

Thérapies Intraventriculaires et Intrathécales dans les douleurs Cancéreuses tête et cou

Denis Dupoirion

The Fourth Annual Cancer Pain Conference:

MULTIDISCIPLINARY CANCER SYMPTOM MANAGEMENT: COMING TOGETHER TO IMPROVE THE JOURNEY

Scottsdale, Arizona – April 24-26, 2015



CONTEXTE

Cancers Tête et Cou : les Faits



Cancer tête et Cou

- Seulement 4,68 % des cancers en 2014 aux USA (1)

Bouche et Pharynx	42400	2,55%
larynx	12630	0,76%
Cerveau	23000	1,38%
Total	78030	4,68%

- Mais la douleur cancéreuse de la Tête et du Cou survient souvent dans l'évolution d'autres Cancers primitifs
 - Adénopathies et métastases osseuses (Vertèbres)
 - Evolution des cancers broncho pulmonaires
 - Pas de données dans la littérature
 - Seulement 28 % de nos patients traités pour Douleur Céphalique ou cervicale avaient une lésion primitive Tête et cou.

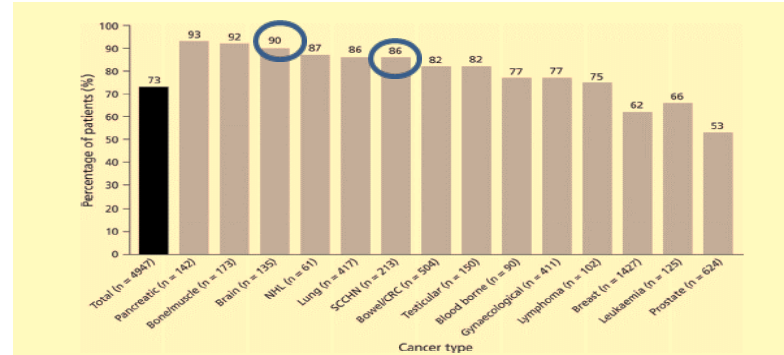


Prévalence élevée de la douleur

- **Van Beuken : revue de la littérature⁽¹⁾**
 - Les cancers Tete et cou ont la plus haute prévalence : 70% (N=95)
- **MacFarlane avant traitement⁽²⁾**
 - Prévalence estimée: 57 % (de 43 à 70%)
- **EPIC : European Pain in Cancer⁽³⁾**
 - N= 4947
 - Prévalence 2levée
 - Cerveau : 90 %
 - ORL :86 %

Type of cancer	Groups 2–4 % pain (95% CI)	No. of reports	No. of patients
Head/neck	70% (51% to 88%)	3	95
Gastrointestinal	59% (44% to 74%)	9	564
Lung/bronchus	55% (44% to 67%)	7	1546
Breast	54% (44% to 64%)	7	420
Urogenital	52% (40% to 60%)	4	336
Gynaecological	60% (50% to 71%)	6	372

CI, confidence interval.



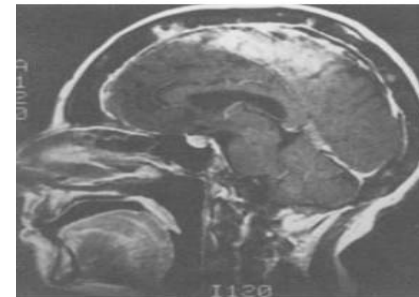
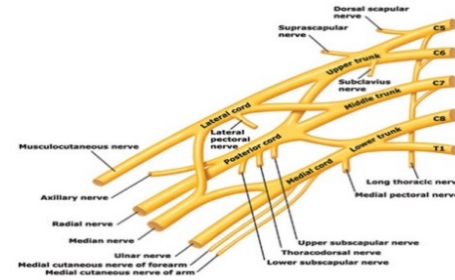
1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18: 1437-1449.

2. Macfarlane TV, Wirth T, Ranasinghe S, et al. Head and neck cancer pain: systematic review of prevalence and associated factors. *J Oral Maxillofac Res* 2012;3: e1.

3. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20: 1420-1433.

Caractéristiques de la Douleur

- **Composante nociceptive**
 - Evolution locale
 - Infiltration osseuse
 - Compression des tissus
- **Composante neuropathique**
 - 45 to 56 % des patients ⁽¹⁾ ⁽²⁾
 - Compression ou infiltration
 - Compression médullaire
 - Méningite carcinomateuse
 - Aggravée par la radiothérapie et la chimiothérapie
- **Accès douloureux paroxystiques** ⁽³⁾
 - Prévalence observée : 48%
 - Moyenne de 3,85 accès /jour



1 -Chua KS, Reddy SK, Lee MC, et al. Pain and loss of function in head and neck cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 1999;18: 193-202.

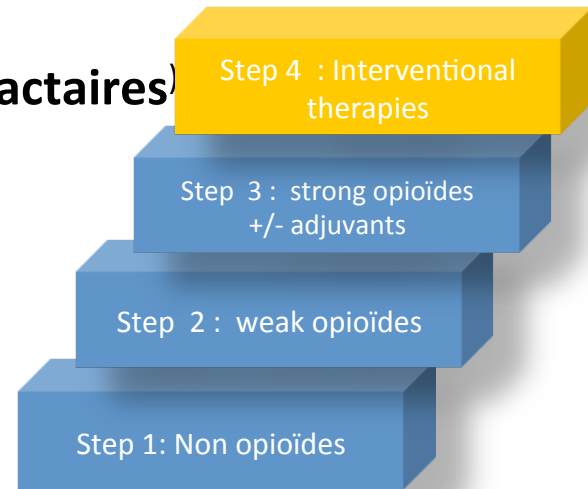
2 - Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, et al. Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale. *J R Soc Med* 2003;96: 379-383.

3 - Bhatnagar S, Upadhyay S, Mishra S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with head and neck cancer: a cross-sectional study. *J Palliat Med* 2010;13: 291-295.

Traitement des douleurs Tête et cou

Pas de particularités ⁽¹⁾

- **Echelle de l'OMS**
 - Adjuvants pour la composante Neuropathique
- **10 à 20 % des patients ont des douleurs réfractaires)**
 - Un 4^{ème} Niveau décrit par R.Miguel
 - Place des techniques interventionnelles ⁽³⁾



1. Trotter PB, Norton LA, Loo AS, et al. Pharmacological and other interventions for head and neck cancer pain: a systematic review. J Oral Maxillofac Res 2013;3: e
2. 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**(3): p. 247-57.
3. Miguel, R., *Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder?* Cancer Control, 2000. **7**(2): p. 149-56.

TECHNIQUES INTERVENTIONNELLES POUR LES DOULEURS CANCÉREUSES TÊTE ET COU

Les Choix



Techniques Interventionnelles

- **Blocs Nerveux périphériques et Neurolyse**

- Pour Vissers : Place limitées dans les douleurs cancéreuses(1)
 - Efficaces sur les lésions bien circonscrites
 - Les neurolyses sont efficaces seulement 3 à 6 mois
 - Peu utiles à un stade avancé de la maladie

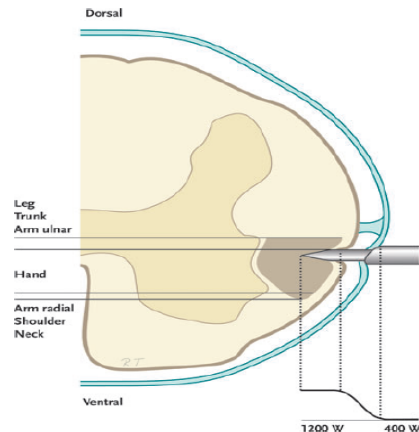
- **Chirurgie**

- **Stabilisation du Rachis**
- **Techniques Ablatives**
 - DREZotomy
 - Cordotomie spino thalamique
 - chirurgicale
 - Percutanée par radio Fréquence

- **Radiologie Interventionnelle**

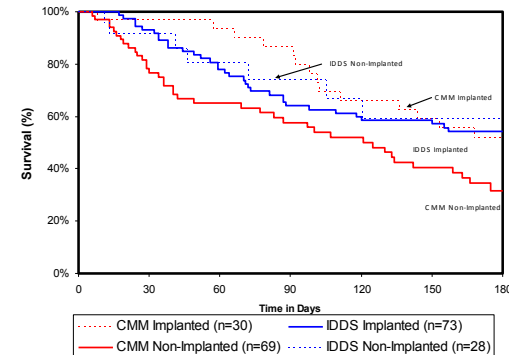
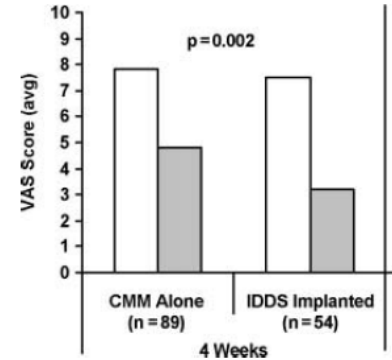
- Vertébroplastie t radiofréquence
- Se développent rapidement

- **Intrathécal**



Pourquoi l'Intrathécal ?

