



HAL
open science

Place de l'antalgie intrathécale dans la démarche palliative chez les patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires

Raphaël Renambatz-Ichambe

► To cite this version:

Raphaël Renambatz-Ichambe. Place de l'antalgie intrathécale dans la démarche palliative chez les patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03046230

HAL Id: dumas-03046230

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03046230>

Submitted on 8 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Raphaël RENAMBATZ-ICHAMBE

Le 21 septembre 2020

TITRE

PLACE DE L'ANTALGIE INTRATHECALE DANS LA DEMARCHE PALLIATIVE
CHEZ LES PATIENTS AVEC DES DOULEURS CANCEREUSES REFRACTAIRES

Directeur de thèse : Docteur Bruno RICHARD

JURY

Président : Professeur Philippe CUVILLON

Assesseurs (y compris directeur de thèse) : Professeur Eric ASSENAT

Docteur Jacques POUYMAYOU

Docteur Bruno RICHARD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORiot Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÉ Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal

Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence

Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin

Oto-rhino-laryngologie

LE QUINTREC DONNETTE Moglie

Néphrologie

LETOUZEY Vincent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LONJON Nicolas

Neurochirurgie

LOPEZ CASTROMAN Jorge

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

LUKAS Cédric

Rhumatologie

MAURY Philippe

Chirurgie orthopédique et traumatologique

MILLET Ingrid

Radiologie et imagerie médicale

MORANNE Olivier

Néphrologie

MURA Thibault

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NAGOT Nicolas

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

PANARO Fabrizio

Chirurgie viscérale et digestive

PARIS Françoise

Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc

Cardiologie

PELLESTOR Franck

Histologie, embryologie et cytogénétique

PEREZ MARTIN Antonia

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

POUDEROUX Philippe

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

RIGAU Valérie

Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François

Pédiatrie

ROGER Pascal

Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François

Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François

Cardiologie

SEBBANE Mustapha

Médecine d'urgence

SIRVENT Nicolas

Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme

Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe CUVILLON,
Vous me faites l'honneur de présider cette thèse
Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma reconnaissance et ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Bruno RICHARD,
Tu m'as aidé dans l'élaboration de ce projet et tu as étroitement suivi la réalisation de ce travail.
Je te remercie pour ta disponibilité, tes précieux conseils et tes encouragements.
Trouve ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jacques POUYMAYOU,
Vous m'avez également aidé dans l'élaboration de ce projet sur Toulouse.
Je vous remercie pour votre disponibilité, votre bonne volonté et votre implication.
Trouvez ici l'expression de mon estime et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Eric ASSENAT,
Vous avez accepté d'être membre de mon jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Olivier BREDEAUX
Pour m'avoir donné goût à la prise en charge des douleurs du cancer et aux soins oncologiques de support.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A la statisticienne, Madame Marta JARLIER
Pour ta participation à cette thèse, ta disponibilité et ta gentillesse.

A mes parents,
Pour m'avoir soutenu et épaulé pendant toutes mes années d'études et pour avoir constamment cru en moi.
A ma mère, pour m'avoir poussé à faire des études de médecine et pour ta présence continue.

A mon père, pour ton soutien constant à tout niveau.

A ma grande sœur, Laurence.

Pour ton soutien et ta présence.

Pour ton écoute attentive.

A mon grand frère, Jean-Pierre.

Pour ton soutien et ta présence.

Pour ces nombreux voyages en temps de vacances.

A toute ma grande famille.

A la famille RENAMBATZ-ICHAMBE, la famille SARIA, la famille SAINT-ALME, la famille MOUTOU, la famille LACROIX.

A mon grand frère de cœur, François.

Pour ta présence, ton soutien et ton réconfort pendant mes années bordelaises.

A mes amis réunionnais du collège et du lycée.

A Cyril, Florent, Sylvain, Alexandre, Amboara, Adrien, Eva, Emilie, Anna, Christophe, Kevin, Max.

Pour votre présence pendant toutes ces années.

A mes amis et collègues réunionnais de la faculté de médecine à l'île de la Réunion puis à Bordeaux.

A Kevin, Romain, Romain, Cédric, Geoffrey, Garid, André.

A Chloé, Emmanuelle, Gaëlle, Julie, Hélène.

A Adam, Armand, Bruno, Dimitri.

A mon amie bordelaise, Myrtilles.

Pour ton soutien pendant ces années d'externat.

A mes amis et collègues d'internat du premier semestre de Carcassonne.

A mes anciens colocataires : Grande Chloé, Petite Chloé, Justine, Minh et Bertille

A mon ancienne Co-interne : Astrid

A Louise, Cécile, Angeline, Agathe, Marion, Hélène, Tom et les autres.
Pour tous ces bons moments passés avec vous.

A Maria et ses quality times. A notre trio magique avec Leslie.
Pour cette soirée de garde marquante et inoubliable.

A mes drôles de dames. A Marie, Fanny, Solène et Lisa.
Pour votre présence durant notre colocation et bien au-delà.

A Amine et la bande des stéphanois. A Valentin. A Yacine.

A Docteur Albaric. A Docteur Laplanche-Pactet.
Pour m'avoir fait découvrir la médecine libérale.

A ma co-interne de l'UASP : Marie-Agnes.
A toute l'équipe de l'UASP.
Pour m'avoir donné goût à la démarche palliative.

A ma co-interne du CETD : Carole.
A toute l'équipe du CETD.
Pour m'avoir donné goût à la prise en charge de la douleur.

A toutes les rencontres durant mon interCHU à l'île de la réunion.
A mes Co-internes : Damien, Pauline, Clemence, Camille, Bruno, Manon.
A Marine, Margaux, Thomas, Cédric, Romain.
A toute l'équipe de pédiatrie du CHOR.
Pour avoir rendu mon retour aux sources si spéciales.

A toutes mes collègues du master.

A toutes les rencontres durant mon année recherche à la cité Universitaire.
A Anbdou, Laurencie, Enel, Giovanni, Medhi, Khemra, Maël.
Pour avoir rendu cette année aussi riche.

A tous mes amis toulousains.

A Nathalie, Sylvain, Audeline, Cédric, Clément, Rosy. A la bande d'aveyronnais.

A Lise. Pour toutes ces journées de travail à la médiathèque Saint Cyprien et pour ton soutien si bienveillant.

Enfin, un grand merci à tous les patients qui ont participé activement à ce travail ainsi que leur entourage.

LISTES DES ABREVIATIONS :

ADL : Activities of Daily Living

AFSOS : Association francophone des soins oncologiques de support

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

CQOLC : The caregiver quality of life index-cancer scale

EMO : Equivalent morphine oral

EORTC : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

ESAS : Edmonton Symptom Assessment System

ESMO : European society for medical oncology

FACT-G : Functional assessment of cancer therapy- General

GABA : Gamma-aminobutyric acid

INM : Intervention non médicamenteuse

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IV : intra-veineux

JAMA : Journal of the american medical association

MDASI-Fr : M. Anderson Symptom inventory in french

N : Nombre d'observations

n : Nombre de patients

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

NSM : Nombre de sujets nécessaires

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL : Oro-rhyno-laryngée

QLQ-C30 : Quality of life questionnaire- core questionnaire 30

RANK : Receptor activator of nuclear factor

RANK-L : Receptor activator of nuclear factor ligand

TENS : Neurostimulation trans-cutanée

THC : Tétrahydrocannabinol

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

I. INTRODUCTION	26
A. La démarche palliative	26
1. Concept princeps « TOTAL PAIN »	26
2. Postulat des soins palliatifs.....	29
3. Définition des soins palliatifs	29
4. Développement des soins palliatifs en oncologie	31
B. Les spécificités en lien avec l'oncologie	33
1. Généralités	33
2. Patients atteints de cancer en stade avancé.....	35
3. Retentissements du Cancer.....	36
C. Douleur du cancer	39
1. Contexte	39
2. Mécanismes des douleurs du cancer.....	40
3. Classification des douleurs cancéreuses	41
4. Les composantes de l'expérience de la douleur	44
D. Traitements de la douleur du cancer	45
1. Stratégie thérapeutique.....	45
2. Traitements pharmacologiques	47
3. Intervention non médicamenteuse.....	59
4. Douleurs réfractaires.....	63
E. Traitements interventionnels	65
1. Radiothérapie antalgique.....	66
2. Blocs périphériques et sympathiques	66
3. Cordotomie`	67
4. Radiologie interventionnelle.....	67
5. Administration intrathécale	68
F. Antalgie intrathécale	69
1. Généralités	69
2. Molécules utilisées et association	70
3. Mise en pratique	74
G. Une place pour l'antalgie intrathécale dans la démarche palliative ?`	78
1. Antalgie intrathécale et recherche.....	78
2. Antalgie intrathécale et démarche palliative.....	79
3. Question de recherche	80
II. MATERIELS ET METHODES	80
A. Caractéristique de l'étude	80
B. Objectifs de l'étude	80
1. Objectif principal :.....	80
2. Objectifs secondaires :.....	81
C. Sélection et inclusion des patients	81
D. Méthodes d'intervention	82
E. Méthodes d'évaluation	83
1. Critères de jugement.....	83
2. Interview.....	84
3. Elaboration du recueil de données	84
4. Déroulement de l'étude	85
F. Méthodes d'analyse statistiques	88
III. Résultats	88
A. Caractéristiques sociodémographiques	88
B. Types de cancer et caractéristiques de la douleur	89
C. Résultats à l'inclusion (J-1)	90
D. Résultats à J15, J30, J60 et J90	94
E. Comparaison des résultats à J-1 versus J15, J30, J60 et J90	106

