

**2^e congrès
international
francophone
de soins palliatifs**

**23^e congrès du
Réseau de soins
palliatifs du Québec**

5 au 7 mai 2013

**Palais des congrès
de Montréal
Québec, Canada**

www.aqsp.org
www.pluricongres.com/congresrspq



Atelier C3 présenté par le Dr Marie PECHARD

Déclaration de conflits d'intérêt réels ou potentiels

Nom du conférencier: Dr Marie PECHARD



Je n'ai aucun conflit d'intérêt réel ou potentiel en lien avec le contenu de cette présentation



2^e congrès
international francophone
de soins palliatifs

23^e congrès du Réseau de soins
palliatif du Québec

Tolérance neuropsychique du ziconotide intrathécal des patients atteints de cancer

Département d'Anesthésie – Douleur

Institut de Cancérologie de l'Ouest – Paul Papin Angers

Dr Marie PECHARD

Dr Cécile MARTEAU

Dr François BORE

Dr Nathalie LEBREC

Dr Denis DUPOIRON



2^e congrès
international francophone
de soins palliatifs

23^e congrès du Réseau de soins
palliatif du Québec

Analgésie périmédullaire en cancérologie

Principes

Indications

Contre indications

Limites

Contraintes

Epidémiologie

- **320 000 nouveaux cas de cancer /an**
- **150 000 décès /an en France**

Fréquence des douleurs ⁽¹⁾

- Globalement : 50% des patients présentent des douleurs
- Diagnostic & stade initial : 30 % à 45% des patients
- Stade avancé : > 75 % des patients

Intensité de la douleur ⁽²⁾ ⁽³⁾

- Moyenne ou forte : 40 à 50 % des patients
- Très forte : 25 à 30 % des patients

• (1) JM Andrieu & P Colonna. Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Ed ESTEM. 1997.

• (2) Krakowski I et al. Recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant. Bull Cancer, 1996 ; 83 (suppl. 1) : 9s-79s

• (3) Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes H. Breivik^{1*}, N. Cherny², B. Collett³, F. de Conno⁴, M. Filbet⁵, A. J. Foubert⁶,
Annals of Oncology 20: 1420–1433, 2009

Caractéristiques des douleurs cancéreuses

- **Intensité élevée**
 - EPIC 2007 France ⁽¹⁾
 - 100% déclarent qu'ils ont des douleurs modérées à sévères (évaluées de 5 à 10 sur EVA)
 - 2% considèrent leur douleur comme la pire douleur imaginable
- **Multiples localisations**
- **Evolutivité rapide**
- **Accès Paroxystiques « breakthrough pain »**
- **Souvent mixte**
 - nociceptives et neuropathiques
- **Retentissement psycho – social**

⁽¹⁾ *European Pain in Cancer (EPIC) Global Results Presentation*

Mécanismes d'action des traitements intrathécaux

- **Action directe sur les récepteurs médullaires**

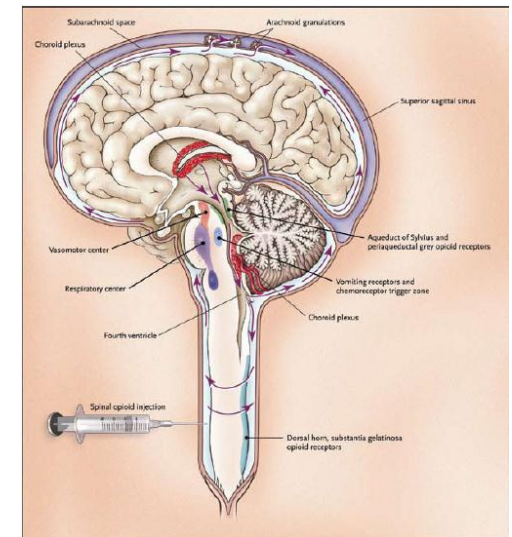
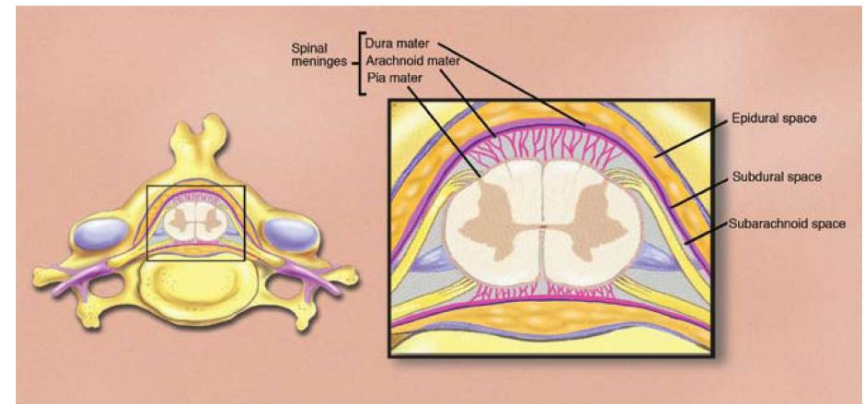
- Structures à traverser:
 - LCR
 - Piémère
 - Substance blanche