- **Efficacité prouvée dans la douleur cancéreuse**
 - 1 mais seulement 1 essai randomisé multicentrique par Smith ⁽¹⁾
 - Augmente probablement l'espérance de vie ^{(1) (2)}
- **Efficacité à long terme**
 - Possibilité de modifier les doses en fonction de l'évolution
- **Technique non ablative**
 - Mieux acceptée par les patients



The goals of intrathecal therapy are to preserve patient quality of life, function, and independence, regardless of prognosis. ⁽³⁾

(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

(4) L.J. Stearns, Pancreatic cancer survivorship: Intrathecal drug delivery system for pain management Journal of clinical oncology, vol24, 18s, 14100, 2006

(5) Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. J Support Oncol 2005;3: 399-408.

I.T. pour les cancers tête et cou

Problèmes ?

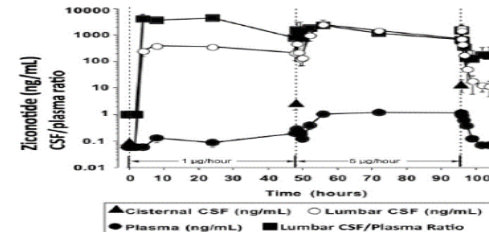
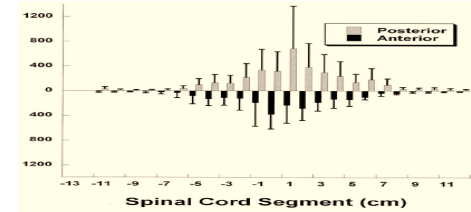
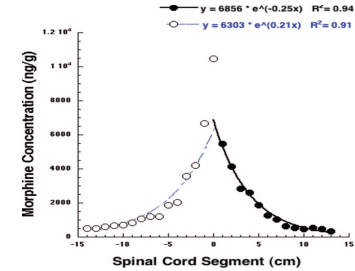
- **Quel est le niveau optimal du cathéter?**
 - Intraventriculaire
 - IT Cervical
 - intra cisternal
- **Quelles drogues utiliser?**
 - Opioïdes , Anesthésiques locaux , Ziconotide ?
 - Associations ?
 - Management de ces associations
- **Quel débit ?**



Diffusion limitée des Drogues IT



- Le flux du LCR est uniquement passif
- Morphine : (1)
 - 5 cochons / 14 jours dosage des concentrations medullaires
 - Distribution limitée autour de l'extrémité du cathéter: 10 cm
- Bupivacaine (2)
 - Fonction de la vitesse d'injection
 - Faible 20µl/mn : diffusion postérieure
 - Elevée 1000µl/mn : Antérieure et postérieure
 - Diffusion : 5 à 10 cm
 - Diffusion plus caudale en position verticale qu'en horizontale
- Ziconotide (3)
 - expérimentation Animale :5 chiens
 - Bolus par Injection lombaire
 - Concentration < 1% en cisternal

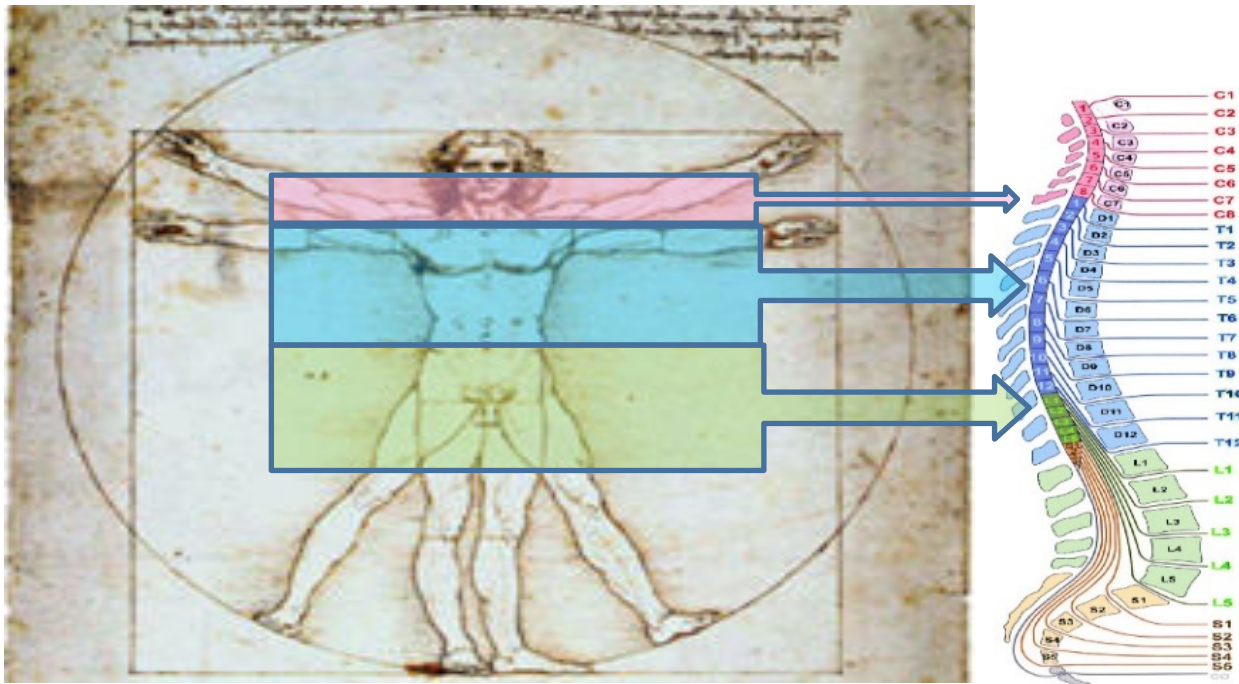


(1) Morphine Distribution in the Spinal Cord After Chronic Infusion in Pigs SH. Flack, C.M. Anderson, C Bernards :Anesthesia-Analgesia , 2011,112, 2, 460-464

(2) Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacaine during Slow Intrathecal Infusion in Pigs Christopher M. Bernards, M.D Anesthesiology : 105(1) : 169-178 July 2006

(3) Yaksh, T. L., et al. (2012). "Pharmacokinetic analysis of ziconotide (SNX-111), an intrathecal N-type calcium channel blocking analgesic, delivered by bolus and infusion in the dog." [Neuromodulation](#)

Consequences sur la position du Cathéter



Pour les douleurs cervicales et céphaliques l'extrémité du cathéter doit être au minimum en position cervicale

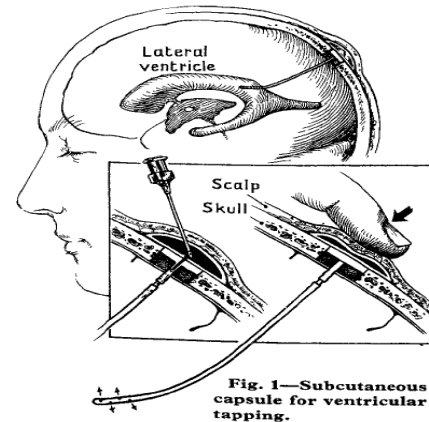


QUELLE APPROCHE CLINIQUE POUR LES INJECTIONS CIBLÉES DANS LES DOULEURS CERVICALES ET CEPHALIQUES ?

