Z] initiale [Z] _{0,5} finale = 39,4% de [Z] initiale [Z] ₁ finale = 44,5% de [Z] initiale	UHPLC
	Mélange Z + M + C + R	[R] : 7,5 [M] : 7,5 [C] : 0,015 [Z] : 0,1 - 0,25 - 0,5 - 0,75 µg/ml	40 jrs	37	Pompes SynchroMed II® neuves	En moyenne dans tous les mélanges les [Z] finale = 53,4% de [Z] initiale à J35 A J31 : [Z] _{0,1} finale = 58,3% de [Z] initiale [Z] _{0,25} finale = 58% de [Z] initiale [Z] _{0,5} finale = 60,3% de [Z] initiale [Z] _{0,75} finale = 61,3% de [Z] initiale	A J42 [Z] _{0,1} finale = 41,7% de [Z] initiale [Z] _{0,25} finale = 44,3% de [Z] initiale [Z] _{0,5} finale = 48,3% de [Z] initiale [Z] _{0,75} finale = 50,4% de [Z] initiale	
				5	Seringues	[Z] ≥ 90% de [Z] initiale		
(89)	Mélange M + R + Z	7 mélanges différents : [M] : de 1 à 10 [R] : de 1 à 10 [Z] : de 0,2 à 2 µg/ml	40 jrs	4 20 et 37	Seringues en plastique de 50ml (Plastipak®) & Pompe SynchroMed II® 40 ml	Pour toutes les concentrations à 37°C : - à J15 [Z] moyenne = 79% de [Z] initiale - à J30 [Z] finale moyenne = 69,8% de [Z] initiale Si on différencie les échantillons en fonction de leur pH, à 37°C : - <u>A pH acide</u> , corrélé avec une forte concentration de morphine : le temps moyen observé sans dégradation du ziconotide est de 3,5 jours . - <u>A pH basique</u> , corrélé avec une plus faible concentration de morphine : le temps moyen observé sans dégradation du ziconotide est de 13 jours .	UHPLC : méthode validée par l'ICH en 1996	

Tableau 13 - partie 2 : Résumé des données bibliographiques sur la stabilité du ziconotide dans des pompes implantables et dans le temps.

Etude	Contexte					Résultats	Méthode
	Produits	[...] initiale (mg/ml)	Durée	T°C (°C)	Matériels utilisés		
(93)	Mélange Z + Ba	[Z] : 0,02 [Ba] : 1,5	30 jrs	37	Pompe SynchrMed II® et Fiole	Dans la pompe [Z] finale = 82,2% de [Z] initiale Estimation [Z] finale ≥ 90% de [Z] initiale jusqu'à 12 jours	HPLC
	Mélange Z + Ba sous forme de poudre	[Z] : 0,025 [Ba] : 2	30 jrs			Dans la fiole à 37°C [Z] finale = 101,1% de [Z] initiale Dans la fiole à 5°C [Z] finale = 102,2% de [Z] initiale Dans la pompe [Z] finale = 87,4% de [Z] initiale Estimation de [Z] finale ≥ 90% de [Z] initiale jusqu'à 20 jours A J22, dans la fiole à 37°C [Z] finale = 89,7% de [Z] initiale A J22, dans la fiole à 5°C [Z] finale = 98,9% de [Z] initiale	
(95)	Mélange Z + C	[Z] : 0,025 [C] : 2	28 jrs	37	Pompe SynchroMed II®	[Z] finale = 97,7% de [Z] initiale Estimation [Z] finale ≥ 90% de [Z] initiale jusqu'à 60 jours Dans la fiole à 37 et 5 °C [Z] finale ≥ 96,6% de [Z] initiale	HPLC
	Mélange Z + C + M	[Z] : 0,025 [C] : 2 [M] : 35	20 jrs			Dans la pompe [Z] finale = 72,4% de [Z] initiale Estimation [Z] finale ≥ 90% de [Z] initiale jusqu'à 6 jours Dans la fiole à 37°C [Z] finale = 65,4% de [Z] initiale Dans la fiole à 5°C [Z] finale = 94,5% de [Z] initiale	

Tableau 13 - partie 3 : Résumé des données bibliographiques sur la stabilité du ziconotide dans des pompes implantables et dans le temps.

2. Données de stabilité des molécules en mélanges

Au CRETD de Poitiers, seuls les mélanges destinés à la prise en charge des douleurs cancéreuses sont effectués à la pharmacie, dans des conditions d'asepsie stricte sous hotte à flux laminaire. Les autres sont réalisés au CRETD par le médecin et les infirmières, à partir de solutions stériles et dans les conditions les plus appropriées (port de gants, charlotte, masque, blouse stérile, utilisation de champs stériles ...). Avant chaque remplissage, les pompes sont vidées.

1. Stabilité de la Morphine et de la Clonidine

La morphine et la clonidine sont séparément stables dans des systèmes d'injection intrathécale ; elles n'interagissent pas avec le matériel. Chacune est stable pendant un minimum de 90 jours au sein de pompes implantables maintenues à 37°C.

Keith Hildebrand et son équipe ont testé un mélange de morphine et de clonidine pendant 90 jours à l'intérieur de pompes SynchroMed EL®. Les résultats, présents dans le *tableau 14* sont satisfaisants, aucune interaction n'est mise en évidence, le mélange reste stable.

Etude	Produits Concentration (mg/ml)	Durée et T°C	Matériel utilisé	Résultats
(88)	Mélange A : Morphine : 20 Clonidine : 0,05	90 jours puis 90 jours à 37°C	Pompes SynchroMed EL® (rincées plusieurs fois) Cathéter intrathécal en silicone Medtronic MN	1 ^{ère} période : A J0 : [M] = 91,2%, à J36 : [M] = 94,7% et à J90 : [M] = 95,9% de [M] initiale A J0 [C] = 91,2%, à J36 : [C] = 96,3% et à J90 : [C] = 94% de [C] initiale 2 ^{nde} période : A J0 [M] = 96,8% et à J90 : [M] = 97,5% de [M] initiale A J0 : [C] = 97,5% et à J90 : [C] = 99,2% de [C] initiale
	Mélange B : Morphine : 2 Clonidine : 1,84			1 ^{ère} période : A J0 : [M] = 95,2%, à J36 : [M] = 99% et à J90 : [M] = 97,3% de [M] initiale A J0 : [C] = 94,5%, à J36 : [C] = 97,4% et à J90 : [C] = 96,9% de [C] initiale 2 ^{nde} période : A J0 : [M] = 103,3% et à J90 : [M] = 99,6% de [M] initiale A J0 : [C] = 99,8% et à J90 : [C] = 99,2% de [C] initiale

Tableau 14 : Données des stabilité de l'association morphine et clonidine.

Le mélange A représente des concentrations utilisées en clinique (au CRETD de Poitiers, le patient reçoit ce mélange à plus faibles concentrations et avec une proportion de morphine plus importante par rapport à la clonidine) et le mélange B contient des concentrations permettant de mettre en évidence des interactions si elles ont lieu.