- **Action générale**

- Recapture par le système vasculaire
- Drogues lipophiles ++

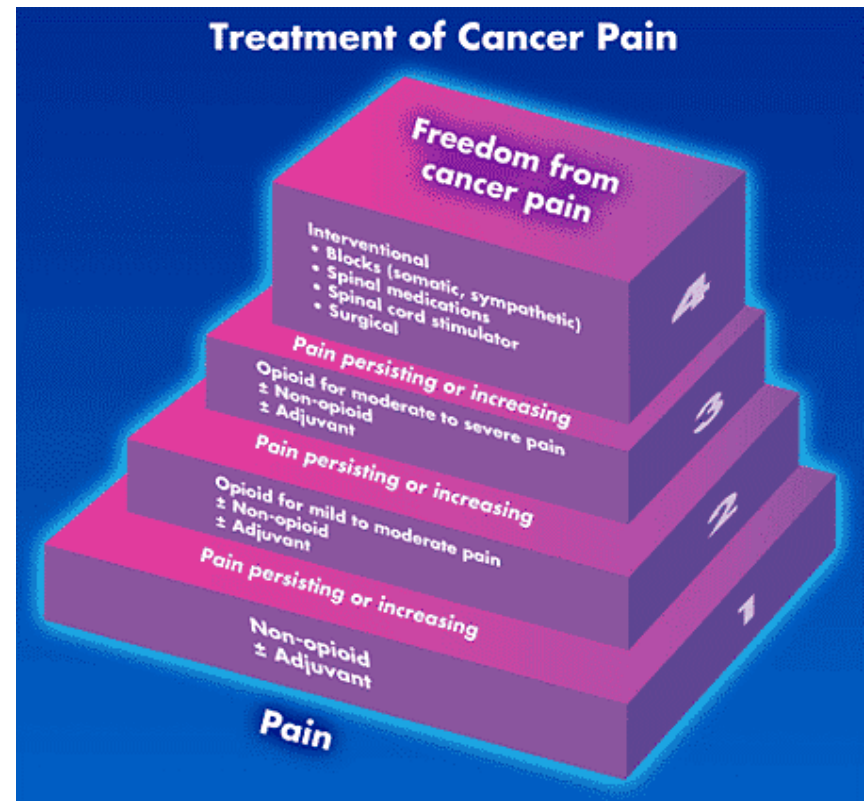
- **Diffusion rostro – caudale**

- Mouvements passifs
- Niveau d'injection
- Hydrosolubilité ++



Indications du niveau IV ?

- **Douleurs réfractaires**
 - Persistantes malgré un traitement bien conduit
 - Respect de l'échelle
 - Rotation des opioïdes
 - Doses > 300mg/j E.M.O.
- **Effets indésirables insupportables**
 - Somnolence
 - Constipation
 - Nausées....
- **Localisations : pancréas et pelviennes**
- **Prévalence**
 - Meuser : 2001 ⁽¹⁾
 - 15 % de douleurs rebelles
- **Proposition d'un niveau 4 ?**
 - Rafael Miguel 2000 ⁽²⁾
 - Antalgie : techniques interventionnelles



(1) Meuser T., et al: Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines; a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*, 2001, 93 247-257

(2) Rafael Miguel : Interventional treatment of cancer pain: The fourth step in the WHO analgesic ladder? *Cancer Control* 7,2 :149-156,2000