Intraventriculaire

Cisternale

Intrathecale



Infusion Intraventriculaire

- Description par Omayya (1963) ⁽¹⁾
- Expérience animale en 1976 ⁽²⁾
- Peu de publications
 - 1^{ère} humaine en 1982 par leavens
 - Quelques séries de case reports
 - 13 publications, 337 participants⁽⁴⁾
 - seulement opioïdes
 - Excellente analgesie 73 %
 - La plus part par injection journalière sur Omayya
 - Au cours des années 80 et 90
 - Pas d'essais comparatifs

Table 3. ICV therapy: no. patients reporting excellent/good/unsatisfactory analgesia

FIRST AUTHOR	PATIENTS	EXCELLENT	GOOD	UNSATISFACTORY
Blond 85	17	12	3	2
Blond 87	79	60	16	3
Houdek 90	5	5	0	0
Lenzi 85	38	24	12	2
Lobato 83	17	12	5	0
Lobato 85	44	36	7	1
Nurchi 84	5	5	0	0
Karavelis 96	90	61	13	12
TOTAL	295	215	56	20

1 – Ommaya, A. K. (1963). "Subcutaneous reservoir and pump for sterile access to ventricular cerebrospinal fluid." Lancet 2(7315): 983-984.

2 - Leybin L, Pinsky C, LaBella FS, et al. Intraventricular Met5-enkephalin causes unexpected lowering of pain threshold and narcotic withdrawal signs in rats. Nature 1976;264: 458-459.

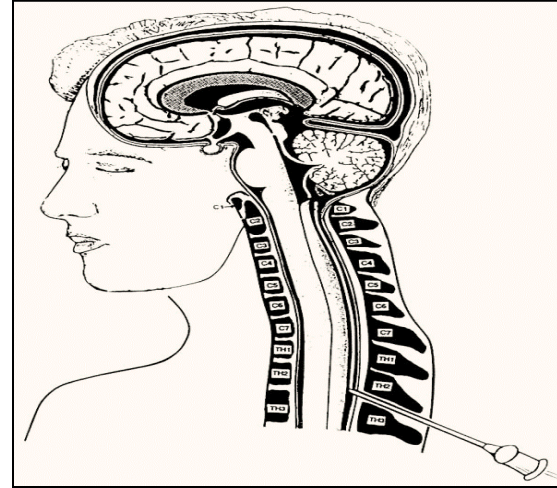
3 - Leavens ME, Hill CS, Jr., Cech DA, et al. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. Journal of neurosurgery 1982;56: 241-245.

4 - Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer (Review) 2009 The Cochrane Collaboration..



Infusion Cisternale

- Une seule publication ⁽¹⁾
 - 13 patients
 - Ponction thoracique
 - bupivacaine seule
 - 5mg/ml
 - débit: 0.2ml/h
 - 20 à 118 mg (mediane : 37 mg/d)
 - Score moyen de douleur diminue de 7 à 2
 - AEs : hypotension, céphalées



1 - Continuous Intracisternal and High Cervical Intrathecal Bupivacaine Analgesia in Refractory Head and Neck Pain.
Appelgren, Lennart; Janson, Magnus; Nitescu, Petre; Curelaru, Ioan; Anesthesiology. 84(2):256-272, February 1996.



I.T Cervical

- Une seule étude par Baker (1)
 - case report
 - 6 patients
- Cathéter tunnélisé externalisé
- Extrémité du Cathéter : C5 - C7
- Drogues
 - Morphine - bupivacaine
- Beaucoup d'AEs
 - Déficit musculaire Mb Sup
 - Dépression Respiratoire
 - hypotension

Table 1 Efficacy and outcomes of cervical intrathecal infusions

Case	Effect on pain	Effect on systemic analgesia	Complication	Duration of infusion (days)	Outcome
1	Pain score reduced from 10/10 to 2/10 initially. Pain worse when infusion stopped	Opioid, and two adjuvants reduced	Leg weakness, urine retention (also new cord compression)	59	Discharged home for a month, died in hospice
2	Pain better	One adjuvant stopped, opioid and one adjuvant reduced	Hypotension (tolerated, resolved with decreased clonidine)	87	Discharged and died at home two weeks later
3	Pain score reduced from 10/10 to 3/10. Able to lie flat again,	Two adjuvants stopped, opioid reduced	Dislodged	62	Discharged home, readmitted for line reinsertion
3 (second insertion)	Pain much worse when line dislodged – patient requested re-insertion		None	71	Discharged home for six weeks, died in hospice
4	Became pain free	Opioid and three adjuvants stopped, three reduced	Respiratory depression (resolved with naloxone and discontinuing opioid)	37	Died in hospice
5	Pain controlled. Worse when infusion decreased	Adjuvants reduced	Arm weakness/numbness (patient preferred this to pain occurring when infusion decreased)	13	Died in hospice
6	Pain well controlled	Opioids reduced	None	70	Died in hospice

(1) Baker, L., et al. (2007). "Cervical intrathecal analgesia for head and neck/upper limb cancer pain: six case reports." *Palliat Med* 21(6): 543-545.



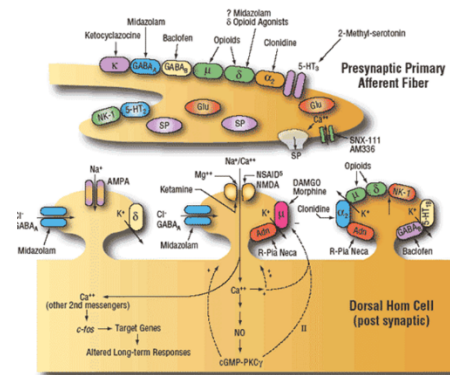
CARACTÉRISTIQUES DE NOTRE PRISE EN CHARGE

ASSOCIATION de drogues
ZICONOTIDE en première ligne
Process de fabrication des mélanges
CLINICAL FEATURES



- **La plupart des patients sont traitées par des associations**

- Cibles multiples dans la corne postérieure de la moelle
- Plusieurs associations ont montré leur synergie
 - Morphine – Bupivacaine ⁽¹⁾
 - Morphine – Ziconotide ⁽²⁾
- Le plus souvent douleur Mixte
- Nécessité d'un contrôle rapide de la douleur
- Manque de drogues en France
 - Hydromorphone et Bupivacaine concentrée
- Recommandées en 2nd ligne dans les consensus ⁽³⁾



```

graph TD
    A[1st Line] --> B[2nd Line]
    B --> C[3rd Line]
    C --> D[4th Line]
    D --> E[5th Line]
    E --> F[6th Line]
  
```

1st Line

- Morphine
- Hydromorphone
- Ziconotide

2nd Line

- Fentanyl
- Morphine/Hydromorphone + Ziconotide
- Morphine/Hydromorphone + Bupivacaine/Clonidine

3rd Line

- Clonidine
- Morphine/Hydromorphone/Fentanyl/Bupivacaine + Clonidine + Ziconotide

4th Line

- Sufentanil
- Sufentanil + Bupivacaine + Clonidine + Ziconotide

5th Line

- Ropivacaine, Buprenorphine, Midazolam, Mepredine, Ketorolac

6th Line

- Experimental Agents: Gabapentin, Oxycodone, Propofol, Neostigmine, Adenosine, XEN2174, AM3336, XEN, ZGX 160

Fig. 1. *Polyanalgesic algorithm for intrathecal therapies*
(4)

1 -van Dongen, R. T., et al. (1999). "Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients." *Clin J Pain* 15(3): 166-172.