Les résultats mesurés par HPLC montrent des concentrations toujours supérieures à 90% de la concentration initiale pour les deux molécules. Une légère dilution est observée lors du premier remplissage malgré plusieurs rinçages des pompes avec le mélange injecté par la suite. Dès le second remplissage, cette dilution n'est plus observée. La morphine et la clonidine n'interagissent pas entre elles pendant 90 jours à 37°C. Ces deux molécules sont stables.

Le mélange A présente à la fin de l'essai une légère coloration jaune pâle. Cela s'explique par la formation de produits de dégradation de la morphine. Le mélange B reste transparent, sa plus faible concentration en morphine l'explique.

La stabilité du mélange injecté au CRETD de Poitiers est plus que présumée. Mise à part l'utilisation de chlorhydrate de morphine et non de sulfate de morphine comme dans les études réalisées, les concentrations utilisées, les intervalles de remplissages et le matériel d'injection sont conformes aux études qui affirment la stabilité du mélange.

2. Stabilité de la morphine et de la ropivacaïne

La majorité des données scientifiques portent sur la stabilité de la morphine en association avec la bupivacaïne, plus communément employée aux USA. Cet anesthésique très proche structurellement de la ropivacaïne est stable en association avec la morphine, mais aucune étude ne confirme le même devenir pour la ropivacaïne.

Une étude de 2002 a établi la stabilité de la ropivacaïne en association avec la morphine, mais dans des conditions bien différentes de celles d'injection intrathécale. Les concentrations de ropivacaïne sont de 1 et 2 mg/ml et celles de morphine de 0,02 et 0,1 mg/ml. Elles sont obtenues après dilution dans du chlorure de sodium à 0,9%. Les mélanges sont étudiés au sein de poches de 200ml maintenues à 30 °C pendant 30 jours (96).

Une récente étude réalisée en France par C BAZIN et son équipe évalue la stabilité du ziconotide avec la morphine et la ropivacaïne. Les résultats, présents dans le *tableau 15*, confirment la stabilité de la morphine et de la ropivacaïne lorsqu'elles sont ensemble dans une pompe implantable maintenue à 37°C pendant 30 jours. Le sérum physiologique est l'excipient utilisé lors de la préparation des solutions et des conditions stériles sont appliquées. Dans cet essai, 12 mélanges sont observés ; les concentrations de morphine et de ropivacaïne varient de 1 à 10 mg/ml. Ces concentrations sont comparables à celles utilisées en clinique. On compare les résultats obtenus à l'intérieur des pompes et ceux obtenus lors de stockage dans des seringues à 4 et 20°C. Les résultats sont obtenus par UHPLC. Dans toutes les circonstances, les concentrations de morphine et de ropivacaïne obtenues sont stables après 30 jours ; elles sont toujours supérieures à 95% de la concentration initiale (89).

Etude	Produits Concentration [...]	Durée et Température (°C)	Matériel utilisé	Résultats
(89)	[M] = de 1 à 10 mg/ml [R] = de 1 à 9,7 mg/ml [Z] = de 0,2 à 2 µg/ml	4 et 20°C 30 jours	Seringues Plastipack®	[M] et [R] finale ≥ 95% des concentrations initiales
		37°C 30 jours	Pompes Synchroned II® 20 ml et Pompes Isomed®	

Tableau 15 : Données des stabilité de l'association morphine et ropivacaïne.

Une autre publication évoque la stabilité de ces 2 molécules en présence de clonidine et de ziconotide à différentes concentrations. D DUPOIRON et son équipe ont conclu à la stabilité de la morphine et de la ropivacaïne lorsqu'elles sont associées. Les résultats sont exposés dans le *tableau 16*. L'étude a été réalisée dans des conditions d'asepsie stricte et les résultats obtenus par UHPLC le sont à partir de prélèvements effectués au niveau du réservoir des pompes.

Etude	Produits Concentration [...]	Durée et Température (°C)	Matériel utilisé	Résultats
(87)	[M] = 7,5 mg/ml [R] = 7,5 mg/ml [C] = 0,015 mg/ml Excipient : sérum salé isotonique [Z] = 0,1 - 0,25 - 0,5 - 0,75 µg/ml	37°C 31 jours	SynchroMed II® 20ml non rincées	[M] finale = 101,6% de [M] initiale en moyenne [R] finale = 101,8% de [R] initiale en moyenne

Tableau 16 : Données des stabilité de l'association morphine et ropivacaïne.

Suite à ces deux dernières études, nous pouvons fortement supposer que la morphine et la ropivacaïne sont stables lorsqu'elles sont associées. Cependant, aucune étude ne le prouve clairement et on ne peut qu'imaginer leur devenir au-delà de 30 jours.

Les données concernant ces deux molécules concluent à une stabilité du mélange en association avec d'autres molécules pendant 30 jours.

Au CRETD, les 3 patients pris en charge avec ce mélange sont revus de façon rapprochée, tous les 20 à 25 jours en moyenne. La dégradation des deux molécules pourrait-elle être à l'origine de cet intervalle court ? Cette hypothèse reste peu probable. Le débit des pompes important et la possibilité d'administrer plusieurs bolus par jour expliquent en partie ce rythme.

Des études complémentaires sur une durée de stabilité plus longue et avec l'utilisation de cathéter seraient nécessaires pour confirmer la forte probabilité de stabilité de ce mélange.

3. Stabilité de la morphine, de la clonidine et de la ropivacaïne

L'étude précédente est la seule à évaluer le devenir de ces trois molécules en mélange, associées au ziconotide. Les résultats sont aussi favorables pour la clonidine. Après 31 jours dans des pompes SynchroMed II®, maintenues à 37°C, la concentration des trois molécules ne varie pas de façon significative. (87)

Les autres résultats disponibles, plus nombreux, sont issus d'essais examinant la stabilité de la morphine en association avec la clonidine et la bupivacaïne.

Le tableau 17 résume les résultats obtenus par ces différentes études.

Etude	Produits Concentration	Durée et T°C	Matériel utilisé	Résultats
(87)	[M] = 7,5 mg/ml [R] = 7,5 mg/ml [C] = 15 µg/ml Excipient : sérum salé isotonique [Z] = 0,1 - 0,25 - 0,5 - 0,75 µg/ml	37°C 31 jrs	SynchroMed II® 20ml non rincées	[M] = 101,6% de [M] initiale en moyenne [R] = 101,8% de [R] initiale en moyenne [C] = 100,2% de [C] initiale en moyenne
(85)	[M] = 50 mg/ml [C] = 2 mg/ml [Bu] = 24 mg/ml Concentrations importantes pour maximiser les interactions si elles sont présentes Excipient : chlorure de sodium, solution aqueuse	37°C 90 jrs	Pompe Codman Model 3000® à débit constant, rincées 2 fois avec mélange + KT en silicone Codman®	Prélèvements au niveau des réservoirs et des cathéters évalués par HPLC : [M] finale réservoir = 98% de [M] initiale [M] finale cathéter = 97% de [M] initiale [C] finale réservoir = 98% de [C] initiale [C] finale cathéter = 99% de [C] initiale [Bu] finale réservoir = 98% de [Bu] initiale [Bu] finale cathéter = 98% de [Bu] initiale Matériel immergé dans le mélange 60 semaines : - Limite à rupture, pourcentage d'élongation et dureté non modifiés de façon significative. - Nombre de particules présentes à la fin des 90 jours : acceptable. - Légère coloration jaune du mélange.