Intérêts de la voie périmédullaire

- **Diminution des doses antalgiques**

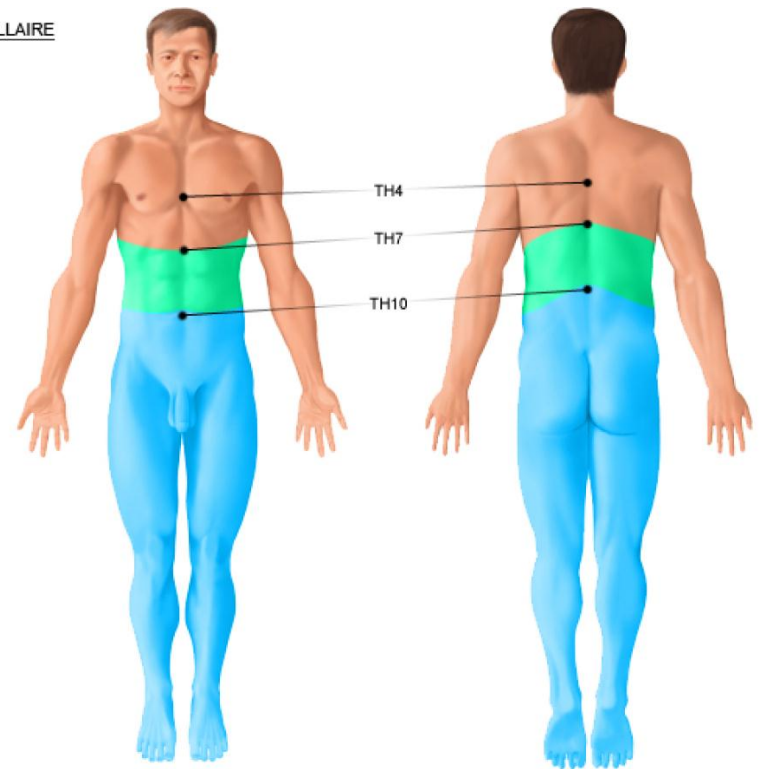
Doses équi analgésiques morphine			
Orale	IV	Péridurale	Intrathécale
300mg	100mg	10 mg	1mg

- **Amélioration de la tolérance**
- **Puissance d'action**
- **Amélioration de la qualité de vie**
- **Amélioration de la survie**
- **Maintien à domicile**
- **Utilisation d'analgésiques spécifiques non morphiniques**
 - Anesthésiques Locaux
 - Ziconotide
 - Clonidine

Inconvénients de la voie périmédullaire

- **Méthodes invasives**
 - Risques techniques
 - Risques infectieux
- **Diffusion limitée dans le LCR**
 - Importance de la position du KT
 - Limites supérieures de la technique
- **Coût de la technique**
 - Prix des pompes
- **Difficultés de mise en œuvre**
 - Equipe formée
 - Etat général du patient +++
- **Lourdeur du suivi +++**
 - H24
 - 7 J/7

PÉRI-MÉDULLAIRE



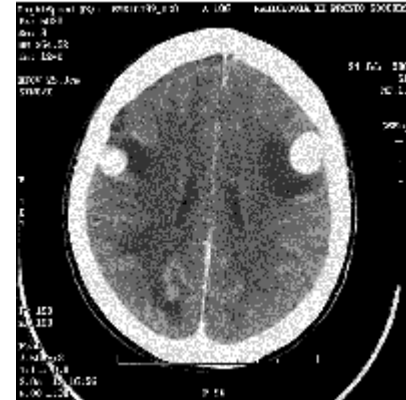
Contre indications

- **Absolues**

- Hypertension intra crânienne
 - Absolue en intrathécal
 - Relative en péri-dural
- Obstacle circulation du LCR
 - Envahissement
 - Fractures compressives

- **Relatives**

- Aplasie
 - > 1000 GB
- Epidurite
 - Efficacité ?
 - Voie intrathécale
- Infection
 - Traiter
- Traitements anticoagulants
 - Relais des AVK
 - Thrombopénie : transfusion
- Ascite
 - C.I. Pompe
- Localisations
 - Thoraciques hauts et céphaliques
 - Abord chirurgical
 - Intraventriculaire