2 - Wang, Y. X., et al. (2000). "Interactions of intrathecally administered ziconotide, a selective blocker of neuronal N-type voltage-sensitive calcium channels, with morphine on nociception in rats." *Pain* 84(2-3): 271-281

2 - Stearns, L., et al. (2005). "Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices." *J Support Oncol* 3(6): 399-408.

Ziconotide en Première ligne



• Pourquoi ?

- Association Morphine – Ziconotide est synergique⁽¹⁾
- Taux plus faible d'effets indésirables (AEs) en association⁽²⁾
- Titration lente
 - Introduction à un niveau bas et augmentation lente
- Débuter en 1ère ligne pour être utile en 2nd ligne ⁽³⁾

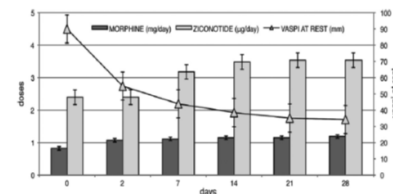
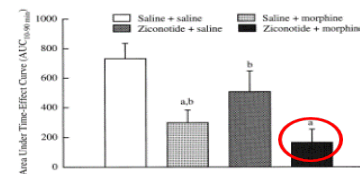
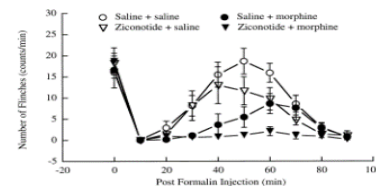


Fig. 1. Mean visual analogue scale of pain intensity (VASPI) score and mean doses of morphine (mg/kg, filled bars) and ziconotide (µg/kg, open bars) among patients at baseline, after 2 days, and weekly during treatment.

1- Wang YX, Gao D, Pettus M, et al. Interactions of intrathecally administered ziconotide, a selective blocker of neuronal N-type voltage-sensitive calcium channels, with morphine on nociception in rats. Pain 2000;84: 271-281.

2 - Alicino, I., et al., Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: a rapidly acting and effective choice. Pain, 2012. 153(1): p. 245-9.

3 -Dupoirson, D., et al., Ziconotide adverse events in patients with cancer pain: a multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. Pain Physician, 2012. 15(5): p. 395-403

Problèmes avec les Associations

Intrathecal Therapy: What Has Changed With the Introduction of Ziconotide

Hans G. Kress, MD, PhD*; Karen H. Simpson, MBChB, FRCA†; Paolo Marchettini, MD‡; Ann Ver Donck, MD§; Giustino Varrassi, MD, PhD¶

Drug mixtures. Patients who do not get appropriate pain relief after the administration of the drugs discussed above (either due to drug side effects or lack of efficacy) may require alternative intrathecal therapy, including the use of drug combinations.

*It should be emphasized that despite substantial clinical experience, **the compounding of two or more drugs is associated with increased treatment complexity as well as potentially higher risks.** From the clinical standpoint, the contribution of each drug to the therapeutic effect may be difficult to judge; hence, treatment adjustments are often complicated. When drugs are combined, it is not known whether their effects are subtractive, additive, or synergistic.*

***Technically, in the absence of appropriate pharmacy or compounding services, the preparation of a drug mixture to administer the desired daily dose of each drug involves a cumbersome calculation or the use of a dedicated computer set-up.** With the older programmable pumps, the simultaneous delivery of more than one drug often requires a strategy that must fool the device's software. Incoherent data (concentration of one drug and daily dose from another) can lead to either overdose or withdrawal with serious consequences.*

- Les calculs sont complexes
- Plus de risques d'erreurs dans les préparations



2012 Le conflit ! alerte Medtronic

Increased Risk of Motor Stall and Loss of or Change in Therapy with Unapproved Drug Formulations



Pain Physician 2013; 16:415-417 • ISSN 1533-3159

Position Statement

Physician Response to Medtronic's Position on the Use of Off-label Medications in the SynchroMed Pump

- **L'alerte**
 - Augmentation d'arrêt de pompes avec certaines associations
- **Causes**
 - Concentrations élevées de drogues lipophiles
 - fentanyl – bupivacaïne
 - $Ph \leq 3$
- **Recommandations**
 - Pas d'association ni de drogues non autorisées
- **Le problème est peu important**
 - Après 5 ans, 97.6% des pompes avec des contenus autorisés et 95.5% des pompes avec des drogues non approuvées sont fonctionnelles
- **Recommandations pour les mélanges**
 - $Ph > 3$
 - Pharmacie spécialisées
 - Pureté des mélanges

1.. Increased Risk of Motor Stall and Loss of or Change in Therapy with Unapproved Drug Formulations. .

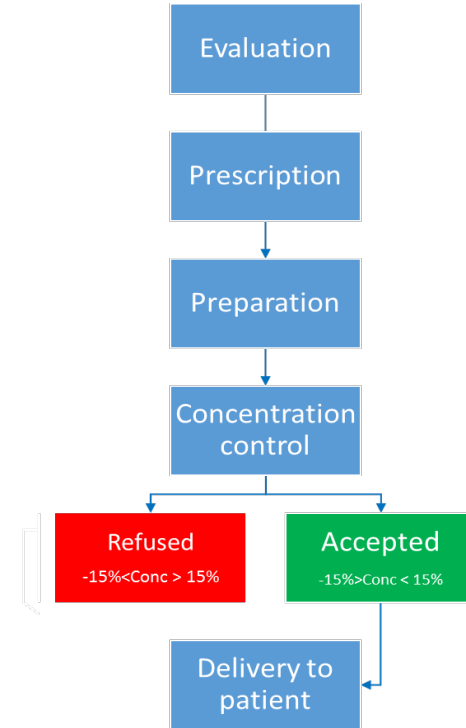
http://professionalmedtronic.com/wcm/groups/mdtcom_se/@mdt/@neuro/documents/documents/risk-motor-stallpdf 2012.

2. Physician response to medtronic's position on the use of off-label medications in the synchroMed pump. Neuromodulation Rezai A, Kloth D, Hansen H, et al. : journal of the International Neuromodulation Society 2013;16: 398-400.



process pharmaceutique

- Prescription assisté par ordinateur
- préparation par la pharmacie hospitalière
- Dosage prospectif de chaque mélange
 - Exclusion si différence $> 15\%$
- Remplissage en condition stérile



Calcul des Doses

Anathec

✓ Le débit et les doses journalières de la nouvelle charge ont changés.

MARTIN JEAN

123456789
67 ans
MALE
Carcinome Primatif Inconnu

Historique
1 Implantations
3 Evaluations
0 Charges

Commentaires
Patient test

Ajouter +

19-11-2014

Dupoiron Denis

Fonctionnement de la pompe

Débit base :
1.77 ml/j

Débit base /h :
0.07 ml/h

Volume bolus :
0 ml

Nombre bolus /j :
0 /j

Débit max /j :
1.77 ml/j

Volume préparation :
50 ml

Période réfractaire :
0 min

Résultats

Volume total :
49.83 ml

Remplissage de la seringue

99%

0 100

Produits	Dose /j	Dose max /j	Concentration	Doses Pompe	Volume Produit
Morphine 20mg/ml	2.88 mg/j	2.88 mg/j	1.63 mg/ml	81.36 mg	4.07 ml
Ropivacaine 7.5mg/ml	11.88 mg/j	11.88 mg/j	6.71 mg/ml	335.59 mg	44.75 ml
Ziconotide 100µg/ml	3.6 µg/j	3.60 µg/j	2.03 µg/ml	101.69 µg	1.02 ml

Ajouter produit +

Volume pompe :
0 ml

Durée :
0.00 jours

Durée min :
0.00 jours

- Logiciel : Anathec – Bprep
- Lien avec la fabrication et le dosage
- Calcul le meilleur débit
- Disponible en ligne



Préparation par la pharmacie

- **Préparation sous hotte à Flux laminaire**
 - Stérilité des préparation
- **Dosage prospectif de chaque composant**
 - Ultra High liquid Chromatography (UPLC)
 - Contrôle qualité, Précision et mesure du Ph
 - Temps et prix : 10' par contrôle et 50 € / mélange
 - Contrôle de stabilité
- **Paquetage steile ⁽¹⁾**

1 - Dupoiron, D., et al. (2014). "In vitro stability of low-concentration ziconotide alone or in admixtures in intrathecal pumps." Neuromodulation **17**(5): 472-482; discussion 482.