Tableau 17 - partie 1 : Données des stabilité de l'association morphine, clonidine et ropivacaïne.

Etude	Produits Concentration	Durée et T°C	Matériel utilisé	Résultats
(86)	[M] = 50 mg/ml [C] = 2 mg/ml [Bu] = 25 mg/ml Excipient : eau stérile	37°C 90 jrs	Pompe SynchroMed EL® 18 ml rincée avec 10ml du mélange et cathéter en silicone Medtronic model 8709	Contrôles dans des flacons à 4°C et à 37°C à l'abri de la lumière. Echantillons prélevés à partir du réservoir de la pompe et du cathéter. Méthode d'analyse : HPLC [M] à 4°C finale = 100,7% de [M] initiale [C] à 4°C finale = 98,0% de [C] initiale [Bu] à 4°C finale = 100,7% de [Bu] initiale [M] à 37°C finale = 100% de [M] initiale [C] à 37°C finale = 99% de [C] initiale [Bu] à 37°C finale = 104,2% de [Bu] initiale [M] finale à 37°C prélèvement au niveau réservoir et cathéter = 99,1% et 98,6% de [M] initiale [C] finale à 37°C prélèvement au niveau réservoir et cathéter = 91,5% et 93% de [C] initiale [Bu] finale à 37°C prélèvement au niveau réservoir et cathéter = 101,6% et 102,7% de [Bu] initiale Pas de modification significative du pH ni de l'osmolarité, pas de particules retrouvées. La solution reste limpide avec une légère coloration jaune.

Tableau 17 - partie 2 : Données des stabilité de l'association morphine, clonidine et ropivacaïne.

Ce mélange a été étudié pendant 30 jours avec du ziconotide dans des pompes Synchromed II®, sa stabilité est avérée.

Pendant au CRETD de Poitiers, le temps maximum écoulé entre deux remplissages est de 168 jours. Cet intervalle de temps est supérieur à celui évalué dans les études disponibles. En outre, les concentrations de clonidine étudiées sont généralement importantes ; en pratique au CRETD, elles n'excèdent pas 10µg/ml, la stabilité peut être différente.

Une étude évaluant la stabilité du mélange avec une plus faible concentration de clonidine et pendant une durée plus longue apporterait des informations nécessaires à l'administration de ce mélange.

4. Stabilité de la morphine, de la ropivacaïne et du baclofène en mélange

La stabilité de ces trois molécules associées n'a pas été démontrée. Celle de la morphine avec la ropivacaïne est supposée, comme décrite dans le paragraphe précédent.

La stabilité de la ropivacaïne et du baclofène en association n'a pas été étudiée.

La stabilité du baclofène associé à la morphine est évoquée dans une étude de 1995, dans le *tableau 18*. Le baclofène est dosé de 0,2 à 0,8 mg/ml et la morphine de 1 à 1,5 mg/ml, avec l'utilisation de chlorure de sodium à 0,9% comme excipient. Ces concentrations correspondent avec celles utilisées en thérapeutique. Les mélanges sont préparés sous une hotte à flux laminaire à partir de solutions stériles de baclofène et de morphine. Ils sont testés à l'intérieur de pompe Infusaid® pendant 30 jours à 37°C. Les résultats sont obtenus par HPLC. Les concentrations finales des deux molécules varient de moins de 5% par rapport à la concentration initiale, tous mélanges confondus et en toutes circonstances. Les concentrations ont également été mesurées après filtrage pour mettre en évidence la présence éventuelle de particules ; ici aussi, il n'y a pas de différence significative (92).

Etude	Produits Concentration (mg/ml)	Durée et T°C	Matériel utilisé	Résultats
(92)	<p>Mélange A : [M] = 1,5 [Ba] = 0,8</p> <p>Mélange B : [M] = 1 [Ba] = 0,8</p> <p>Mélange C : [M] = 1,5 [Ba] = 0,2</p> <p>Mélange D : [M] = 1 [Ba] = 0,2</p> <p>Excipient : chlorure de sodium à 0,9%</p>	37°C 30 jours	Flacons Et Pompe Infusaid® Model 400 pour mélange D	<p><u>Mélange A dans le flacon à J29</u> :</p> <p>[M] finale = 99,5% de [M] initiale [Ba] finale = 104,4% de [Ba] initiale</p> <p><u>Mélange B dans le flacon à J29</u> :</p> <p>[M] finale = 93,5% de [M] initiale [Ba] finale = 102,4% de [Ba] initiale</p> <p><u>Mélange C dans le flacon à J30</u> :</p> <p>[M] finale = 96,5% de [M] initiale [Ba] finale = 99,5% de [Ba] initiale</p> <p><u>Mélange D dans le flacon à J30</u> :</p> <p>[M] finale = 100,3% de [M] initiale [Ba] finale = 96,6% de [Ba] initiale</p> <p><u>Mélange D dans la pompe à J30</u> :</p> <p>[M] finale = 101,3% de [M] initiale [Ba] finale = 98,5% de [Ba] initiale</p> <p>[M] et [Ba] après filtrage ne sont pas significativement différentes de celles sans filtrage (filtre de 0,45µm pour déterminer la présence de particules). Nombre de particules de diamètre ≥ 10µm < 1500. Nombre de particules de diamètre ≥ 25 µm < 100.</p> <p>Pas de modification significative du pH.</p>

Tableau 18 : Données des stabilité de l'association morphine et baclofène.

La morphine et le baclofène sont compatibles et stables pendant 30 jours à 37°C à l'intérieur de pompe Infusaid®.

Aucune donnée n'est disponible sur l'emploi de ce mélange. La morphine semble stable avec l'une et l'autre molécule séparément, mais nous ne disposons pas d'information à propos de l'association du baclofène et de la ropivacaine.

L'étude portant sur l'association baclofène-morphine tient compte des concentrations utilisées en pratique clinique. Ce n'est pas le cas de celle évaluant la stabilité de la ropivacaine et de la morphine. A l'intérieur de ce mélange morphine-ropivacaine-baclofène, les concentrations de morphine sont assez faibles, environ 0,7 mg/ml.

En outre, au CRETD de Poitiers, les remplissages des pompes sont effectués toutes les 10 à 12 semaines. Les études sont menées sur 30 jours ; on ne peut pas affirmer la stabilité des associations au-delà.

L'étude déterminant la stabilité du mélange baclofène-morphine est réalisée avec des pompes Infusaid®. Nous pouvons penser que les résultats seront similaires dans des pompes SynchroMed II®.