Evaluation des pompes intrathécales

- **Etude Multicentrique : T.J Smith (1),**

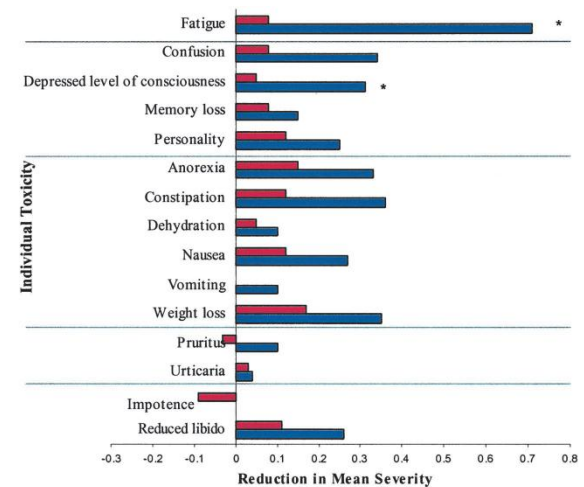
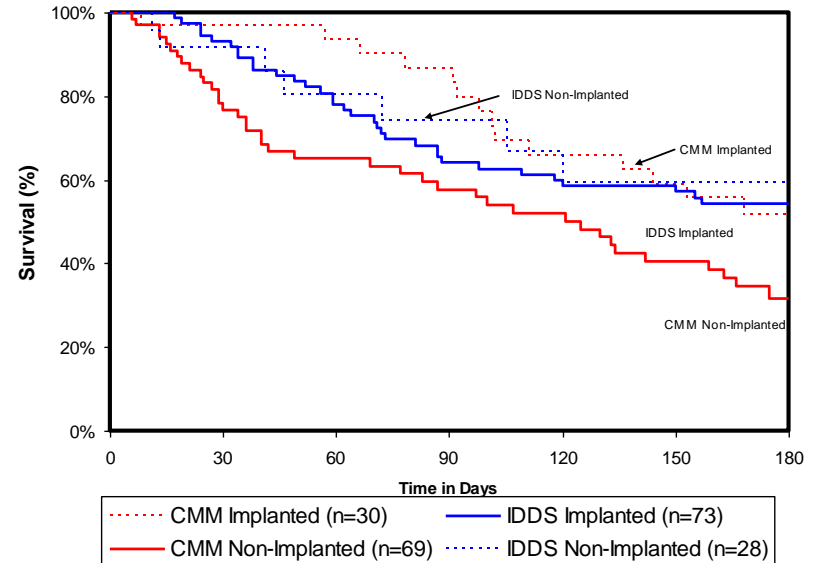
- **Randomisée : 202 patients**
- **Dose équivalent morphine : 250 mg/j**
- **Diminution douleur :**
 - VAS : 7,8 avant IDDS
 - VAS : 3,19 après IDDS **p<0,001**
- **Amélioration survie**
 - Non Implantés : 101 Jrs
 - Implantés : 167 Jrs ns
- **Diminution des effets secondaires**

- **Étude Rauck 2003**

- **Prospective 119 patients**
 - Dose équivalent morphine 106 mg/j
 - Diminution de la douleur à 1 mois 6.1 à 4.2