In Vitro Stability of Low-Concentration Ziconotide Alone or in Admixtures in Intrathecal Pumps

Denis Dupoiron, MD^{*}; Hélène Richard, MD^{*}; Vincent Chabert-Desnot[†];
Catherine Devys, Pharm D[‡]; Pierre Leynia, Pharm D[‡];
Michèle Boisdron-Celle, Pharm D, PhD[†]



Avantages de ce Process

- **Assurance Qualité**
 - Pas de surdosage observé
 - Pas d'AEs Ziconotide observés depuis les dosages prospectifs
- **Production pour d'autres hopitaux**
 - Autorisation ARS 2015
- **Conformité avec les recommandations**
- **Vital pour le développement de L'IT.**
 - Cervical et cephalique



Implantation pour Tête et Cou

- **Implantation intraventriculaire**
 - Par neurochirurgien sous neuronavigation
 - Site en position thoracique
- **Implantation Cervicale**
 - Implantation chirurgicale de 2010 à 2013
 - Mini invasive laminectomie (T4)
 - neurochirurgien
 - Per cutanée par Ponction lombaire depuis 2013

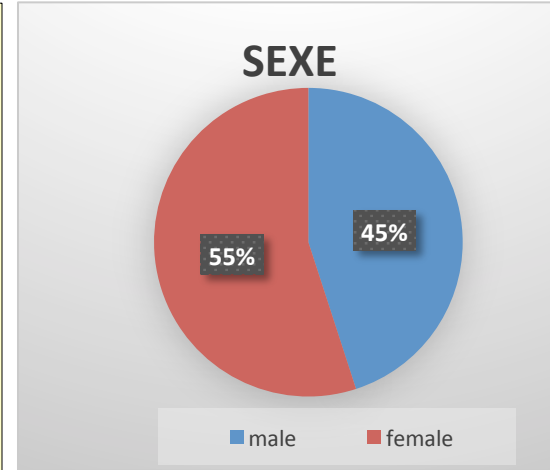
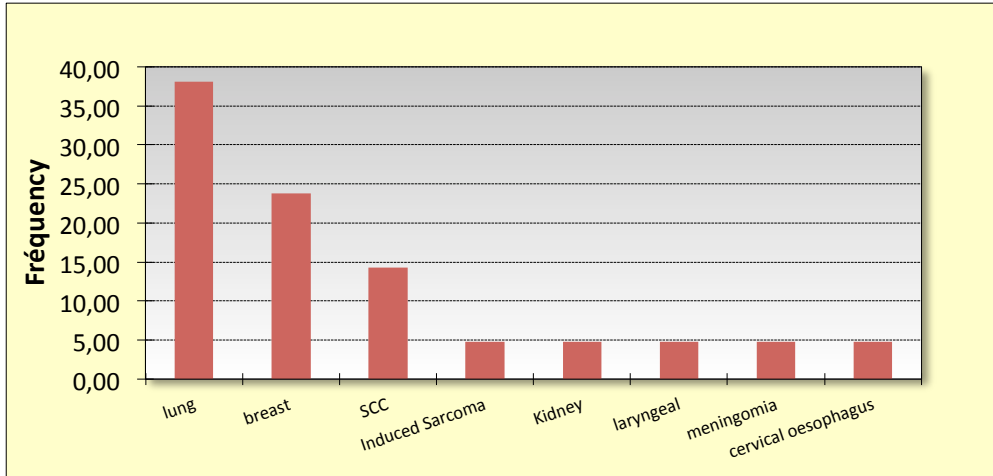


RÉSULTATS DE LA THÉRAPIE CIBLÉE POUR LES DOULEURS CÉPHALIQUES ET CERVICALES

Résultats Globaux



Douleurs Tête et cou population



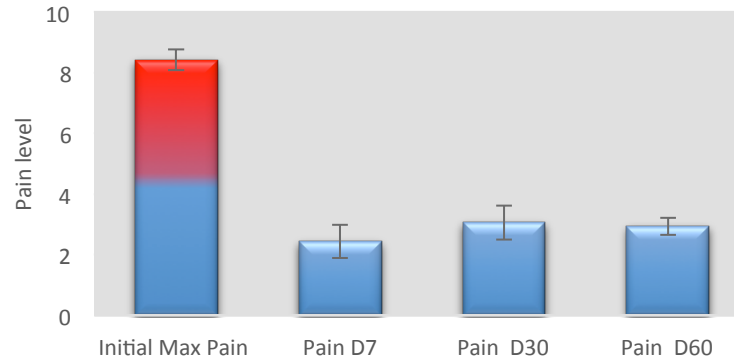
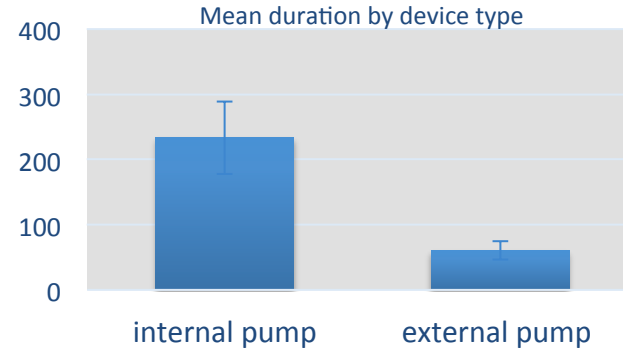
- **Population**
 - 21 patients
 - M/F = 45/55
 - 5.6 % des patients traités par I.T.
- **Tumeur primitive**
 - 28.6 % avaient une tumeur primitive tête et Cou
 - 30 % des patients avaient une évolution d'un cancer bronchique (Pancoast Tobias)



Douleurs Tête et cou

Resultats globaux

- **Survie moyenne**
 - Pompe interne: 233 +/- 124 J
 - Pompe externe: 60 +/- 24 J
- **Contrôle de la douleur**
 - Diminution moyenne :J30 = 64,2 %
- **Complications**
 - 1 Infection
 - 1 mobilisation de cathéter
 - 1 Hématome



Intraventriculaire

- 3 patients
 - Douleur réfractaire
 - Informés de l'utilisation hors recommandation
 - Conversion Ratio :1/1000 entre EMO et Intraventriculaire

Year	sexe	Age	primary tumor	Opioids level	pain	max morphine	Max ropivacaine	Max ziconotide	First oral morphine Equivalent/intraventricular
2011	M	65	Mouth	1200	mixed	4	2	0,96	0,001 %
2013	F	53	Breast	3600	mixed	8,64	4,3	1,92	0,0013%
2015	F	61	Meningioma	180	mixed	0,2	0	0,4	0,0013%



CASE REPORTS

Intraventricular
Cervical
Cisternal



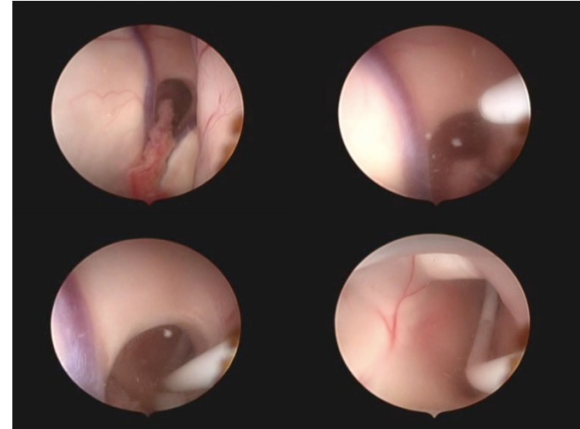
Intraventriculaire cas 1

- Femme de 58 ans
- **2010** : Cancer du sein invasif
 - 6 lignes de Chimiothérapie
- **Feb 2013** : evolution cutanée extensive
 - Douleur : 8 à 10 / 10
 - 4-6 accès paroxystiques / J
 - Soins problématiques
 - Confinée au lit
- **traitement**
 - 600mg methadone / j
 - Intranasal Fentanyl : 800µg x 6/j
 - Pregabaline : 400mg/ j
- IT contre indiqué par l'extension cutanée
- Espérance de vie < 3 mois