Une étude complémentaire évaluant la stabilité de ces trois molécules, dans des pompes Synchromed II®, pendant 90 jours aux concentrations appropriées (morphine entre 0,5 et 1 mg/ml, baclofène entre 0,2 et 0,5 mg/ml et ropivacaine entre 5 et 10 mg/ml) validerait l'utilisation du mélange déjà prescrit.

5. Stabilité du Ziconotide et du baclofène en mélange

Une étude réalisée en 2007 évalue la stabilité du ziconotide en association avec le baclofène. Les résultats sont présents dans le *tableau 19*. Elle compare la stabilité de 2 mélanges ; le premier est formulé à partir d'une solution commerciale de baclofène et le second, à partir d'une poudre de baclofène. Ils sont préparés dans des conditions d'asepsie stricte à partir de solutions stériles, avec une attention particulière pour minimiser l'oxydation du ziconotide par l'air.

A partir de ces résultats, la stabilité du ziconotide a été évaluée à 90% de sa concentration initiale à 12 jours avec le premier mélange et à 20 jours avec le second. Il serait donc moins stable lorsqu'il est associé avec le baclofène. Seul à 37°C dans un système de pompe implantable, le ziconotide est stable pendant 60 jours (concentration supérieure ou égale à 90% de la concentration initiale).

Les solutions contrôles mesurées confirment la stabilité du ziconotide à 5°C même à l'intérieur du mélange avec le baclofène.

Les concentrations de baclofène restant stables dans le temps, on peut supposer que ces deux molécules n'interagissent pas entre elles, mais la présence de baclofène accélère la dégradation du ziconotide. Cet effet est davantage prononcé avec la solution de baclofène qu'avec le baclofène sous forme de poudre. Des produits de dégradations du ziconotide sont formés par oxydation avec l'oxygène. La forme poudre du baclofène minimise l'apport d'oxygène, ce qui explique en partie une plus faible perte de ziconotide lors de la fabrication du mélange. Aussi, la concentration de méthionine libre mesurée dans le mélange réalisé avec la solution commerciale de baclofène est plus faible que celle mesurée dans le second mélange. C'est un facteur favorisant la dégradation du ziconotide.

Le pH mesuré des solutions dépasse les limites données par le laboratoire à propos du ziconotide, qui doit être entre 4 et 5. Ce facteur pourrait avoir un rôle dans sa dégradation plus précoce. Pourtant, selon l'étude de Christophe BAZIN et al, un pH basique (supérieur à 4,5) favoriserait

une meilleure stabilité du ziconotide ; ici le pH étant entre 5,8 et 6, il permettrait une stabilité plus élevée.

A 37°C, à l'intérieur d'un système implantable IT, le ziconotide n'est pas stable pendant 30 jours lorsqu'il est associé au baclofène.

Etude	Produits Concentration	Durée et T°C	Matériel utilisé	Résultats
(93)	Mélange 1 : [Z] = 25 µg/ml [Ba] solution = 1,5 mg/ml	37°C 30 jours	SynchroMed II® 20 ml préalablement exposées au ziconotide pendant 1h puis rincées 2 fois avec le mélange	<u>Mélange 1</u> : A J8 : [Z] = 92,1% de [M] initiale [Ba] = 100% de [B] initiale A J30 : [Z] finale = 82,2% de [M] initiale [Ba] finale = 100% de [Ba] initiale pH = 5,8
	<u>Mélange 2</u> : A J7 : [Z] = 96,3% de [Z] initiale A J15 : [Ba] = 100% de [Ba] initiale A J22 : [Ba] = 99,1% de [Ba] initiale A J30 : [Z] finale = 87,4% de [Z] initiale [Ba] finale = 94,7% de [Ba] initiale pH = 6,0			
	Excipient : chlorure de sodium	5 et 37°C 30 jours	Flacon	<u>Mélange 1</u> : A J30 à 37°C : [Z] finale = 101,1% de [Z] initiale A J30 à 5°C : [Z] finale = 102,2% de [Z] initiale <u>Mélange 2</u> : A J22 à 37°C : [Z] = 89,7% de [Z] initiale A J30 à 5 °C : [Z] finale = 98,9% de [Z] initiale Pour le Baclofène, les concentrations finales ne descendent pas en dessous de 95% des concentrations initiales, toutes conditions confondues.

Tableau 19 : Données des stabilité de l'association ziconotide et baclofène

Au CRETD de Poitiers, le patient recevant ce mélange effectue des remplissages environ tous les 40 jours. Au-delà de 30 jours, aucune étude n'a été réalisée.

De plus, les concentrations de ziconotide utilisées en pratique clinique sont beaucoup plus faibles que celles étudiées, de l'ordre de 1µg/ml. La stabilité du baclofène peut être supposée, de nombreuses études l'ont testée dans de multiples conditions. Les conclusions sont toujours en faveur de sa stabilité. A contrario, plusieurs données montrent que la stabilité du ziconotide diminue fortement avec sa faible concentration. De nombreux phénomènes influencent sa dégradation : conditions de préparation des solutions, pH, association avec d'autres molécules, concentration ...

Les résultats des différentes études ne sont donc que des indications à propos de la stabilité du mélange. Ils ne peuvent en aucun cas définir ce qui se passe en clinique au CRETD de Poitiers.

6. Le ziconotide en mélange

D'autres études confirment la faible stabilité du ziconotide lors d'association.

Celle réalisée par D DUPOIRON et al a analysé la stabilité de mélanges contenant du ziconotide à des concentrations variables (0,1 ; 0,25 ; 0,5 et 0,75 µg/ml) associé avec du sulfate de morphine (7,5 mg/ml), de la clonidine (15 µg/ml) et de la ropivacaïne (7,5 mg/ml). Ces mélanges sont réalisés avec du sérum salé isotonique dans des seringues de 20 ml. Puis ils sont injectés dans des pompes SynchroMed II® neuves préalablement vidées, sans rinçage. Une décroissance des concentrations de ziconotide, quasiment linéaire, est observée à 37°C in vitro. En moyenne, dans les 4 mélanges étudiés (correspondant aux 4 concentrations de ziconotide différentes), il reste 82,7% de la concentration initiale de ziconotide à 7 jours, il en reste 72,9% à 17 jours et 53,4% à 35 jours. Après 42 jours à 37°C, il subsiste 41,7% de la concentration initiale de ziconotide dosée à 0,1 µg/ml, 44,3% de celle à 0,25 µg/ml, 48,3% de celle à 0,50 µg/ml et 50,5% de celle à 0,75 µg/ml. La décroissance est plus lente lorsque les concentrations de ziconotide sont plus élevées, même si la différence n'est pas significative. (87)

Les concentrations de morphine, de clonidine et de ropivacaïne sont stables dans le temps quelle que soit les concentrations de ziconotide (toutes supérieures à 98% par rapport à leur concentration initiale). Le ziconotide n'interagirait donc pas avec les autres molécules présentes dans les mélanges.