 - Diminution des effets secondaires

- **Étude Rétrospective Steams**

- **43 patients**
- **Cancer du pancréas Survie à partir de la date de diagnostic**
 - Non implantés : 10,8 mois
 - Implantés : 14,2 mois



(1) Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug-Related Toxicity, and Survival Thomas J. Smith, Peter S. Staats, Timothy Deer, Lisa J. Stearns, Richard L. Rauck, Richard L. Boortz-Marx, Eric Buchser, Elena Catala', David A. Bryce, Patrick J. Coyne, and George E Annals of Oncology 16, 825-833, 2005

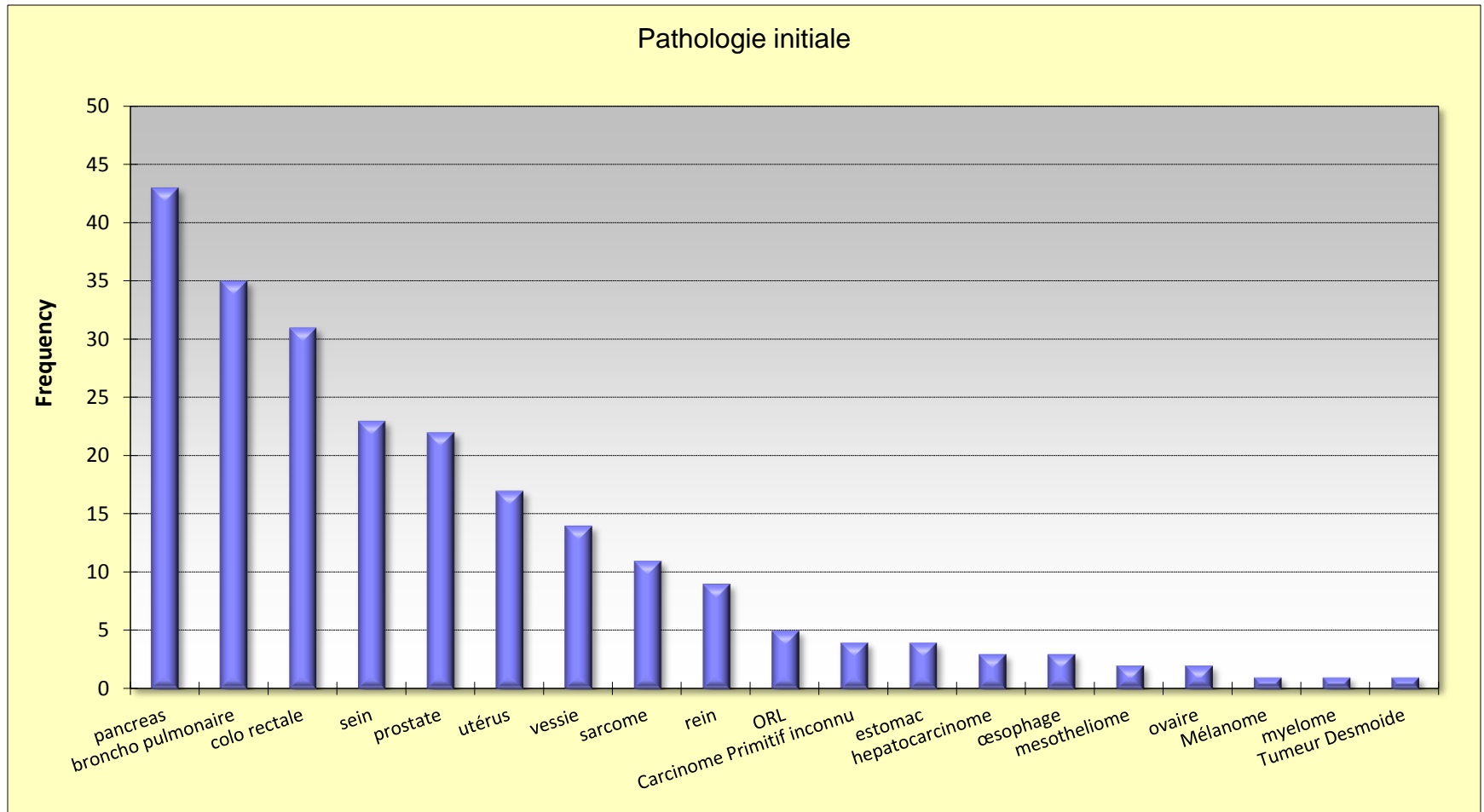
Quels patients?