Intraventriculaire

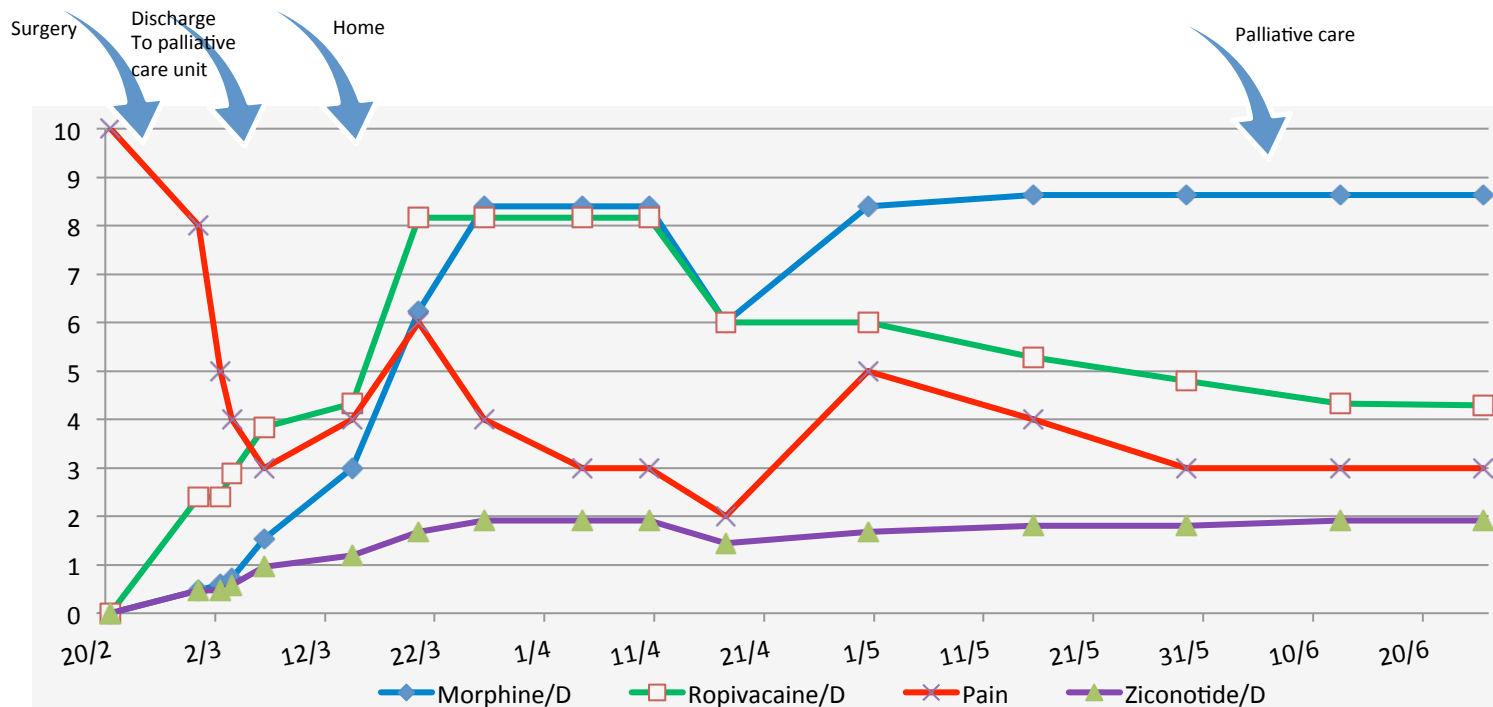
- **J0 : catheter intraventriculaire**
 - Neuronavigation et Ventriculoscopie
 - Catheter tunélisé sur le bras gauche
- **J+ 1 Transfert à L'USC**
 - Début de la thérapie Intraventriculaire
 - débit: 0.2ml/h
 - Sevrage des opioïdes
- **J+ 4 retour en soins palliatif**
 - douleur: 3
 - Se lève
- **J+ 28 : retour à domicile**
- **Suivi 190 jours**



DRUG	INITIAL DOSAGE
Morphine	0.48mg/d
Ropivacaine	2.4mg/d
Ziconotide	0.48 mg/d

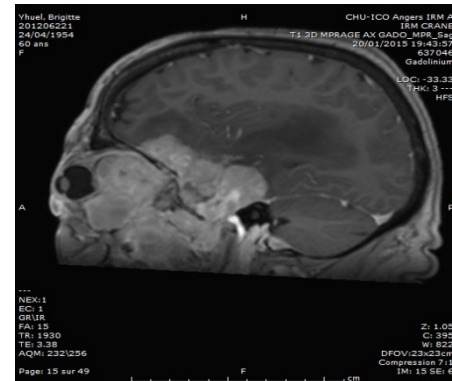
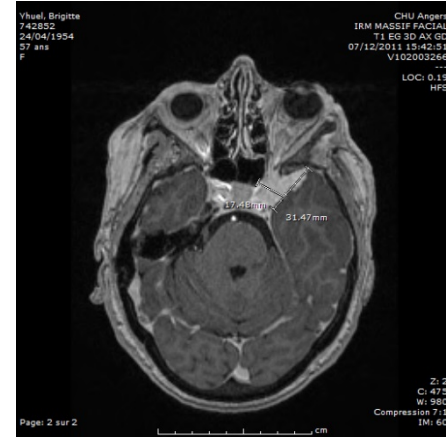


Evolution douleur et traitement



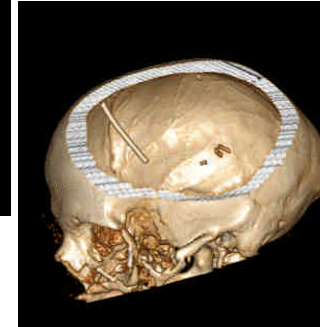
Intraventriculaire cas 2

- Femme de 60 ans
- **2008** : méningiome du sinus caverneux anaplasique grade III
 - Initialement radio chirurgie (gamma Knife)
- **2012** : chirurgie complète et radiothérapie
- **2014** récurrence pas de traitement actif
 - Exophtalmie
 - Douleur mixte: céphalées
- **2015** : douleur réfractaire(10/10)
 - traitement
 - Hydromorphone 32mg /j et sub lingual fentanyl : 800µg /j
 - Pregabaline : 400mg/j
 - Prednisolone : 32mg /j
 - Effets indésirables : somnolence – constipation