En parallèle, des seringues témoins de chaque mélange sont conservées à 5°C. Le contrôle de l'évolution de ces concentrations dévoile que le ziconotide est stable à cette température, pour les 4 mélanges utilisés. A faible température, le ziconotide semble stable dans les seringues. Cette stabilité à 5°C permettrait une parfaite conservation des préparations et des conditions particulières de transport.

Après comparaison avec les résultats obtenus lorsque le ziconotide est seul, on observe une meilleure stabilité lorsqu'il est dans les mélanges. A J31, il reste 58,0% de la concentration initiale de ziconotide pour le mélange où sa concentration initiale est de 0,25µg/ml versus, 35,54% quand il est seul et 60,26% de celle du mélange où le ziconotide est à 0,5µg/ml versus, 39,37% quand il est seul. Pour le ziconotide seul à 1µg/ml, on obtient une concentration finale à 31 jours de 44,5% de la concentration initiale. La tendance est donc la même ; plus les concentrations sont importantes, plus il est stable. Ces dernières mesures sont effectuées avec les pompes ayant déjà reçu le mélange au préalable.

Ces résultats vont à l'encontre des précédentes études. En effet Shields et son équipe ont montré la stabilité du ziconotide à 37°C pendant 28 jours, mais avec de plus fortes concentrations. En pratique, les concentrations sont plus proches de celles évaluées dans l'étude de D DUPOIRON et son équipe.

Le pH mesuré des différents mélanges est de 3,46 alors que celui des solutions de ziconotide seul est de 6,11. Le pH pourrait avoir un rôle dans la stabilité du ziconotide (87).

C'est l'objet de l'essai de C BAZIN et son équipe, mettre en évidence l'influence du pH et de la température sur la stabilité du ziconotide en mélange avec de la morphine et de la ropivacaïne. Les

préparations sont effectuées dans des conditions stériles. Les résultats sont obtenus par UHPLC (méthode validée par L'ICH) et le pH est mesuré par un pH mètre model 2210. Les mélanges sont séparés en deux groupes en fonction du pH. On distingue les échantillons acides (pH < 4,5) et les basiques (pH > 4,5). Le pH des mélanges est corrélé avec les concentrations de morphine. Quand celles-ci sont faibles (1mg/ml), le pH est élevé (de 4,95 à 5,34) et lorsqu'elles sont plus importantes (8 et 10mg/ml), le pH est plus faible (de 3,84 à 4,08). Les concentrations de ropivacaïne et de ziconotide n'influent pas.

Pour tenter de stabiliser les solutions et d'améliorer leur pH, du bicarbonate de sodium a été ajouté ; ce fut un échec avec précipitation des solutions et augmentation de la dégradation du ziconotide.

Toutes conditions de températures et de concentrations confondues, les solutions ayant un pH acide (pH < 4,5) sont stables 3,5 jours ([Z] > 90% de [Z] initiale) alors que celles qui ont un pH plus basique (pH > 4,5) le sont 13 jours.

A 37°C à l'intérieur des pompes SynchroMed II®, les résultats obtenus sont présentés dans la *figure 23* sous forme de graphique, en fonction de chaque mélange (les mélanges de A à F ont une faible concentration de morphine et un plus fort pH alors que les mélanges de G à L ont une plus forte concentration de morphine et un plus faible pH) :

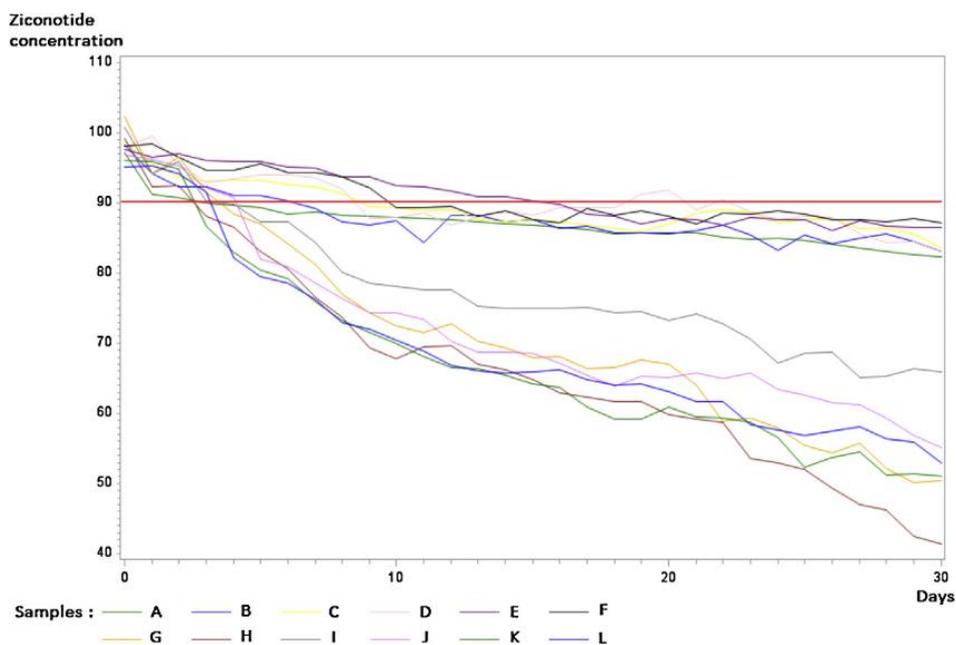


Figure 23 : évolution de la concentration de ziconotide en pourcentage (100% au jour 0) des différents échantillon à 37°C dans les pompes Synchromed II® pendant 30 jours.

Les résultats de cette étude sont résumés dans le *tableau 20* ci-dessous.

Etude	Produits Concentration	Durée T°C	Matériel utilisé	Résultats	
(89)	[M] = 1 à 10 mg/ml [R] = 1 à 9,7 mg/ml [Z] = 0,16 à 2 µg/ml Excipient : sérum physiologique, chlorure de sodium à 20%, bicarbonate de sodium à 4,2%	35 jrs 4°C	Seringues Plastipak®	[M] finale ≥ 95% de [M] initiale	A pH > 4,5 : [Z] > 90% de [Z] initiale jusqu'à 14 jours
					A pH < 4,5 : [Z] > 90% de [Z] initiale jusqu'à 1,5 jours
		35 jrs 20°C		[R] finale ≥ 95% de [R] initiale	A pH > 4,5 : [Z] > 90% de [Z] initiale jusqu'à 7 jours
					A pH < 4,5 : [Z] > 90% de [Z] initiale jusqu'à 5,5 jours
		35 jrs 37°C	Pompe SynchroMed II® 40 ml Non naïves	[R] finale ≥ 95% de [R] initiale	A pH > 4,5 : [Z] > 90% de [Z] initiale jusqu'à 8 jours
					A pH < 4,5 : [Z] > 90% de [Z] initiale jusqu'à 6 jours

Tableau 20 : Données des stabilité du ziconotide à faibles concentrations

Cette étude confirme la moins bonne stabilité du ziconotide lorsque sa concentration est faible. Elle apporte une nouvelle notion de pH influant. La stabilité du ziconotide diminue quand le pH des solutions diminue et quand les températures augmentent.