- **La douleur**
 - Localisation de (s) douleur(s)
 - Type - intensité
 - Accès paroxystiques
 - Niveau des traitements
 - Effets secondaires
 - Nausées – vomissements
 - Somnolence
 - Constipation
- **Espérance de vie**
 - Choix du type de dispositif
- **Projet médical**
 - Traitements en cours
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie
- **Projet patient - famille**
 - Retour à Domicile ?
 - Environnement



EVALUATION MULTIDISCIPLINAIRE +++

Pathologies



Complications

- **Liées à la technique :**

Chirurgicales (plaie médullaire, hématome, hémorragie méningée, fuite de LCR, syndrome post PL, collection de la loge)

- **Mécaniques :**

- ✓ liées au cathéter (migration, rupture/plicature, déconnexion, occlusion)

- ✓ liées à la pompe (retournement du boîtier, arrêt de la pompe)

- **Infectieuses :**

Épidurite, infection de loge, méningite

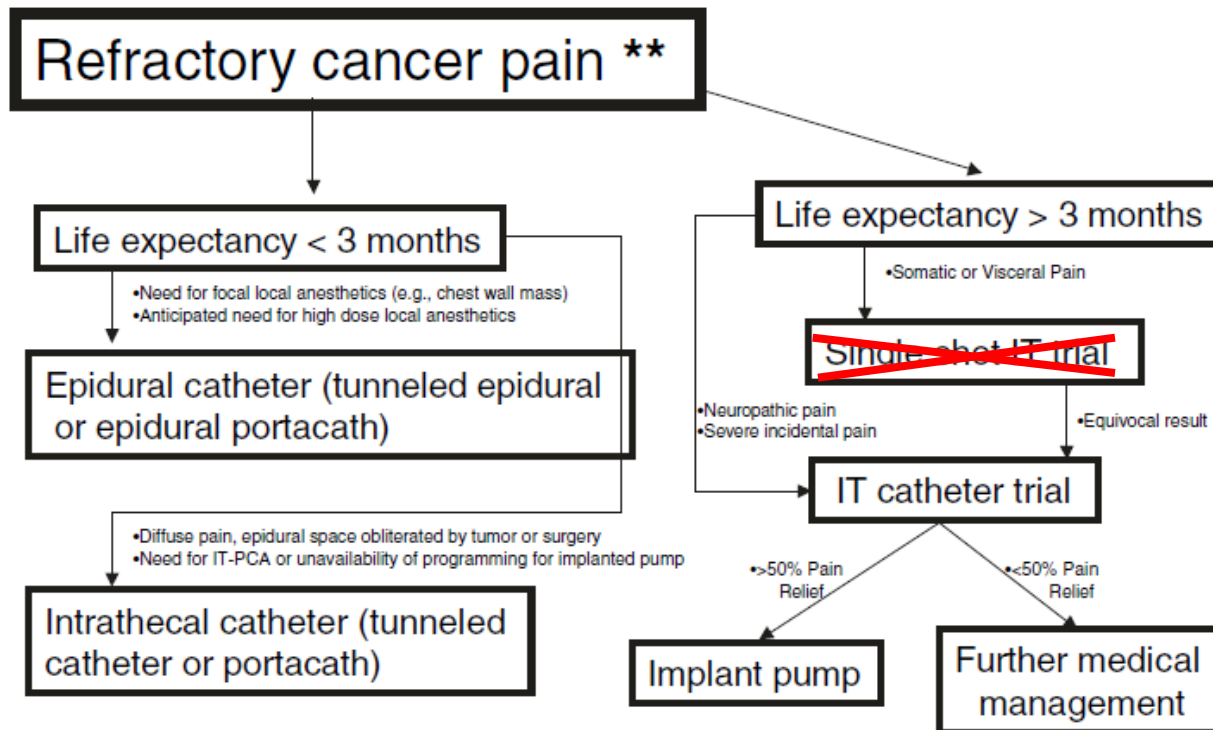
- **Liées au traitement :**

Sevrage (39%), surdosage, syndrome de masse spinale

Autres complications liées au traitement

- Prurit
- Nausées et vomissements
- Rétention urine
- Constipation/ débâcle
diarrhéique
- Changements
psychologiques
- Œdème
- Dépression respiratoire
- Impuissance
- Hyperalgie
- Hypotension
- Déficits sensitivo moteurs
 - ✓ Doses élevées
d'anesthésiques locaux

Arbre décisionnel



**

- Failed opioid rotation (including methadone)
 - Failed optimizing breakthrough medications
 - Failed maximizing adjuvants
- See text for details

R.F.E

Il est recommandé de réaliser une analgésie intrathécale dans les douleurs chroniques cancéreuses réfractaires malgré un traitement antalgique bien conduit suivant les recommandations de l'OMS, et chez les patients ayant des effets indésirables graves aux traitements antalgiques.

A l'exception des symptomatologies localisées, chez les patients ayant une espérance de vie courte,

il ne faut probablement pas recommander de réaliser l'analgésie péridurale dans la douleur chronique cancéreuse réfractaire.



2^e congrès
international francophone
de soins palliatifs

23^e congrès du Réseau de soins
palliatif du Québec

Tolérance neuro psychique du ziconotide intrathécal: confusion, anxiété et dépression chez les patients atteints de cancer

Contexte de l'étude

Observational Study

Ziconotide Adverse Events in Patients with Cancer Pain: A Multicenter Observational Study of a Slow Titration, Multidrug Protocol

Denis Dupouiron, MD¹, François Bore, MD¹, Danièle Lefebvre-Kuntz, MD², Olivier Brenet, MD¹, Sabine de Bourmont, MD¹, Florence Dixmieras, MD³, Nadia Buisset, MD⁴, Nathalie Lebrec, MD¹, and Dominique Monnin, MD⁵

- 10 à 15% des douleurs sont réfractaires à l'analgésie classique
- Option thérapeutique : analgésie intrathécale
- Ziconotide
- Étude multicentrique PITAC 2008/2010 :
 - ✓ Efficacité du ziconotide
 - ✓ Faible dose et incrémentation lente à faible palier
 - ✓ Confusion et trouble de l'humeur

From: ¹Department of Anesthesia and Pain - Institut de Cancérologie de l'Ouest - Angers, France; ²Department of Anesthesia and Pain, Centre Oscar Lambret, Lille, France; ³Department of Anesthesia and Pain, Institut Bergonié, Bordeaux, France; ⁴Department of Neurosurgery Unit, CHRU, Lille, France

Address Correspondence: Denis Dupouiron, MD
Department of Anesthesiology and Pain
Institut de Cancérologie de l'Ouest
2 rue Moll
Angers, France
E-mail: denis.dupouiron@ico.unicancer.fr

Disclaimer: There was no external funding in the preparation of this manuscript.

Conflict of interest: Dr. Lefebvre-Kuntz, Dr. Monnin and Dr. Dupouiron have received consulting fees for expert meetings from Medtronic and Eisai.

Manuscript received: 03/31/2012
Revised manuscript received: 04/03/2012
Accepted for publication: 05/12/2012

Free full manuscript: www.painphysicianjournal.com

Background: Ziconotide is a new analgesic agent administered intrathecally. It is challenging to use and can induce several and sometimes serious adverse events. A low initial dosage followed by slow titration may reduce serious adverse events.

Objective: To determine whether a low starting dosage of ziconotide, followed by slow titration, decreases the incidence of major adverse events associated with ziconotide when used for intractable cancer pain.