F.	Evolution des scores par catégories des symptômes ESAS	111
1.	Pour le symptôme douleur.....	111
2.	Pour le symptôme « troubles du Sommeil ».....	Erreur ! Signet non défini.
3.	Pour le symptôme fatigue.....	Erreur ! Signet non défini.
G.	Evolution des scores par catégories de la grille ADL	Erreur ! Signet non défini.
H.	Evolution du lieu de vie	119
I.	Evolution de l'impact sur l'entourage	119
IV.	Discussion	121
A.	Implication majeure	121
B.	Forces et faiblesses du travail	121
1.	Faible échantillon de patient.....	121
2.	Evaluation de la qualité de vie à améliorer	121
3.	Evaluation de l'impact sur l'entourage à améliorer.....	122
4.	Evaluation à prolonger jusqu'au décès	122
5.	Peu de perte de données.....	122
6.	Possibilité de réaliser des études en soins palliatifs	123
C.	Forces et faiblesses du résultat	123
1.	Gestion de la douleur.....	123
2.	Amélioration des troubles du sommeil.....	123
3.	Maintien à domicile.....	124
4.	Impact positif sur l'entourage.....	124
D.	Hypothèse	124
1.	Tendance à l'amélioration de la fatigue	124
2.	Amélioration de la survie globale ?.....	125
3.	Représentations de l'antalgie intrathécale	125
4.	Prise en charge ambulatoire.....	126
5.	Intérêt d'une implantation plus précoce	126
E.	Changements à proposer	126
1.	Changement de paradigme en cancérologie	126
2.	Changement de paradigme en soins palliatifs.....	127
V.	Conclusion	127
VI.	Référence	128
VII.	Annexe	143
A.	Lettre d'information et formulaire de consentement	143
B.	Echelle ESAS	147
C.	La grille ADL	148

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Incidence et prévalence de la morbidité par pathologie en France

Tableau 2 : Tableau équi analgésiques morphine

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des traitements en intrathécale en douleur du cancer

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des étapes de recueil de données

Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques.

Tableau 6 : Type de cancer.

Tableau 7 : Localisation des douleurs

Tableau 8: Type de douleur

Tableau 9: ESAS et ADL (variables quantitatives) à l'Inclusion (J-1)

Tableau 10 : ESAS et ADL (variables en catégories) à l'Inclusion (J-1)

Tableau 11 : ESAS et ADL (variables quantitatives) à J15

Tableau 12 : ESAS et ADL (variables en catégories) à J15

Tableau 13 : ESAS et ADL (variables quantitatives) à J30

Tableau 14 : ESAS et ADL (variables en catégories) à J30

Tableau 15 : ESAS et ADL (variables quantitatives) à J60

Tableau 16 : ESAS, ADL, RAD et Impact (variables en catégories) à J60

Tableau 17: ESAS et ADL (variables quantitatives) à J90

Tableau 18 : ESAS, ADL, RAD et Impact (variables en catégories) à J90

Tableau 19 : Comparaison de la distribution des scores ESAS et ADL à chaque évaluation versus la baseline (J-1).

Tableau 20. Douleur. Distribution des scores des patients par catégorie de la douleur (ESAS) à J15 vers J-1

Tableau 21 : Douleur. Distribution des patients par catégories de la Douleur (ESAS) à chaque visite par rapport à la visite J-1 (Baseline)

Tableau 22 : Sommeil. Distribution des scores des patients par catégorie du Sommeil (ESAS) à J15 vers J-1

Tableau 23 : Sommeil. Distribution des scores des patients par catégorie (ESAS) à chaque visite par rapport à la visite J-1(Baseline)

Tableau 24 : Fatigue. Distribution des scores patients par catégories (ESAS) à chaque visite par rapport à la visite J-1(Baseline)

Tableau 25 : ADL. Distribution des scores de patients par catégories à chaque visite par rapport à la visite J-1 (Baseline)

Liste des figures

Figure 1 : Facteurs ayant une influence sur la perception des douleurs cancéreuses d'après le modèle bio-psycho-socio-spirituel de la douleur. Au centre se trouve la généralisation du vécu douloureux («total pain»).

Figure 2 : Estimateur de Kaplan-Meier de la survie globale- intégration précoce des soins palliatifs vs groupe contrôle

Figure 3 : Modélisation des trajectoires de vie des patients en situation palliative.

Figure 4 : Schéma douleur de fond et accès douloureux paroxystique

Figure 5 : L'échelle analgésique de l'organisation mondiale de la santé pour traiter la douleur cancéreuse

Figure 6 : Nouvelle adaptation de l'échelle analgésique pour traiter la douleur cancéreuse

Figure 7 : Classification intégrant les mécanismes physiopathologiques

Figure 8: corrélation intensité de la douleur et sévérité des effets secondaires

Figure 9 : SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable

Figure 10 : Déroulement de l'étude

Figure 11 : Lieu de vie

Figure 12 : Evolution de l'impact sur l'entourage

I. INTRODUCTION

A. La démarche palliative

1. Concept princeps « TOTAL PAIN »

L'une des pionnières des soins palliatifs sous leur forme moderne est Cicely SAUNDERS avec deux grands principes (1) :

- soigner le malade dans sa totalité
- la maladie est un phénomène complexe.

Cette ancienne travailleuse sociale, infirmière et médecin créa en 1967 en Grande-Bretagne le « Saint Christopher's Hospice » afin de prendre en charge des patients en phase terminale de cancer. Elle mena de nombreux travaux de recherche sur le contrôle de la douleur terminale des patients atteints de cancers.

Le concept de « TOTAL PAIN » mis en place par Cicely SAUNDERS en 1967 se retrouve au développement de la démarche palliative (2).

L'idée principale est que si un facteur de la douleur (physique, émotionnel, social et spirituel) n'était pas pris en compte, la douleur n'était pas soulagée. Par contre, libéré des souffrances physiques, le patient termine sa vie en acteur de décisions.

Dans ce concept, la « douleur totale » en fin de vie est déclinée en 4 composantes qui interfèrent entre elles et qui doivent être considérées dans la prise en charge du patient :

- La « douleur physique » est la conséquence directement du cancer ou induite par les traitements du cancer et elle peut avoir d'importantes répercussions dans le quotidien du sujet. Elle peut également diminuer les capacités motrices du sujet, changer son apparence et par conséquent modifier l'estime que le patient a de lui-même.

- La « douleur morale » se réfère aux sentiments que peut éprouver le patient, ou son évaluation de la situation, ses peurs et angoisses face aux pertes, séparations et au trépas qui s'annonce. Ainsi, cette dimension peut augmenter la douleur physique et laisser le patient en détresse ce qui justifie l'écoute de l'équipe soignante ou des bénévoles.
- Les facteurs émotionnels et sociaux peuvent aussi exacerber la douleur, et par ailleurs la douleur physique entraîne anxiété et dépression. La communication entre malade et soignants et le fait d'aborder l'évolution de la maladie sont mis en avant afin que le patient sorte de ses peurs et de ses angoisses. La relation à l'autre se présente comme la seule façon possible de sortir de ce cercle vicieux.
- La « douleur sociale » peut apparaître à la suite de difficultés administratives, professionnelles ou d'un isolement relationnel (amis, famille)
- La « douleur spirituelle » intervient quand le patient affronte les sentiments possibles d'absurdité, de culpabilité, de sens. C'est la détresse de l'homme croyant et pensant. C'est la question existentielle du sens de la vie, de l'expérience de la maladie et de la souffrance.