Conclusion

L'administration intrathécale d'antalgiques est utilisée en seconde intention au CRETD de Poitiers. C'est une alternative de choix pour les patients qui présentent des douleurs rebelles aux antalgiques classiques ou pour les patients souffrant d'intolérance ou d'effets indésirables importants.

Par voie IT, les molécules sont déposées directement sur le site d'action ; les doses administrées sont donc beaucoup plus faibles et les traitements mieux tolérés. La possibilité pour le patient d'adapter ses doses dans les limites fixées par le médecin et le port d'une pompe facilitent son retour à domicile et contribuent à une amélioration de sa qualité de vie.

La manipulation des pompes IT est sécurisée. Cependant, le commerçant Medtronic a validé l'utilisation de la morphine, du baclofène et du ziconotide seulement, pour la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses. Aucun mélange n'est autorisé par le fabricant. La SFAR a émis des recommandations favorables pour encadrer les pratiques cliniques mais certaines molécules sont utilisées sans certitude d'efficacité et d'innocuité.

Le mélange de morphine et de clonidine est utilisé en toute sécurité. Plusieurs études aboutissent à des résultats favorables quant à la stabilité de ces deux molécules associées. Les concentrations et les délais entre deux remplissages effectués au CRETD de Poitiers respectent ceux étudiés.

La stabilité du mélange de morphine et de ropivacaïne est fortement supposée. L'association de ces deux molécules est utilisée sans danger au CRETD. Les études disponibles assurent la stabilité du mélange pendant 30 jours.

Des données de stabilité manquent pour affirmer la stabilité du mélange de morphine, de clonidine et de ropivacaïne. Au CRETD de Poitiers, la concentration de clonidine à l'intérieur du mélange est beaucoup plus faible que celle étudiée et le délai entre deux remplissages dépasse les 90 jours des essais. Ils peuvent aller jusqu'à 160 jours. Les résultats disponibles montrent la stabilité de ces trois molécules à l'intérieur des pompes IT, pendant 90 jours, avec des concentrations de clonidine plus élevées.

Le mélange composé de morphine, de ropivacaïne et de baclofène est utilisé au CRETD sans certitude de stabilité. La morphine et le baclofène ne se dégradent pas ensemble, la morphine et la ropivacaïne non plus. Cependant, on ne peut prévoir le devenir du baclofène et de la ropivacaïne associés. Une étude associant ces trois molécules, pendant 90 jours, serait nécessaire pour assurer une administration sécurisée.

La dernière association utilisée au CRETD de Poitiers est composée de baclofène et de ziconotide. La stabilité de ce mélange, dans les conditions employées, est méconnue. Les études disponibles sur la stabilité du ziconotide ne sont pas favorables pour l'administration de faibles doses. Celles étudiant cette association montrent une stabilité moyenne du ziconotide après 30 jours, sachant que les concentrations utilisées sont plus élevées que celles administrées en clinique. Un essai comprenant une association de baclofène et de ziconotide, mené dans les conditions cliniques, serait essentiel pour affirmer ou infirmer la stabilité de ce mélange pendant 30 jours minimum.

Les résultats des études énoncées sont obtenus après reconstitution des mélanges dans des conditions d'asepsie stricte. La proximité de la pharmacie hospitalière permettrait une reconstitution optimale des mélanges administrés au CRETD.

En pratique, la pose d'une pompe IT implique le respect de certaines mesures. Le patient doit éviter les étirements et les efforts extrêmes durant les 8 semaines après l'implantation, respecter un calendrier de suivi fixé par le médecin, signaler tout problème ou alarme au médecin, suivre des activités compatibles avec la pompe, être informé des perturbations électromagnétiques possibles, même si elles sont rares. Pour l'organisation de voyages, des dates de remplissage doivent être fixées en conséquence et le patient doit être informé de la modification possible du débit de la pompe suite aux changements d'altitude et de pressions. Ces règles lui sont expliquées au CRETD. Les professionnels de santé présents restent disponibles pour répondre à toutes les interrogations du patient. Le pharmacien d'officine ayant un rôle de proximité, il se doit d'être informé sur l'analgésie IT et de ses conséquences, pour pouvoir répondre aux questions les plus simples.

Références Bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Recommandations professionnelles. Douleurs chroniques : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Consensus formalisé. Argumentaire décembre 2008.
2. Haute Autorité de Santé. Etat des lieux. Douleur Chronique : les aspects organisationnels. Le point de vue des structures spécialisées. Argumentaire avril 2009.
3. D Dupoirion, D Lefebvre-kuntz, O Brenet et al. Douleur chronique cancéreuse et analgésie intrathécale : expérience de trois centres de lutte contre le cancer. Elsevier Masson SAS. 2011 ; 12 : 140-6
4. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Haute Autorité de Santé/Service des bonnes pratiques professionnelles/Décembre 2008.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in patients with cancer. Edinburgh: SIGN; 2000.
6. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. ANAES/Service des recommandations et références professionnelles. Février 1999.
7. E Boccard, V Deymier. Institut UPSA. Pratique du traitement de la douleur. Edition 2007.
8. Les différentes composantes de la douleur. Constance Hammond, directeur de recherche, U29, INSERM. <http://accs.ens-lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/compdoul.htm>, site consulté en 01/2017.
9. C Mann, Centre anti-douleur de Montpellier, Janvier 2007. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/Ressources_locales/Spal/MID_Spal_Item_65-1_Douleur_%20bases_neurophysiologiques.pdf, site consulté en 07/2016.
10. J-C Sol, P Chaynes et Y Lazorthes, Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques, http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf, site consulté en 07/2016.
11. Bases physiologiques et évaluation de la douleur. Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/leconimprim.pdf>, site consulté en 07/2016.
12. J-M Pellat, J-P Alibeau, N Beziaud, C Jacquot J-F Payen, Analgésie périmédullaire dans la douleur cancéreuse. Douleurs Evaluation – Diagnostic – Traitement (2009) 10, 26- 37.