Study Design: Observational cohort study.

Setting: Three French cancer centers.

Methods: Patients with incurable cancer causing chronic pain rated above 6/10 on a numerical scale while receiving high-dose opioid therapy (more than 200 mg/d of oral morphine equivalent) and/or exhibiting severe opioid-related adverse events received intrathecal infusions of ziconotide combined with morphine, ropivacaine, and clonidine.

Results: Seventy-seven patients were included. Adverse events were recorded in 57% of them; moderate adverse events occurred in 51%. Adverse events required treatment discontinuation in 7 (9%) including 5 (6%) for whom a causal role for ziconotide was highly likely; among them 4 (5%) were serious. All patients experienced a significant and lasting decrease in pain intensity (by 48%) in response to intrathecal analgesic therapy that included ziconotide.

Limitations: Limitations include the nonrandomized, observational nature of the study. Determining the relative contributions of each drug to adverse events was difficult, and some of the adverse events manifested as clinical symptoms of a subjective nature.

Conclusions: The rates of minor and moderate adverse events were consistent with previous reports. However, the rate of serious adverse events was substantially lower. Our study confirms the efficacy of intrathecal analgesia with ziconotide for relieving refractory cancer pain. These results indicate that multimodal intrathecal analgesia in patients with cancer pain should include ziconotide from the outset in order to provide time for subsequent slow titration.

Key words: Ziconotide, adverse events, intrathecal therapy, cancer pain, morphine, ropivacaine, clonidine.

Pain Physician 2012; 15:395-403

Description de la population

- **Inclusion** : 13 patients atteints de cancer
Huit hommes et cinq femmes
- **Cancers les plus fréquents** : pancréas, rectum et utérus
- Métastatique (n=10): hépatiques, ganglionnaires, osseuses, pulmonaires et carcinose péritonéale
- **Age médian** : 60 ans [42-85]

Méthodes (1)

- Étude mono centrique prospective ouverte non contrôlée de soins courants
- Douleur non contrôlée par palier 3 à la posologie ≥ 200 mg/J EMO ou effets secondaires importants : analgésie intrathécale
- **But:**
Evaluer la tolérance neuro psychique du ziconotide : confusion, anxiété et dépression

Méthodes (2)

- Échelle CAM : évaluation de la confusion
- Échelle HAD : évaluation de l'anxiété et de la dépression

Quatre évaluations:

- **C1** : évaluation avant l'analgésie intrathécale
- **C2** : évaluation à une semaine de l'analgésie intrathécale
- **C3** : évaluation à un mois de l'analgésie intrathécale
- **C4** : évaluation à deux mois de l'analgésie intrathécale

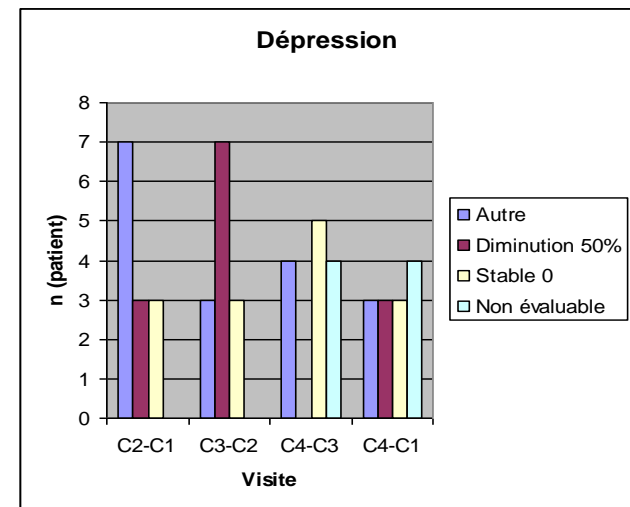
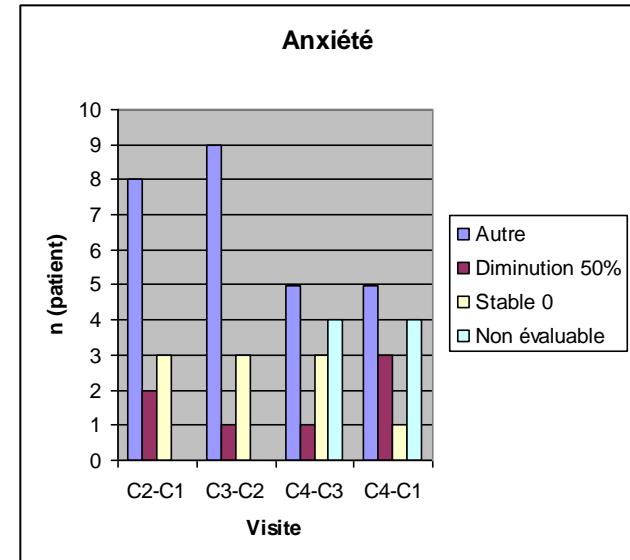
Résultats (1)