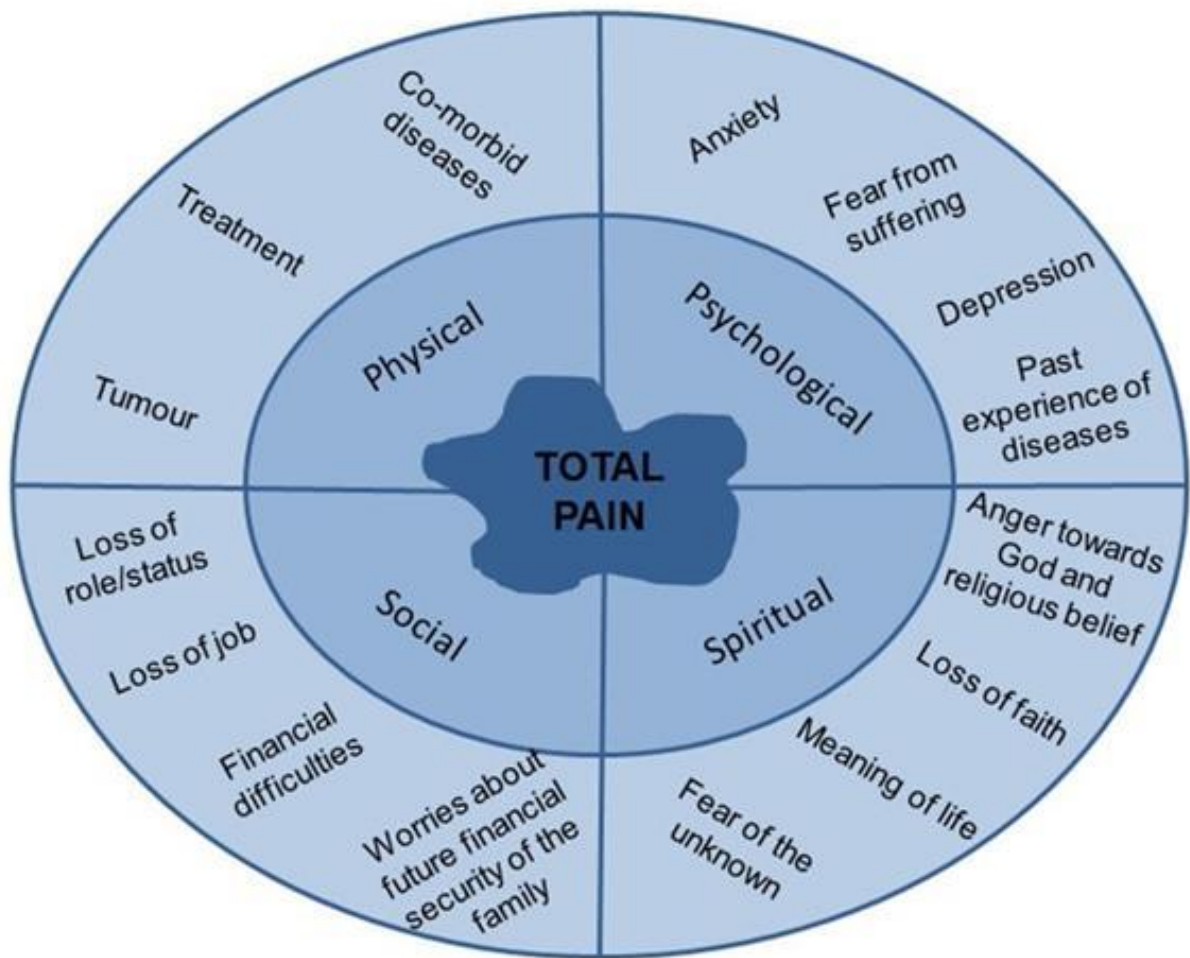


Figure 1 : Facteurs ayant une influence sur la perception des douleurs cancéreuses d'après le modèle bio-psycho-socio-spirituel de la douleur. Au centre se trouve la généralisation du vécu douloureux («total pain»).

Le concept de souffrance globale a été mis en place pour illustrer le passage du « guérir » (to cure) au « soigner » (to care). La douleur est donc une expérience globale, qui nécessite une approche pluridisciplinaire, composante primordiale des soins palliatifs actuels (1).

Cette expérience anglaise fut aux prémices du développement des soins palliatifs au niveau internationale. En France, c'est en 1987 que s'est vu créée la première unité de soins palliatifs à l'hôpital international de la cité universitaire à Paris (3).

2. Postulat des soins palliatifs

Le paradigme des soins palliatifs s'est construit en réaction à un cadre scientifique et médical. A la fin des années 60, la médecine occidentale a acquis de nouvelles thérapeutiques, de nouveaux moyens diagnostics, de nouvelles technologies qui contribuèrent à l'accroissement considérable de la durée de vie des personnes ainsi qu'à la guérison de certaines pathologies. Elle prend une forme de plus en plus technoscientifique et curative, mais avec en contrepartie, une tendance à oublier le malade et à admettre une négation de la mort (4).

Les idées centrales des soins palliatifs, telles que Cicely Saunders les a mis en place, sont que :

- Le malade conserve sa position de sujet, c'est-à-dire qu'il reste acteur dans sa vie, capable de décision, à condition que la douleur et les symptômes soient soulagés
- Cette condition ne peut être accomplie que grâce à une équipe interdisciplinaire, une relation étroite entre le patient, l'équipe soignante et sa famille.

L'interdisciplinarité est essentielle pour mettre en commun, confronter toutes les observations complémentaires des différentes spécialités professionnelles. Elle est une protection contre les décisions unilatérales et permet aussi d'harmoniser les comportements, de telle manière que la stratégie de soin reste adaptée et cohérente. Ces idées sont toujours aussi essentielles dans la philosophie des soins palliatifs (5)

Ainsi, les soins palliatifs sont définis comme un état d'esprit. Ils ont comme objectif de soigner une personne et non de traiter une maladie. Cette conception implique que le malade soit pris comme sujet de son histoire et non pas objet de soins. (5)

3. Définition des soins palliatifs

En 2002, l'organisme mondial de la santé définit (6):

« Les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le

traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. »

Dans cette première partie de définition, améliorer la qualité de vie paraît être un objectif central des soins palliatifs. La démarche d'anticipation s'y retrouve également : anticiper l'aggravation de la maladie va permettre d'éviter certaines situations de crise ou de détresse.

« Les soins palliatifs soutiennent la vie et considèrent la mort comme un processus normal, n'entendent ni accélérer ni repousser la mort, intègrent les aspects psychologiques et spirituels des soins aux patients. »

Prodiguer des soins palliatifs ne veut pas dire arrêter les investigations et les traitements. Mais les soins palliatifs souhaitent intégrer une attention particulière à la réalité vécue. Ainsi, « les soins palliatifs proposent un système de soutien pour aider les patients à vivre aussi activement que possible jusqu'à la mort, et qui aide la famille à tenir pendant la maladie du patient et leur propre deuil. Les soins palliatifs utilisent une approche d'équipe pour répondre aux besoins des patients et de leurs familles en y incluant si nécessaire une assistance au deuil. » On voit que les soins palliatifs ne se concentrent pas que sur le patient mais également à l'accompagnement de l'entourage.

« Les soins palliatifs procurent le soulagement de la douleur et des autres symptômes gênants. »

Améliorer le confort du patient est aussi un des projets de soin et d'accompagnement incontournable des soins palliatifs avec une approche médicamenteuse et des approches non médicamenteuses.

« Les soins palliatifs peuvent améliorer la qualité de vie et influencer de manière positive l'évolution de la maladie. Les soins palliatifs sont applicables tôt dans le décours de la maladie, en association avec d'autres traitements pouvant prolonger la vie, comme la chimiothérapie et la radiothérapie, et incluent les investigations qui sont requises afin de mieux comprendre les complications cliniques gênantes et de manière à pouvoir les prendre en charge. »

On comprend que les soins palliatifs ne sont pas dédiés uniquement aux patients en phase terminale mais qu'il est possible de réaliser une intégration précoce des soins palliatifs.

4. Développement des soins palliatifs en oncologie

En 2010, l'étude de TEMEL (7) publiée dans le « New England Journal of Medicine » expose des résultats marquants qui ont eu un écho majeur dans le milieu de la cancérologie et ont mis en avant l'intégration précoce des soins palliatifs. Ce travail a été réalisé auprès de 151 personnes atteintes de cancer pulmonaire non à petites cellules métastatiques. Il s'agit d'une pathologie grave avec d'emblée un pronostic vital assez péjoratif et un objectif thérapeutique premier de prolonger la survie des patients.

L'étude a comparé une prise en charge avec un traitement anti-cancéreux standard versus une prise en charge combinant ce même traitement et une prise en charge palliative précoce qui consiste en un suivi régulier par une équipe mobile de soins palliatifs, et/ou des consultations ambulatoires, au rythme d'au moins une fois par mois ayant pour objectif une évaluation de symptômes, une discussion des objectifs de soins, une aide à la décision de la stratégie thérapeutique et une coordination des projets de soins personnalisés. Il était possible de faire appel à des soins palliatifs dans les deux groupes selon les besoins. La différence résidait dans la précocité et le caractère systématique de la démarche palliative dans le groupe « soins palliatifs précoces ».