13. D Dupoiron, H Nahapetian, E Arbiol, Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. Prise en charge de la douleur cancéreuse. Antalgie intrathécale. 2014.
14. Ganong, W.F. (2005). Physiologie médicale 2^{ème} édition. Collection sciences-médicales série « Claude Bernard ». p. 105-106, 134-139. De Boeck. Bruxelles.
15. Cambier, J., Masson, M, Dehen, H., Masson, C, (2008). Abrégé de neurologie. 12^{ème} édition. P 12-20. Masson. Paris.
16. De Broca, A. (2006). Douleur, soins palliatifs, deuils. Abrégés-modules transversaux. Volume 6. 2^{ème} édition. P. 3-27. Masson. Paris.
17. E. Arbiol, H. Nahapetian, N. Vuillemin, I. Krakowski. Association Francophone pour Soins Oncologiques de Support. Prise en charge de la douleur chez l'adulte. 2010.
18. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur : <http://www.sfetd-douleur.org/>. Site consulté en 01/2017.
19. Hirszowski, F., Diez, F., Bourreau, F. (2001). La douleur, le réseau et le médecin généraliste. Collection dialogue ville-hopital. John Libbey Eurotext, Montrouge.
20. http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=7232. Site consulté en 07/2016
21. I Azais, J Cheminet, J Grassin, S Valero, CHU de Poitiers, Comité de Lutte Contre la Douleur : Le patient, les antalgiques, et vous ! Guide des antalgiques du CHU de Poitiers en 2006.
22. Groupe référent de médecins généralistes de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, la Société Française de Rhumatologie et la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. Mise au point : Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses.
23. Résumé des Caractéristiques du Produits du paracétamol : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0210537.htm. site consulté en 01/2017.
24. Résumé des Caractéristiques du Produits de l'ibuprofène : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0204912.htm. site consulté en 01/2017.
25. Résumé des Caractéristiques du Produits du kétoprofène : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221112.htm. site consulté en 01/2017.

26. Résumé des Caractéristiques du Produits du néfopam : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0167983.htm. site consulté en 01/2017.
27. Résumé des Caractéristiques du Produits du tramadol : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0140757.htm. site consulté en 01/2017.
28. V Martinez, X Moisset, V Piano, V Tran, A-P Trouvin, P Vergne-Salle, N Authier. Janvier 2016. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé. Promoteur : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur.
29. Résumé des Caractéristiques du Produits de la morphine: agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276448.htm. site consulté en 01/2017.
30. Résumé des Caractéristiques du Produits de la sophidone : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0189621.htm. site consulté en 01/2017.
31. E Arna, R-F Stärkle. Iléus, Causes et options thérapeutiques. Forum Med Suisse 2014 ;14(44) : 813–819
32. <http://www.em-consulte.com/rmr/article/237479> site consulté en sept 2016
33. Résumé des Caractéristiques du Produits de l'oxycodone : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0201592.htm. site consulté en 01/2017.
34. Résumé des Caractéristiques du Produits de la péthidine : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0159586.htm. site consulté en 01/2017.
35. Résumé des Caractéristiques du Produits du fentanyl : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0164427.htm. site consulté en 01/2017.
36. Résumé des Caractéristiques du Produits de la carbamazépine : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0188166.htm. site consulté en 01/2017.
37. Résumé des Caractéristiques du Produits de la gabapentine : agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221742.htm. site consulté en 01/2017.
38. Référentiel national – Collège des enseignants de Neurologie (2002). Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique, thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses (65 et 66).

39. Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (<http://pharmacie.hug-ge.ch>). Informations sur les médicaments – Recommandations d'utilisation. Administration par voie épidurale ou intrathécale. Dernière version (2013) relue par le Dr E Schiffer.
40. L Brasseur, MC Dijan. Douleur : thérapeutiques invasives. Amette. 2010 : 23-216.
41. S Mercadante. Problems of long-term of spinal opioid treatment in advanced cancer patients. Pain. 1999 ; 79 : 1-13.
42. TR Deer, HS Smith, AW Burton et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. Pain Physician. 2011 May-Jun ;14(3) : E283-312.
43. AW Burton, A Rajagopal, HN Shah et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. Pain Medecine. 2004 ; 5(3) : 239-47.
44. TR Deer, J Prager, R Lewy et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012 : Recommendations for the Management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery : Report of an Interdisciplinary Expert Panel. Neuromodulation. 2012 ; 15 : 436-466
45. JM Pellat, H Hodaj, M Guez, JP Alibeu. Spinal analgesia for the treatment of cancer pain : a case report. Medicine palliative 2007; 6 : 230-237
46. H Beloeil, E Viel, ML Navez, D Fletcher, D Peronnet. Recommandations formalisées d'experts SFAR-SFETD. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. Douleur Analg. 2013 june ; 26(2) : 110-120.
47. P Gauthier-Lafaye, A Muller, E Gaertner. Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur 4^e édition. Masson : 500-503
48. CM Bemards. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during slow intrathecal infusion in pigs. Anesthesiology. 2006 ; 105 : 169-78.
49. CM Bemards. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. Pain medicine. 2004 : 441-7.
50. CM Bemards. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. Best practice & research clinical anesthesiology. 2002 ; 16(4) : 489-505.
51. SH Flack, CM Bemards. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of hyperbaric bupivacaine and baclofen during slow intrathecal infusion. Anesthesiology. 2010; 112(1): 165-73.

52. W Ummenhofer, R Arends, D Shen, C Bemards. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanyl and sufentanil. *Anesthesiology*. 2000; 92: 739-53.
53. SH Flack, CM Anderson, C Bemards. Morphine distribution in the spinal cord after chronic infusion in pigs. *Anesthesia and analgesia*. 2011 Feb; 112(2): 460-464.
54. PR Bromage, A Joyal, J Blinney. Local anesthetic drug : penetration from the spinal extradural space into the neuroaxis. *Science*. 1963; 140: 392-3
55. <http://www2.oncobn.fr/wp-content/uploads/2016/04/TECHNIQUES-INTRATECALES-PAR-QUI-POUR-QUI-COMMENT-.pdf> site consulté en 01/2017.
56. Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et des Technologies de Santé (Haute Autorité de Santé). Synchroned II, pompe implantable à débit variable. 28 janvier 2014.
57. L Steams, DR Bootz-Marx, S Du Pen. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain : a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *J Support Oncol*. 2005 Nov-Dec ; 3(6) : 399-408
58. TJ Smith, PJ Coyne. How to use Implantable Intrathecal Drug delivery Systems for refractory Cancer Pain. *Supportive Oncology*. 2003 May; 1(1) ; 73-76
59. JJ Eledjam, P Bruelle, P Cuvillon. Contre-indications à l'anesthésie rachidienne chez l'adulte. Paris :Elsevier ;198 ; 217-234.
60. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. 2006 : 1-56.
61. Medtronic® (2003). SynchroMed® II : pompe programmable. Manuel technique.
62. <http://professional.medtronic.com/pt/neuro/idd/prod/synchromed-ii/features-specifications/#.WHNhyH0ZN9M> Site conslté en 01/2017.
63. D'après la communication de S Blond. Place des pharmacothérapies intrathécales dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires. *Douleurs* (2009) 10, hors-série 1, 5-8.
64. ansm.sante.fr/content/download/15059/177394/.../1/.../dm080903.pdf Site consulté en 01/2017.