Intraventriculaire cas 2

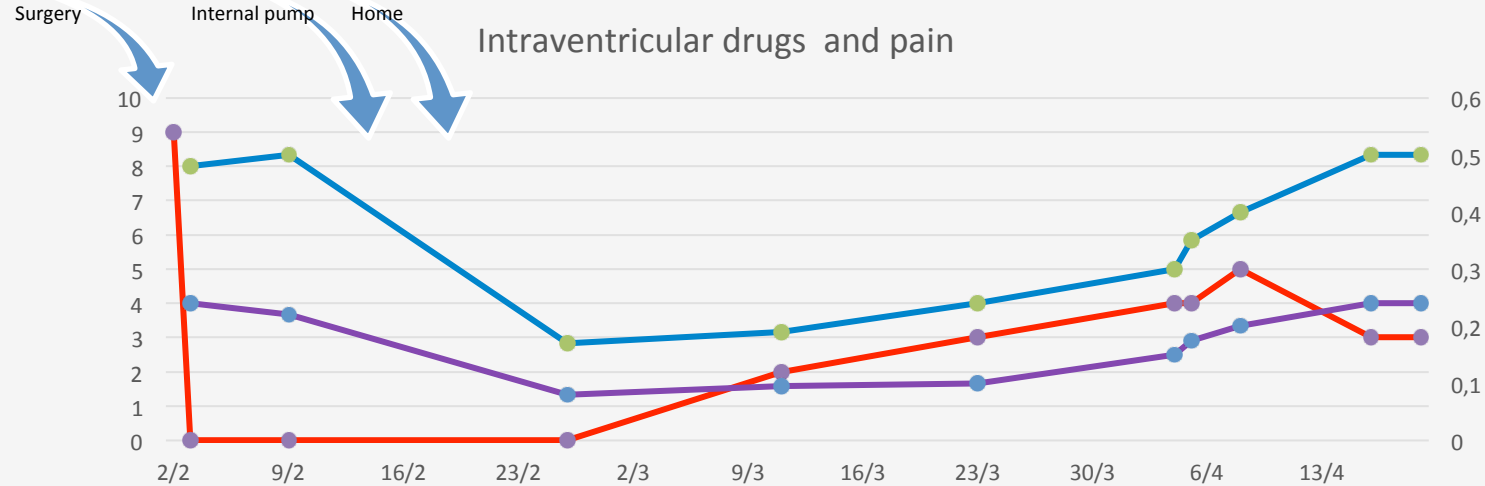
- **D 0** : cathéter Interventriculaire
 - sous Neuronavigation
 - Site en position thoracique ant.
- **D+ 2** : Transfert USC
 - Initiation du traitement
 - débit: 0.2ml/h
 - Sevrage opioïdes
- **D+ 4** : surdosage
 - Douleur : 0/10
 - somnolence
 - Difficultés d'élocution
- **D+ 8** : Pompe Interne
- **D + 16** : Sortie au domicile
 - Pas de douleur



DRUG	INITIAL DOSAGE
Morphine	0.24mg/d
Ziconotide	0.48 µg/d



Follow up case 2

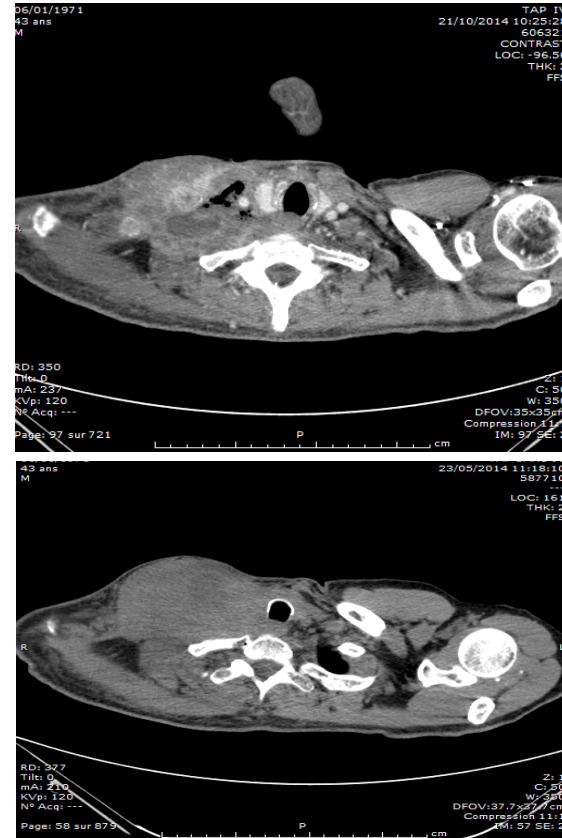


	2/2	3/2	9/2	26/2	11/3	23/3	4/4	5/4	8/4	16/4	19-avr.
Pain	9	0	0	0	2	3	4	4	5	3	3
Morphine /d		0,24	0,22	0,08	0,095	0,1	0,15	0,175	0,2	0,24	0,24
Ziconotide/d		0,48	0,50	0,17	0,19	0,24	0,30	0,35	0,40	0,5	0,50



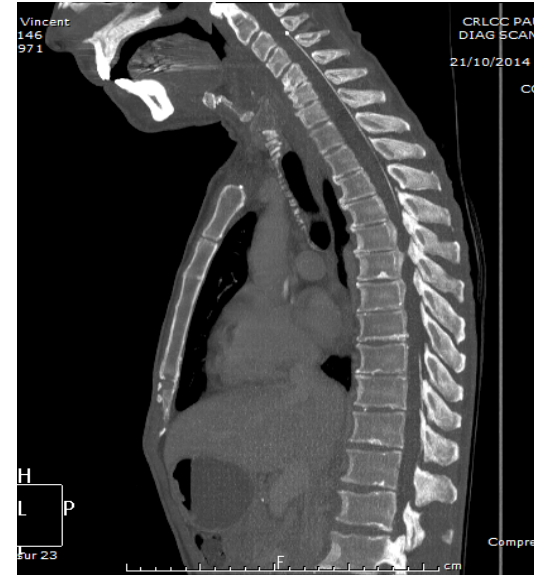
cathéter cervical

- Homme : 45 ans
- **2011** : epidermoide pharynx
 - Chirurgie et curage ganglionnaire
 - Rdadiothérapie et chimiothérapie
- **2013**: récidive ganglionnaire cervicale
 - Chimio
 - Douleur nociceptive cervicale et occipitale (C2)
 - Douleur neuropathique Mb sup Dt
- **2014** : evolution locale
 - Soins palliatifs mais douleur réfractaire
- **Traitement**
 - Oxycodone 300 mg /j
 - Fentanyl sub lingual pour Accès paroxystiques : 200µg x 8 /j
 - Pregabaline : 500mg/j and Amitryptiline : 75mg/j
- **Staff** : Traitement IV
 - Espérance de vie < 1 mois
- **Un mois après** : le patient est toujours vivant...



cathéter cervical

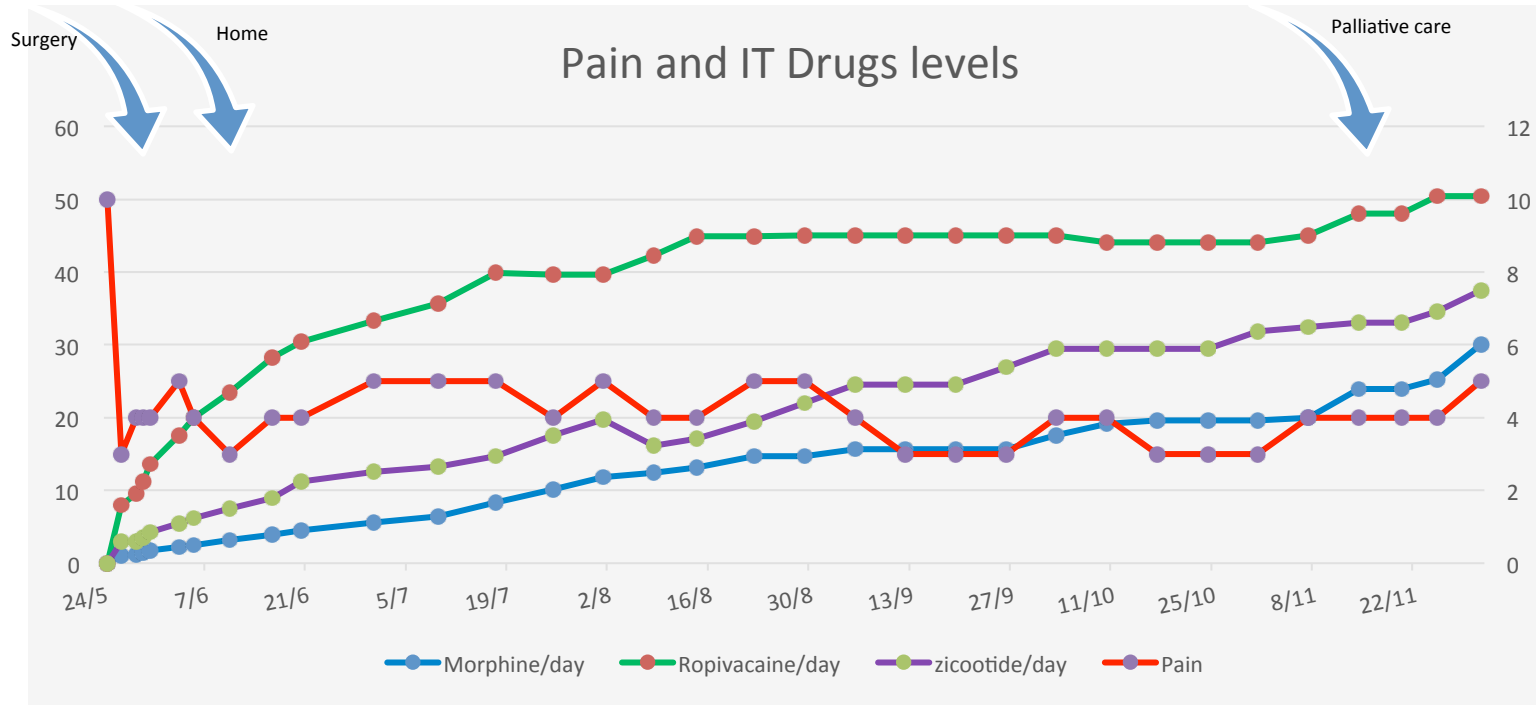
- **J 0 : Implantation**
 - Ponction L3- L4
 - Extrémité du Catheter C3
 - En arrière de la moelle
 - Pompe interne
- **initiation du traitement**
 - Sevrage complet des opioïdes
 - Syndrome de sevrage modéré à J2
- **D+ 7 : Sortie au domicile**
 - Doublement des doses
 - Douleur max : 3/10
- **D + 30 : chimiothérapie !**
- **Survie : 195 jours**
 - Hospitalisé la dernière semaine