- **Score HAD anxiété :**

- ✓ à C1 la médiane du score est à 8 soit douteux
- ✓ à C2, C3 et C4 la médiane du score est inférieure à 8 soit négative

- **Score HAD dépression :**

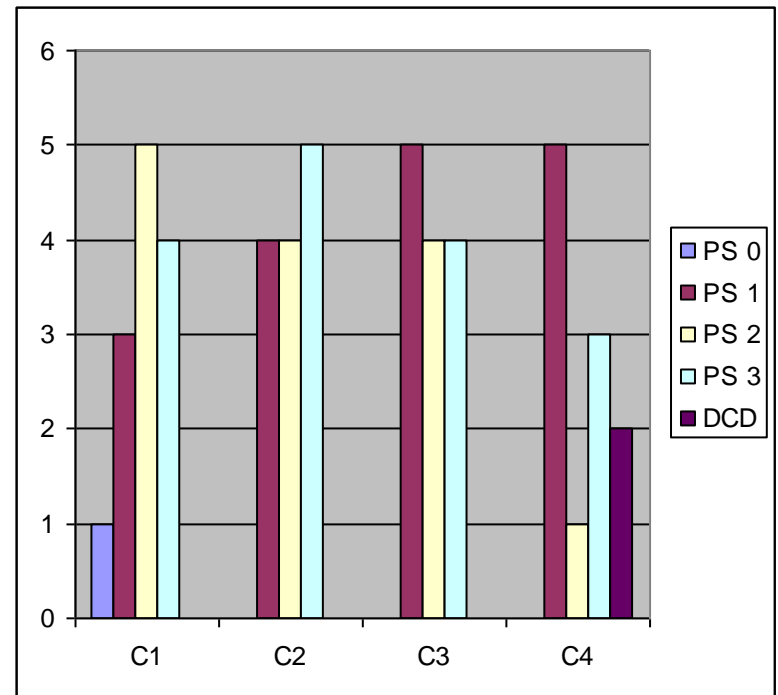
- ✓ à C1 la médiane du score est négative
- ✓ à C2 et C4 la médiane du score est négative
- ✓ à C3 la médiane du score est à 10 soit positive



Résultats non significatifs

Résultats (2)

- Absence de syndrome confusionnel
- Performans Status
 - ✓ À l'inclusion soit C1 :
1/3 des patients ont un PS < 2
 - ✓ À 2 mois soit C4 :
1/2 des patients ont un PS < 2



Résultats non significatifs

Résultats (3)

		C1 n (%)	C2 n (%)	C3 n (%)	C4 n (%)
EN fond	n	11	12	13	9
	min	0	0	0	0
	médiane	3	0,5	0	1,0
	max	8	4	4	9,0
	moyenn e	3,3	1,4	0,6	3,1
	std	2,6	1,7	1,3	3,6
	Tests des signes (on regarde si la différence calculée tend vers 0)	<> entre C1 et C2 : p=0,0313	<> entre C2 et C3 : p=0,4219	<> entre C3 et C4 : p=0,1250	<> entre C4 et C1 : p=0,8125
EN ADP	n	11	11	13	8
	min	0	0	0	0
	médiane	8	3	5	2,5
	max	10	10	9	10
	moyenn e	7,2	3,2	4,6	4,5
	std	2,9	3,0	3,1	3,8
		<> entre C1 et C2 : p=0,0195	<> entre C2 et C3 : p=0,2461	<> entre C3 et C4 : p=0,999	<> entre C4 et C1 : p=0,2031

Résultats significatifs

Résultats non significatifs

Discussion

- Biais : faible effectif, étude mono centrique, non randomisée, absence de bras témoin
- Chlorhydrate de morphine: confusion et trouble de l'humeur (faible passage systémique)
- **Efficacité sur le symptôme douleur**
- **Amélioration du PS, l'absence d'anxiété et de syndrome dépressif et confusionnel suggèrent une amélioration de la qualité de vie**

Conclusion et perspectives

- **Conclusion :**

- ✓ Bonne tolérance neuro psychique du ziconotide en intrathécal
- ✓ Ziconotide en association: analgésique efficace sur la douleur

Mais...obtenir des résultats significatifs (54 patients)

- **Perspective :**

Évaluer la qualité de vie chez les patients bénéficiant d'une analgésie intrathécale

Merci pour votre attention