65. T Deer, ES Krames, S-J Hassenbusch et al. Polyanalgesic consensus conference 2007 : recommendations for the management of pain by intrathecal(intraspinal) drug delivery : report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*. 2007 Oct ; 10(4) : 300-28.
66. P Gauthier-Lafaye, A Muller, E Gaertner. *Anesthésie loco-régionale et traitement de la douleur*. 4ème édition Masson: 500-503
67.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf. Site consulté en 01/2016.
68. Medtronic. Indications, drug stability, and emergency procedures. SynchroMed® and IsoMed® implantable infusion systems. 2012.
69. Résumé des Caractéristiques du Produit du ziconotide :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000551/WC500041929.pdf. Site consulté en 01/2017.
70. R-T Van Dongen, B-J Crul, J Van Egmond. intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 1999 ; 95 : 166-715
71. Résumé des Caractéristiques du Produit de la bupivacaïne. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0185877.htm>. Site consulté en 01/2017.
72. Résumé des Caractéristiques du Produit de la ropivacaïne. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0234111.htm>. Site consulté en 01/2017.
73. D Dupouiron, D Baylot. Apport des blocs périmédullaires et cathétérismes périmédullaires : données de la littérature et conduites pratiques. *Douleur analg*. 2013 ; 26 : 158-169.
74. X Santiven, A Arxer, I Plaja and al. Anesthetic and postoperative analgesic effects of spinal clonidine as an additive to prilocaine in the transurethral resection of urinary bladder tumours. *Eur J Anaesthesiol*. 2002 Aug ; 19(8) : 589-93.
75. PJ Siddal, AR Molly, S Walker and al. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anaesthesia analgesia*. 200 Dec ; 91(6) : 1493-8.
76. J Hassenbush, S Gunes, S Wachsman et al. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain : a phase I/II study. *painMed* 2002 ; 3 : 85-91.

77. MS Wallace. Ziconotide : a new nonopioid intrathecal analgesic for the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother.* 2006 ; 6 : 1423-8.
78. T Bouziane, X Willems. Infiltrations, blocs et neurolyses en pathologie ostéo-articulaire. *J Radiol* 2007 ; 88 : 1248-54.
79. Centre de la douleur du Centre Universitaire de santé Mc Gill : http://www.educationdespatientscusm.ca/DATA/GUIDE/445_fr~v~block-stellaire-non-realise-par-loffice-deduction-des-patients-du-cusm-.pdf
80. <http://www.sante.gouv.fr/les-structures-specialisees-douleur-chronique-sdc.html>. Site consulté en 01/2017.
81. <http://www.chu-poitiers.fr/la-douleur-un-combat-quotidien/>. Site consulté en 01/2017.
82. P Marchettini, E Houdayer. 12^{ème} conférence internationale de François boureau de l'institut UPSA de la Douleur dans le cadre du Congrès annuel de la SFETD, Lille, Novembre 2012. <http://www.institut-upsa-douleur.org/Media/Default/Documents/IUDTHEQUE/PERIODIQUES/Iud/institut-upsa-douleur-periodique-lettre-iud-40.pdf>. Site consulté en 10/2016
83. http://www.em-consulte.com/showarticlefile/75429/pdf_34638.pdf. Site consulté en 10/2016)
84. A Vermeire, JP Remon. Stability and compatibility of morphine. 1999. PDMI 10502612.
85. F Bianchi, A Ginggen, Y Tandy. Stability and compatibility of drug mixtures in an implantable infusion system. *Anaesthesia*, 2008, 63, 972-978.
86. A Classen, G Wimbish, T Kupiec. Stability of admixture containing morphine sulfate bupivacaine hydrochloride and clonidine hydrochloride in an implantable infusion system. 2004. *J.Pain* 603.
87. D Dupoirion, H Richard, V Chabert-Desnot, C Devys, P Leynia, M Boisdron-Celle. In vitro stability of low-concentration Ziconotide alone or in admixtures in intrathecal pump. 2013. *Neuromodulation : Technology at the Neural Interface*.
88. K Hildebrand, D Elsberry, S Hassenbush. Stability and compatibility of morphine-clonidine admixtures in an implantable infusion system. 2003. *J.Pain* 464.
89. C Bazin, A-L Poirier, D Dupoirion. Influence of pH and temperature on ziconotide stability in intrathecal analgesic admixtures in implantable pumps and syringes. *International Journal of Pharmaceutics* 487 (2015) 285-291.

90. J-C Alvarez, P de Mazancourt, E Chrtier-Kastler, P Denys. Drug stability testing to support clinical feasibility investigation for intrathecal baclofen-clonidine admixture. 2004. J.Pain 268.
91. Résumé des caractéristiques du produits du baclofène. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232890.htm>. Site consulté en 01/2017.
92. B Sitaram, M Tsui, H-B Rawicki, S Lam, P Courage, M Sitaram et C Chapman. Stability and compatibility of baclofen and morphine admixtures for use in an implantable infusion pump. International Journal of Pharmaceutics 118 (1995) 181-189.
93. D Shields, R Montenegro, J Aclan. Chemical Stability of admixtures combinig ziconotide with baclofen during simulated intrathecal aministration. Neuromodulation : technology at the neural interface. Vol 10. Suppl 1. 2007.
94. D Shields, K Gunning, R Montenegro. Statistical evaluation of the chemical stability of ziconotide solutions during simulated intrathecal administration. J.jpainsymman.2008.01.007.
95. D Shields, R Montenegro. Chemical stability of Ziconotide-clonidine hydrochloride admixture with and without morphine sulfate during simulated intrathecal administration. Neuromodulation : technology at the neural interface. Vol 10. Suppl 1. 2007.
96. K Svedberg, J McKenzie, C Larrivee-Elkins : Compatibility of ropivacaine with morphin, sufentanil, fentanyl, or clonidine. J Clin Pharm Ther ; 21: 39-45. 2002.
97. Résumé des Caractéristiques du Produit de la clonidine : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214543.htm>. Site consulté en 01/2017.
98. Webster L. R, F.K.L, ziconotide for chronic severe pain. Practical PAIN MANAGEMENT, 2005.

Résumé

La prise en charge médicamenteuse classique ne suffit pas toujours pour soulager les douleurs intenses. Même si le traitement est bien conduit, certaines douleurs sont rebelles aux antalgiques traditionnels. L'analgésie intrathécale est alors utilisée en dernier recours. Le Centre Régional d'Etude et de Traitement de la Douleur (CRETD) de Poitiers met en place cette technique interventionnelle lors d'échec thérapeutique. Son objectif est d'accroître l'efficacité et la tolérance des antalgiques d'action centrale. L'administration des molécules au plus proche de leur site d'action s'accompagne d'une diminution des doses et donc des effets secondaires. Les indications et les molécules administrées sont énoncées dans les recommandations internationales ; la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) guident également leurs emplois. Des associations médicamenteuses sont régulièrement employées. Cependant, les données de stabilité des molécules ne sont pas disponibles pour toutes les associations. Des études, permettant une administration sécurisée dans les conditions d'utilisation du CRETD de Poitiers, concernant la ropivacaïne et le ziconotide notamment sont absentes.

Mots clés

Analgésie intrathécale – Douleur Chronique non cancéreuse – Stabilité à l'intérieur de pompes intrathécales.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.