Les résultats à 12 semaines montraient une amélioration du niveau de la qualité de vie dans le groupe « soins palliatifs précoces » contrairement à une dégradation dans l'autre groupe. De plus, un taux de patients avec un état dépressif était moins important dans le groupe « soins palliatifs précoces ». Ce groupe était également associé à presque deux fois moins de thérapeutiques dites agressives telles qu'une chimiothérapie dans les 14 jours avant la mort, pas d'accès à des soins palliatifs ou une admission en « hospice » 3 jours ou moins avant la mort, et à presque deux fois plus de directives anticipées consignées dans le dossier concernant le souhait ou non de transfert en réanimation.

L'un des résultats ayant le plus d'impact, même s'il s'agit que d'un critère de jugement secondaire, fut une survie moyenne plus longue d'environ 3 mois dans le groupe « soins palliatifs précoces (11,6 mois versus 8,9 mois dans l'autre groupe).

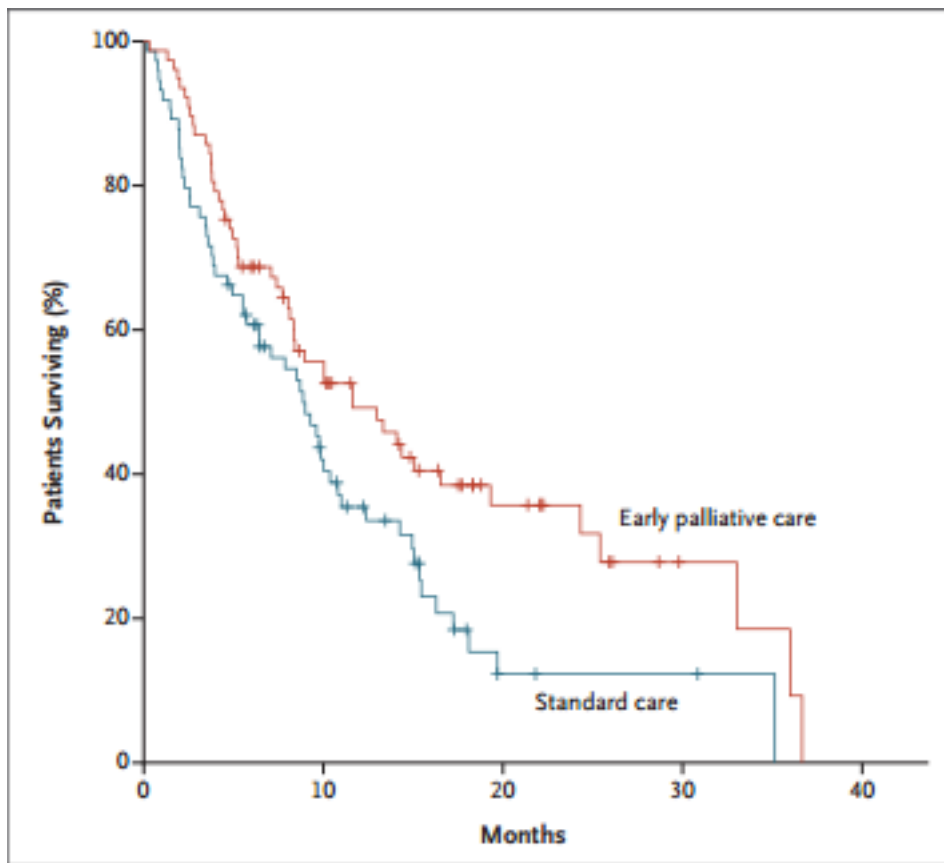


Figure 2 : Estimateur de Kaplan-Meier de la survie globale- intégration précoce des soins palliatifs vs groupe contrôle

Cette étude a été pionnière montrant que via la démarche palliative, la prise en charge des symptômes d'inconfort des patients pouvait contribuer à un effet bénéfique sur la qualité de vie des patients, voire semblerait l'être également sur la survie globale. Elle montre que les soins palliatifs ont une place essentielle dans la prise en charge de la maladie cancéreuse. (8)

L'équipe de Zimmermann a ensuite étendu ses résultats (9) aux patients atteints de cancer en stade avancé incluant ici différents types de cancer et l'idée de l'intégration précoce des soins palliatifs en oncologie s'est répandue même si dans les faits elle n'a pas souvent lieu.

En oncologie, l'évaluation d'un traitement ou d'une intervention a souvent comme critère de jugement principal la survie globale qui est le gold standard. Cependant, observer le nombre de décès permettant d'atteindre la puissance statistique requise pour démontrer une amélioration de la survie globale nécessite un nombre important de patients à inclure, un suivi plus long et par conséquent une augmentation du coût des essais cliniques. Ces dernières années, des critères de jugement centré sur la « qualité de vie » sont incorporés de manière croissante dans les études en cancérologie. (10)

Même si ce sont des critères faisant appel à la subjectivité, ces critères paraissent être un nouvel intérêt pour la communauté scientifique et pour les autorités. La qualité de vie a donc pris une part importante dans l'évaluation de la prise en charges des patients en oncologie en complément des critères de jugements traditionnelles. (11)

B. Les spécificités en lien avec l'oncologie

1. Généralités

a) Morbidité

En 2018, on estime en France métropolitaine à environ 382 000 nouveaux cas de cancer par an (12). En raison de l'augmentation des nouveaux cas ces 20 dernières années et de l'amélioration de la survie, la prévalence totale des cancers a augmenté en 2017 avec 3,8 millions de personnes touchées (la prévalence comptabilise le nombre de personnes vivantes ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie). (13)

La pathologie cancéreuse est l'une des pathologies les plus présentes en France en terme de morbidité avec le diabète et les pathologies cardio-vasculaire. Au 31 décembre 2007, un peu moins de 1,6 millions de personnes en France bénéficiaient de l'exonération du ticket modérateur au titre d'une tumeur maligne comme Affection de Longue Durée. Ce chiffre tend à s'accroître d'année en année. La pathologie cancéreuse est dans l'une des pathologies les plus coûteuses en terme d'assurance maladie derrière les pathologies cardio-vasculaires. (14)

Morbidité en France

	Années	2005	2006	2007	2008
Diabète	incidence	2,3‰	2,4‰	2,7‰	2,8‰
	prévalence	20,4‰	21,7‰	23,4‰	25,2‰
Insuffisance cardiaque	incidence	1,1‰	1,2‰	1,3‰	1,4‰
	prévalence	7,2‰	7,8‰	8,4‰	9,1‰
HTA sévère	incidence	1,4‰	1,7‰	1,9‰	1,9‰
	prévalence	12,9‰	13,8‰	14,9‰	15,9‰
Maladies coronaire	incidence	1,1‰	1,2‰	1,3‰	1,3‰
	prévalence	11,5‰	12‰	12,6‰	13,1‰
Cancers	incidence	3,9‰	3,9‰	4,1‰	4,1‰
	prévalence	22,8‰	24‰	25,5‰	26,9‰

ALD - www.ecosante.fr

Incidence des cancers					
	Tous	Sein	Prostate	Colon	Poumon
2000	4,7‰	0,7‰	0,7‰	0,6‰	0,5‰

www.ecosante.fr - enquête spécifique

Tableau 1 : Incidence et prévalence de la morbidité par pathologie en France

Un rapport de la direction de recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques datant de 2017 retrouve qu'en 2013, la pathologie tumorale était l'une des principales pathologies entraînant un séjour hospitalier entre 44 et 84 ans avec les maladies de l'appareil digestif et les maladies de l'appareil circulatoire. (15) Plus globalement, une étude économique réalisée par Astéres et l'institut de cancérologie de Paris montre une augmentation large des coûts liés au cancer entre 2007 et 2017 passant de 12,5 milliards à 18,3 milliards d'euros (16). Ces différents éléments soulignent que le cancer est un enjeu majeur de santé publique autant sur le plan médical, social, humain qu'économique. (17)