DRUG	INITIAL DOSAGE	D7
Morphine	1mg/d	2.25mg/d
Ropivacaine	2.4mg/d	20mg/d
Ziconotide	0.48 µg/d	1.25µg/d



Treatment evolution After Cervical IT (2)



Max Ziconotide dosage : 7.5 μg /day



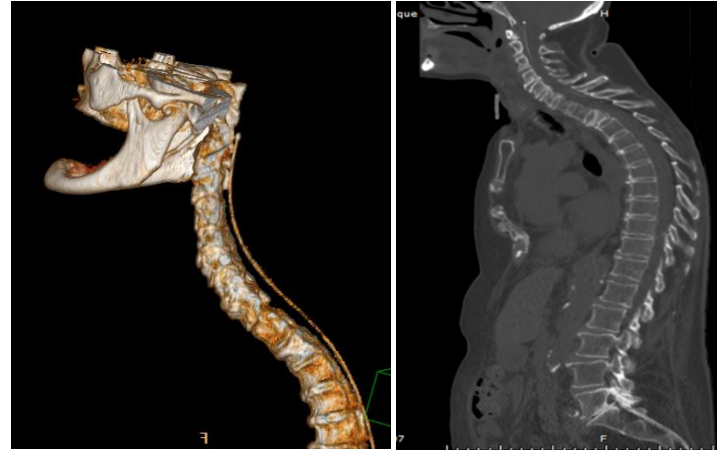
catheter en position cisternale

- Femme 68 ans
- **2000 : Cancer du larynx**
 - Radiothérapie
- **2011 : récurrence laryngée**
 - Laryngectomie et chimio
- **2015 : récurrence locale**
 - Soins palliatifs
 - Douleur réfractaire:10/10
 - Souleur Neuropathique du V III
 - Névralgie d'Arnold: C2
 - Douleur nociceptive cervicale e
 - Somnolence +++
- **Treatment**
 - Morphine : 400mg/j
 - Pregabaline : 500mg/j



cisternal catheter

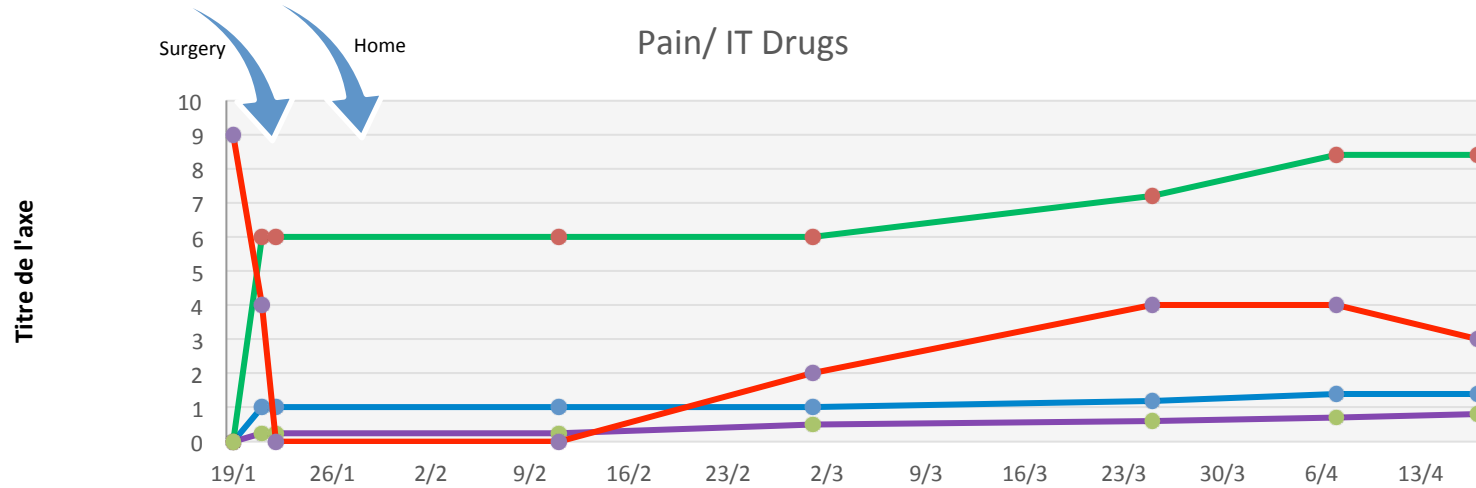
- **D 0 : implantation**
 - Ponction L2 – L3
 - Pompe interne
 - Transfert à l'USC
 - Début infusioninfusion
 - débit: 1ml/j
 - Sevrage complet
- **D+ 1 : evaluation douleur = 0**
- **D +7 : sortie à domicile**
 - evaluation : 0
- **D + 90 : toujours à la maison**



DRUG	INITIAL DOSAGE	D7
Morphine	1mg/d	1mg/d
Ropivacaine	6 mg/d	6mg/d
Ziconotide	0.25 µg/d	0,25 µg/d



Evolution and I.T. Treatment



	19/1	21/1	22/1	11/2	1/3	25/3	7/4	17/4
Morphine /d	0	1	1	1	1	1,2	1,4	1,4
ropivacaine/d	0	6,00	6,00	6,00	6,00	7,20	8,40	8,40
Ziconotide/d	0	0,25	0,25	0,25	0,50	0,60	0,70	0,80
Pain	9	4	0	0	2	4	4	3



Implantation du cathéter

- **Intraventriculaire**
 - Seulement pour les douleurs faciales (trigeminal), ou étendues
- **Cisternal**
 - Actif sur les douleurs faciales
 - Plus faciles à implanter
 - Haut risque de dépression respiratoire
 - Peu d'expérience
- **Position cervicale**
 - Implantation par PL plus facile
 - Moins invasive
 - Contrôle du cathéter



Conclusion

- Efficacité de ces techniques pour contrôler les douleurs tête et cou
- La meilleure voie d'implantation est la moins invasive
- La Pharmacie a un rôle essentiel
- Manque d'essais cliniques