b) Mortalité

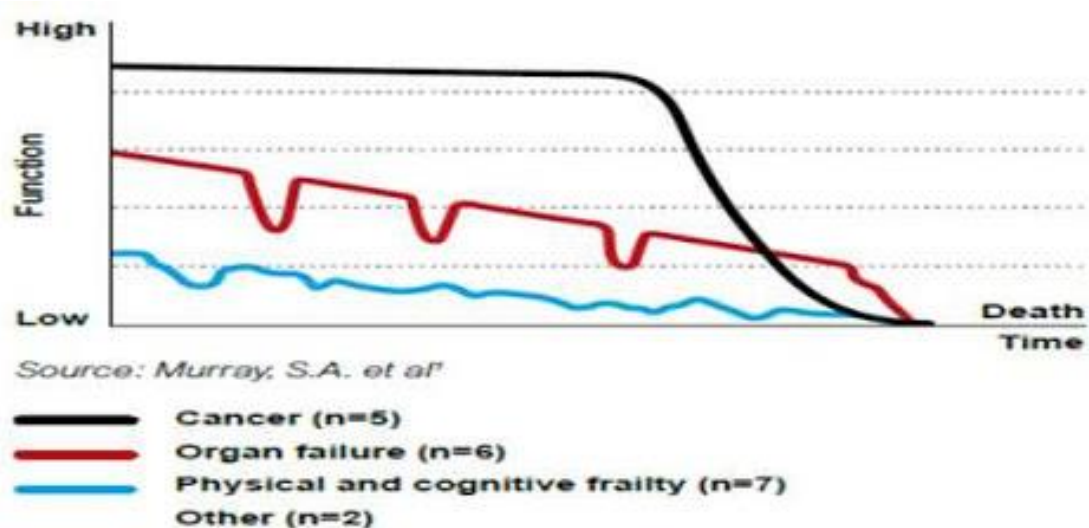
La survie des personnes atteintes de cancers varie considérablement selon la localisation cancéreuse : la survie à 5 ans varie ainsi de 4 % à 98 %. Les cancers de mauvais pronostic à 5 ans (survie à 5 ans inférieure à 33 %) représentent 31 % des cancers chez l'homme et 17 % chez les femmes (13). On estime à 157 000 décès/an lié au cancer en France en 2018, soit la cause de 30% des décès en France (12) et la première cause de mortalité en France

devant les maladies cardiovasculaires et les autres causes telles que les maladies respiratoires, les causes externes, les maladies métaboliques ou les maladies infectieuses (15). En effet, le cancer reste une maladie incurable et mortelle dans près de 50% des cas (13).

2. Patients atteints de cancer en stade avancé

Le stade avancé du cancer correspond à l'étape où une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases est présente.

Parmi les patients atteints de cancer en stade avancé, on pourra retrouver de manière fréquente des patients en situation d'incurabilité, c'est à dire lorsque la guérison n'est pas un objectif atteignable selon une procédure connue. Cette incurabilité ouvre le champ potentiel de la médecine palliative visant à l'amélioration du confort et de la qualité de vie des patients atteints d'une maladie potentiellement mortelle. En situation de cancer incurable, le patient peut passer par une succession de phases de rémissions et de rechutes, de traitements anti-tumoraux avec une variation de son état clinique allant d'un patient asymptomatique qui continue de travailler à un patient en perte totale d'autonomie et d'indépendance avec des symptômes d'inconfort tels que la douleur, l'asthénie, l'anorexie, la dyspnée ou l'insomnie, voire une toxicité excessive et des complications aiguës liées au cancer. (18) Le patient va avoir un cheminement entre peurs, clairvoyance et espoirs, va progressivement s'insérer la question de la fin de vie et les angoisses qu'elle peut amener. En effet, une étude Norvégienne prospective (19) auprès de 581 patients atteints de cancer suivi à différents stades de la maladie retrouve que plus la pathologie cancéreuse est évoluée, plus les patients avaient une qualité de vie moindre. Les symptômes les plus retrouvés étaient la fatigue entre 85 et 95%, l'insomnie entre 60 et 65% et la douleur entre 66 et 46%. De plus, l'observatoire national de la fin de vie décrit une trajectoire de vie dite de « déclin rapide » pour les patients atteints de cancer en situation palliative. Ces patients vont avoir une perte progressive en terme de capacités fonctionnelles. (8)



Traduction

Trajectoire 1 (pathologies cancéreuses)

Trajectoire 2 (pathologies par défaillance d'organe)

Trajectoire 3 (pathologies neurodégénératives)

Modélisation des trajectoires de vie des patients en situation palliative

Figure 3 : Modélisation des trajectoires de vie des patients en situation palliative.

3. Retentissements du Cancer

La pathologie cancéreuse et la douleur qui est souvent présente chez les patients atteints de cancer en phase avancée vont avoir un retentissement important sur la vie et le vécu des patients. Le modèle biopsychosocial est un outil permettant d'appréhender cet impact sur le plan physique, psychique et social. (20)

a) *Le modèle biopsychosocial*

L'approche biopsychosociale a débuté il y a plus de quarante ans afin de remédier à la dichotomie corps-esprit. Le concept du modèle biopsychosocial est un ensemble d'hypothèses explicatives de la santé. Il a pour but d'intégrer différents déterminants de la vie du patient au modèle biomédical pouvant favoriser la compréhension et le traitement de sa pathologie car participant simultanément au développement de la pathologie ou encore au maintien de la douleur. Le modèle biopsychosocial pourra donc être un outil

pour comprendre le vécu de la pathologie cancéreuse par le patient et également le vécu de sa douleur lié au cancer. (21)

b) Conséquences physiques

Le cancer et la douleur en lien peuvent générer des symptômes physiques. Une incapacité à mobiliser tout ou une partie de son corps peut entraîner des postures antalgiques, un déséquilibre postural, l'apparition de douleurs myoarticulaires, de contractures musculaires secondaires et une incapacité fonctionnelle induisant une limitation d'activité et une restriction de participation. Ces éléments peuvent donc provoquer une altération de la qualité de vie des patients. En effet, Il a été mis en évidence un lien entre qualité de vie des patients atteints de cancer et autonomie fonctionnelle dans la vie quotidienne. (22) De plus, une asthénie et une fatigabilité peut également se développer entraînent une nuisance directe du sommeil et une altération physique nécessitant davantage de ressources et d'énergie. Enfin, une perception physique des émotions ou une manifestation physique des émotions peut être présente.

c) Conséquences psychologiques

La maladie au sens large et la douleur liée au cancer peuvent altérer la qualité de vie des patients. Pour certains, il existe une rupture entre le sentiment de toute-puissance, d'immortalité et la première entrée dans la maladie. Cette expérience de la maladie modifie la présence à soi. En effet, il existe une rupture du schéma corporel, une division ou dissociation entre nous-mêmes et la partie de notre corps qui nous fait souffrir, ainsi qu'un retour forcé à son propre corps qui ne se laisse pas oublier. Elle modifie aussi notre monde en entravant ou interrompant nos possibilités et crée des limitations. Le corps devient une part importante de notre monde. Enfin, elle modifie la relation à l'autre. La focalisation sur notre corps, par l'incapacité à nous oublier, amène à une perte de disponibilité mentale et à une modification de la relation à autrui. (23)

La pathologie cancéreuse entraîne un processus de deuil et de ruptures multiples avec l'"avant", une phase de déconstruction et de construction, intermédiaire, qui va

aboutir à la formation d'un nouvel équilibre. Cette phase intermédiaire peut être source de conflit, d'anxiété, d'angoisse, d'isolement et de dépression. De plus, le parcours de soins du patient atteint de cancer, d'autant plus avec sa chronicisation lié à l'innovation thérapeutique peut être laborieux amplifiant le sentiment d'incompréhension et d'isolement. (24)

d) Conséquences sociales

La maladie modifie les dynamiques des relations avec l'entourage. Elle peut favoriser l'isolement, le repli sur soi, la solitude, la séparation. Les conséquences peuvent porter sur des restrictions d'activités personnelles ou au sein du travail. Des difficultés financières, désinsertion, isolement, dépression en lien avec un arrêt de travail, une difficulté à la reprise du travail ou à la réinsertion, une incapacité à travailler avec mise en invalidité, départ en retraite anticipée au titre de l'inaptitude au travail peuvent se développer. (20)

e) La question du sens de la douleur

Le sens attribué à la douleur lié au cancer varie est souvent associé au processus de guérison. Elle peut être considéré comme le témoin de l'efficacité des traitements ou une épreuve nécessaire. D'autres personnes diront qu'elles n'ont pas de raison d'avoir mal si le traitement les guérit. Si la douleur devient permanente, elles doivent composer avec, l'intégrer à leur image de soi. Il est question de la normalité, de la normalisation et de la psychiatrisation de la douleur. L'évitement, le renoncement, l'adaptation, la non acceptation font partie des conséquences fréquentes altérant la qualité de vie du patient et qui sont trop souvent oubliés. (20)

Ces différentes conséquences témoignent donc d'une maladie multidimensionnelle et de l'intérêt de l'intégration de ces éléments dans la prise en charge des patients.

C. Douleur du cancer

1. Contexte

Une revue américaine systématique publiée en 2016 (25) comprenant 122 études nous donne une prévalence de la douleur du cancer d'environ 40% après traitement, de 55% en cours de traitement anti-cancéreux et de 66% en stade avancé, métastatique ou terminal. Une douleur modérée à sévère sur une échelle numérique supérieur ou égale à 5 est rapportée chez environ 40% des patients. On comprend grâce à cette étude que les patients atteints de cancer vont fréquemment ressentir de la douleur et que cette douleur sera d'une intensité importante chez deux patients sur cinq. Ces chiffres semblent stables depuis plus de 20 ans. En effet, l'étude française de LARUE de 1995 sur 605 patients atteints de cancer retrouvait une prévalence de 57 % (26) .

Cette stabilité dans la prévalence de la douleur du cancer peut avoir plusieurs explications. Tout d'abord, l'augmentation de l'incidence du cancer depuis plus d'une dizaine d'année.

En France, il y a une augmentation de 19% de l'incidence entre 2005 et 2015. (27)

De plus, la prise en charge de la douleur des patients atteints de cancer semble insuffisante malgré les thérapeutiques possibles. En effet, une étude européenne en 2006-2007 retrouve que sur 573 patients avec des douleurs modérées à sévères, seulement 77% avaient reçu une prescription d'antalgique et 41% recevaient un traitement par morphinique. Ceci pouvait entraîner chez 70% d'entre eux des difficultés dans leurs activités quotidiennes et 50% d'entre eux ne pensaient pas que leurs qualités de vie étaient considérées en priorité par les professionnels de santé. (28)

Ajouté à cela, il existe une sous estimation de la douleur des patients atteints de cancer.

Une étude américaine de 2017 sur 2597 patients démontre que pour 62% d'entre eux, il y avait une discordance entre la sévérité des scores de douleur rapportés par le médecin et le patient. (29)

Enfin, la prise en charge de la douleur des patients atteints de cancer peut-être plus difficile en fonction des types de douleur comme les douleurs neuropathiques, paroxystiques ou les douleurs réfractaires.

2. Mécanismes des douleurs du cancer

a) *Nociceptive*

Il s'agit d'une douleur fréquemment rencontrée en cancérologie due à des lésions tissulaires et à l'activation de nocicepteurs. Elle résulte d'une stimulation excessive et prolongée des nocicepteurs périphériques entraînant une grande quantité de messages douloureux normaux vers les structures centrales d'intégration.

Elle correspond à une douleur plutôt permanente, rythmée dans la journée, lancinante. Ses manifestations nocturnes sont caractéristiques. L'intensité est variable, mais peut passer de très calme à très intense en quelques minutes. Le territoire est souvent non systématisé avec un ressenti qui peut être très éloignée de la lésion. (20, 30)

b) *Neuropathique*

Elle est en lien à une lésion ou à une atteinte du système nerveux somatosensoriel. Ce dysfonctionnement peut toucher le système périphérique et le système centrale. Les douleurs présentes des caractéristiques assez stéréotypés avec un fond douloureux permanent et des paroxysmes. Elles évoluent forcément vers un mode chronique Elles sont accompagnées de déficit sensitif correspond à un territoire nerveux avec une allodynie ou une hyperpathie. (31)

c) *Mixte*

Les douleurs mixtes sont l'une des caractéristiques des douleurs cancéreuses avec une combinaison de douleurs nociceptives, neuropathiques ou encore psychogène. Il est classique de dire que les lésions osseuses ont un caractère mixte mélangeant douleur par nociception (compression, lyse, nécrose, inflammation) et douleur neuropathique (destructions ou compressions nerveuses locales).

Il est vraisemblable que chez certains patients le caractère mixte soit non pas double mais triple ou triangulaire avec, surajouté des douleurs psychogène réactionnelles à une

situation de décompensation psychologique telle que l'annonce du cancer ou de la récurrence.
(20)

3. Classification des douleurs cancéreuses

a) Douleur liée à la tumeur

Souvent ressenties comme intenses et correspondant aux trois quarts des douleurs rencontrées en cancérologie, elle est dans la plupart des cas en lien avec un mécanisme nociceptif. Le traitement étiologique est le seul à pouvoir faire disparaître la douleur. Cependant, généralement, la douleur est présente lorsque les lésions cancéreuses sont déjà évoluées ou même lorsqu'elles ont envahi à distance. Quand ces lésions deviennent symptomatiques, elles ne sont généralement pas accessibles aux thérapeutiques. En effet, les douleurs peuvent arriver précocement, mais également de manière subaiguë en cas de complications occlusives intestinales ou coliques, ou encore plus tardivement en lien avec des lésions osseuses métastatiques.

On retrouve généralement cinq phénomènes, souvent mélangés au point de départ des messages douloureux périphériques: l'infiltration osseuse, les compressions directes, l'infiltration nerveuse, les lésions viscérales et séreuses et les obstructions vasculaires. (20, 32, 33)

b) Douleur en rapport avec le traitement

Certaines douleurs du cancer peuvent être en effet directement en lien avec la toxicité du traitement étiologique. Les séquelles après traitement oncologique sont encore nombreuses. Elles concernent toutes les branches thérapeutiques pouvant être très sévères et handicapantes avec un retentissement quotidien et une dégradation de la qualité de vie importante. La plupart de ces séquelles sont des douleurs neuropathiques qui demandent une prise en charge adaptée et un suivi régulier. (20, 32, 33)

(1) Douleur post-chirurgicale

Ces douleurs sont très fréquentes (incidence globale estimée à 30%), généralement neuropathiques liés à une lésion nerveuse lors de l'intervention. Elles sont toujours chroniques, à différencier des douleurs post-opératoires. Elles peuvent être définies par une douleur persistante, n'existant pas avant l'intervention et qui se prolonge plus de deux mois après la cicatrisation supposée.

Les douleurs post-thoracotomies en lien avec l'atteinte d'un nerf intercostal, deux mois après l'intervention sont associées à des troubles neurologiques (anesthésie, hypoesthésie). Les douleurs post-mastectomies sont présentes deux mois après l'intervention chez 5 % des femmes. Elles sont à type de brûlures exacerbées au moindre mouvement du bras. D'autres douleurs sont également retrouvées telles que les douleurs post-néphrectomie ou encore les douleurs post-amputation.

(2) Douleur post-chimiothérapique

La chimiothérapie peut être à l'origine de neuropathiques périphériques sensitives et motrices à type de brûlures intenses avec paresthésie. Ses douleurs peuvent diminuer à l'arrêt du traitement. Les médicaments les plus susceptibles d'être à l'origine d'une neuropathie sont les taxanes, les platines et les alcaloïdes.

Des mucites peuvent également se voir en générale deux à trois semaines après le début du traitement par chimiothérapie. Le risque est plus important s'il est associé à un traitement par radiothérapie. Les localisations peuvent être multiples au niveau buccale, pharyngée, œsophagien et ano-rectale.

Névralgies post-zostériennes, nécrose aseptique, fractures pathologiques et pseudo-rhumatisme peuvent également être secondaires à un traitement par chimiothérapie.

(3) Douleur post-radiothérapique

L'ostéoradionécrose est la complication la plus sévère et la moins réversible de la radiothérapie. Elle peut être responsable d'une douleur intense. Le cas le plus fréquent est l'ostéoradionécrose de la mâchoire.

Les myélopathies post-radiques peuvent apparaître à distance de plusieurs mois de l'irradiation, avec des douleurs souvent intenses et une symptomatologie neurologique.

c) Différents types évolutifs de douleur du cancer

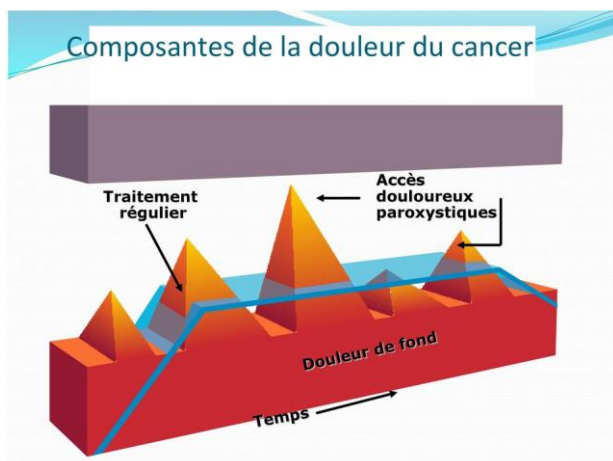


Figure 4 : les composantes de la douleur du cancer

(1) La douleur de fond

La douleur de fond correspond à la douleur dite continue, souvent permanente ou semi-permanente définie comme étant présente au moins 12 heures par jour. Elle peut être nociceptive ou neuropathique. Son vécu peut être variable, de léger à insupportable mais son caractère quasi-permanent impose un traitement de fond au risque de devenir destructrice et lancinante pour le patient et l'entourage. (20, 32, 33)

(2) L'accès douloureux paroxystique

L'accès douloureux paroxystique est un concept (breakthrough pain en anglais) défini comme «une exacerbation transitoire de la douleur qui se produit soit spontanément, soit en relation avec un déclencheur spécifique prévisible ou non, malgré une douleur de fond relativement stable et suffisamment contrôlée». (34) Cependant, d'avantages d'études et un consensus international sont nécessaires sur les critères de définition et de diagnostic ainsi que sur leur prise en charge. (35)

4. Les composantes de l'expérience de la douleur

Selon la définition officielle de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes".

En effet, plus qu'un simple mécanisme générateur de douleur en lien éventuel avec une lésion tissulaire ou neurologique, l'expérience de la douleur est influencée par de nombreux processus d'essence psychologique. (36)

Dans l'élaboration d'une perception identifiée comme une douleur, s'entrelacent quatre composantes. Ces quatre composantes dépendent de facteurs génétiques, somatiques, environnementaux, psychologiques, sociaux et culturels.

a) La composante sensori-discriminative

Elle est en lien aux mécanismes neurophysiologiques de la douleur, plus précisément au décodage des messages nociceptifs. Elle correspond aux aspects qualitatifs et quantitatifs de la sensation douloureuse, soit l'intensité, la durée, la localisation et la qualité du stimulus nociceptif.

b) La composante émotionnelle

Elle confère à la sensation douloureuse sa tonalité désagréable, pénible et insupportable. Elle peut même aller jusqu'à des états émotionnels plus différenciés comme l'anxiété ou la dépression. Cette composante est mise en jeu par le stimulus nociceptif via l'activation du système limbique, et en particulier du complexe amygdalien. Les conditions environnementales (incertitude sur l'évolution de la maladie, environnement social ou familiale du malade) dans lesquelles survient le stimulus ont d'autant plus d'impacts chez les patients atteints de cancer.

c) La composante cognitive

Elle correspond à l'ensemble des processus modulant la perception de la douleur. On peut retrouver, par exemple, l'attention (modulation de la perception de la douleur en

détournant l'attention du sujet), l'anticipation (élaboration par apprentissage d'une stratégie comportementale qui autorisera une atténuation voir un évitement de la douleur), ou encore l'interprétation et la valeur attribuées à la douleur en référence à une culture, une religion, un milieu social ou encore aux expériences antérieures de la douleur.

d) La composante comportementale

On peut l'attribuer à l'ensemble des manifestations verbales et non verbales du patient douloureux qui font lien entre la perception de la douleur, la réaction nécessaire à la diminution de sa cause ou de ses conséquences et les contraintes sociales. On retrouve par exemple la plainte, le gémissement, la posture, les mimiques. Il s'agit du mode de communication du sujet concernant sa douleur. (20, 32, 33)

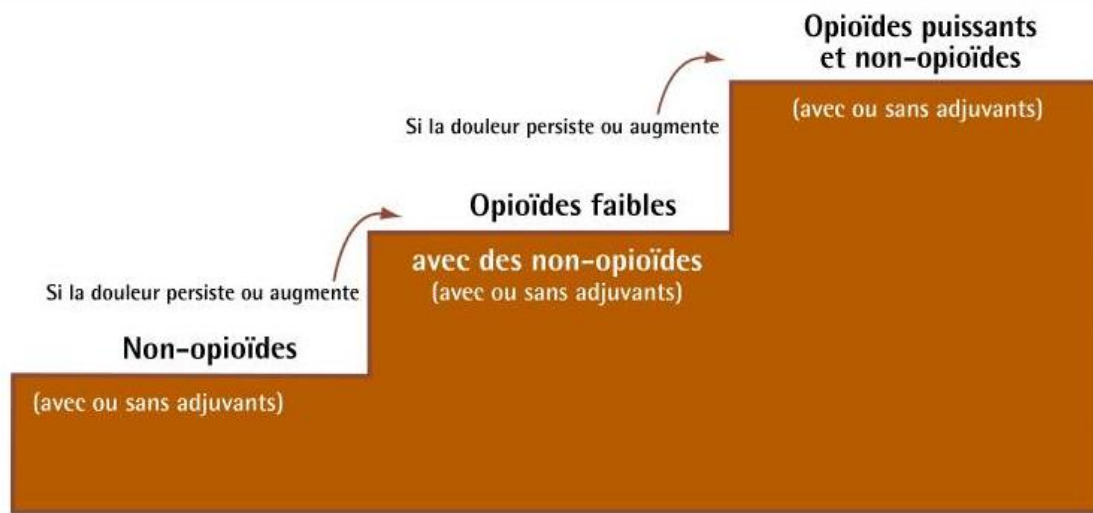
D. Traitements de la douleur du cancer

1. Stratégie thérapeutique

La prise en charge des douleurs cancéreuses doit être multimodale. On pourra utiliser à la fois des moyens pharmacologiques et des interventions non médicamenteuses. Les traitements antinéoplasiques vont également faire partie de la prise en charge avec la chirurgie, la chimiothérapie, l'immunothérapie ou encore la radiothérapie. L'usage de traitement interventionnel pourra être utilisé dans certains cas comme les blocs périphériques, la radiothérapie antalgique, la cimentoplastie ou l'antalgie intrathécale. (37, 38)

a) Selon l'intensité de la douleur

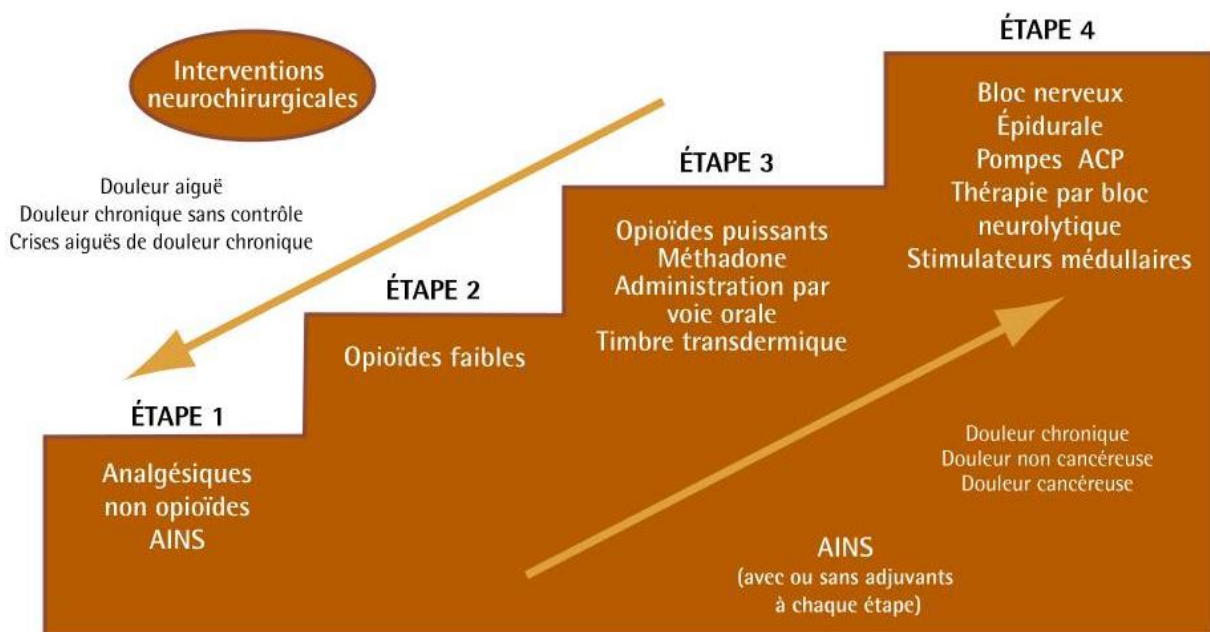
La première stratégie thérapeutique médicamenteuse mise en place pour traiter les douleurs du cancer se base sur l'intensité de la douleur. En effet en 1986, l'OMS a présenté suite aux recommandations d'un groupe d'experts internationaux une échelle analgésique progressive pour le traitement de la douleur cancéreuse. (39) Le principe de cette échelle est simple : lorsque la douleur persiste ou augmente, il est recommandé de passer au palier supérieur. (cf: figure 6)



Adapté de l'Organisation mondiale de la Santé¹

Figure 5 : L'échelle analgésique de l'organisation mondiale de la santé pour traiter la douleur cancéreuse

En 1997, ces recommandations ont été adaptées avec notamment l'ajout d'une quatrième étape intégrant des procédures interventionnelles. (39)



AINS – anti-inflammatoires non stéroïdiens, ACP – analgésiques contrôlés par le patient

Figure 6 : Nouvelle adaptation de l'échelle analgésique pour traiter la douleur cancéreuse

Cette stratégie thérapeutique peut être parfaitement adaptée à la douleur nociceptive ou même mixte. Cependant en ce qui concerne la douleur neuropathique ou encore la douleur

psychogène, la stratégie thérapeutique devra être différente et les opioïdes devraient être non pas utilisés comme médicaments principaux mais comme traitements adjuvants. (40)

b) Selon le mécanisme de la douleur

Plus récemment, une stratégie thérapeutique intégrant les mécanismes de la douleur tels que la douleur nociceptive ou neuropathique a vu le jour. Cela permet d'adapter l'utilisation des différentes classes thérapeutiques aux différents mécanismes de la douleur.

➤ **Vers une classification intégrant les classes thérapeutiques et les mécanismes physiopathologiques**

- **Antalgiques anti-nociceptifs:**
 - Non-opioïdes : paracétamol et AINS
 - Opioïdes : faibles et forts
- **Anti-hyperalgiques**
 - Anti-NMDA (Kétamine)
 - Antiépileptiques
 - Nefopam
- **Modulateurs des contrôles inhibiteurs descendants**
 - Antidépresseurs tricycliques
 - Inhibiteurs de la sérotonine (duloxétine)
- **Mixte (antalgique et modulateurs des contrôles inhibiteurs descendants)**
 - Tramadol
- **Inhibiteurs de la sensibilisation périphérique**
 - Anesthésiques locaux
 - Capsaïcine
 - Anti-inflammatoires topiques
 - Antiépileptiques.

Figure 7 : Classification intégrant les mécanismes physiopathologiques

2. Traitements pharmacologiques

a) Antalgiques non opioïdes

(1) Paracétamol

Il est devenu l'analgésique le plus prescrit pour le traitement des douleurs aiguës et chroniques d'intensité faible à modérée. Ses activités antipyrétiques et analgésiques sont dues à l'inhibition de la cyclo-oxygénase de type 1 et 2. Le paracétamol est métabolisé par

le cytochrome hépatique P450 et son élimination est urinaire. Sa dose efficace varie de 500 milligrammes à 1 gramme toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 4 grammes par jour. Son utilisation devra être limitée à 3 grammes par jour voire moins en cas d'insuffisance hépatique. Son effet est synergique associé à la morphine et permet de diminuer les doses d'opiacés d'environ 20%. (41)

(2) Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il s'agit probablement des médicaments analgésiques les plus anciens. L'activité antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire des AINS est due à leur action inhibitrice des différentes iso formes de la cyclo-oxygénase (COX) sur la cascade des prostaglandines. Les AINS sont habituellement utilisés dans le traitement des douleurs faibles à modérées, mais son efficacité est due à leurs propriétés anti-inflammatoires. Les AINS sont cependant pourvoyeurs d'effets secondaires importants qui limitent leur utilisation tels que les manifestations digestives mineures ou sévères (ulcères, perforations digestives), l'insuffisance rénale, les manifestations allergiques ou encore les complications hématologiques (neutropénies ou thrombopénies). La prescription d'un AINS dépend du rapport bénéfice-risque, des contre-indications et des risques d'interactions médicamenteuses. La posologie minimale efficace et la durée d'utilisation doivent être respectées. (41)

b) Antalgiques opioïdes faibles

La majorité des opioïdes exercent leur activité au niveau des récepteurs Mu et sont donc considérés comme des agonistes Mu. L'activation de ces récepteurs par un agoniste inhibe le relargage de neurotransmetteurs pro nociceptifs (glutamate, substance P, calcitonine gene related peptide). De plus, les opioïdes peuvent également activer les voies inhibitrices descendantes sérotoninergiques et noradrénergique et antagoniser les récepteurs méthyl-D-aspartate (NMDA). A l'inverse, une stimulation de ces mêmes récepteurs NMDA peut être à l'origine d'une hyperalgésie et d'une tolérance. (41)

(1) La codéine

La codéine est le prototype de l'opiacé faible. Sa puissance analgésique est d'environ 50%, celle de la morphine avec une demie vie de 2,5 à 3 heures. Pour exercer son action

analgésique, elle doit être métabolisée par le cytochrome CYP2D6. Seuls 2 à 10% de la codéine sont métabolisés en morphine. Le reste est principalement métabolisé en codéine-6-glucoronide, dépourvu d'action analgésique significative.

En ce qui concerne la douleur du cancer, une méta analyse publiée en 1994 provenant d'études contrôlées randomisées montre l'absence de différence entre l'efficacité d'un antalgique opioïde faible, d'un anti-inflammatoire non stéroïdien ou encore de la combinaison d'un antalgique non opioïde avec un antalgique opioïde faible. Aussi, un traitement par antalgique opioïde faible avait plus d'effets secondaires qu'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien seul. (42)

De plus, la revue Cochrane publiée en 2014 concernant les opioïdes faibles dans la douleur du cancer incluant 15 études avec 721 participants adultes conclue que les opioïdes faibles sont plus efficaces que le placebo mais avec une augmentation significative du risque d'effets secondaires tels que la nausée, les vomissements et la constipation. Cependant, l'incertitude reste sur le niveau d'efficacité antalgique, sa durée ainsi que la tolérance des opioïdes faibles à longs termes.

Les recommandations ESMO 2018 nous disent donc qu'il est possible d'utiliser des opioïdes faibles pour des douleurs modérées mais qu'une petite dose d'opioïdes forts peut être une autre option car il n'a pas été mis en évidence l'augmentation des effets secondaires de l'utilisation de petites doses opioïdes forts comparé à l'utilisation standard d'opioïdes faibles. (37)

(2) La poudre d'opium

La poudre d'opium est disponible en association avec du paracétamol. Elle est titrée à 10% de morphine, ce qui correspond, en fonction des spécialités commercialisées, à entre 1 et 2,5 mg d'équivalent morphine par gélule. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures et la dose totale journalière de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g chez l'adulte sain ou 3 g chez le sujet âgé ou en insuffisance rénale ou hépatique. (20, 32)

(3) Le tramadol

Le tramadol est un analogue de la codéine qui présente une activité mixe, opioïde et modulateurs des contrôles inhibiteurs descendants. Il sera détaillé plus tard à la partie f.

c) *Antalgiques opioïdes forts*

Les opioïdes forts sont l'un des piliers dans la prise en charge des douleurs du cancer modérée à sévère. Il existe une variété importante d'opioïdes forts mais il n'y a pas de supériorité d'une par rapport aux autres. La morphine est la plus largement accessible et prescrite.

Différentes formes d'opioïdes forts peuvent être utilisés en fonction du contexte clinique. Lorsque le patient présente une douleur sévère qui nécessite un soulagement rapide, un traitement parentéral (intraveineux ou sous-cutané) par opioïdes forts avec titration devrait être administré. (43) Lorsque le patient présente une insuffisance rénale, un ajustement des opioïdes devrait être réalisé car l'accumulation de métabolites toxiques peut entraîner des effets secondaires tels qu'une confusion, une somnolence ou encore des hallucinations. La buprenorphine et le fentanyl sont alors préférés chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère ou dialysés. (44) Lorsque le patient présente des douleurs de fond stables ou lorsque le patient présente d'importantes nausées, des vomissements, une forte constipation, des problèmes pour avaler ou un manque de compliance, les patchs transdermiques de fentanyl ou de buprenorphine semblent être une option adéquate. Cependant, les patchs sont contre-indiqués lors de la phase de titration. (45)

La titration morphinique :

Une titration de la dose des morphiniques doit être réalisée pour être efficace aussi rapidement que possible. La titration est un processus durant lequel la dose d'opioïdes est modifiée progressivement pour obtenir un soulagement adéquat de la douleur sans effets secondaires inacceptables. Une titration morphinique individuelle doit être débutée à la dose minimale recommandée et augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'une analgésie adéquate. (46) Pour les patients ayant une douleur d'intensité très élevée, une titration par voie intraveineuse est fortement recommandée. En effet, il a été démontré que pour la plupart de ces patients, une titration intraveineuse peut-être efficace en moins d'une heure. (47) Après la période de titration, un relai par des opioïdes à libération prolongée peut être utilisé. (37)

La rotation des opioïdes :

Elle peut être utile s'il y a une réponse insuffisante, des effets secondaires insupportables ou l'apparition d'une tolérance à un opioïde donné. Elle consiste en une substitution de cet opioïde donné par une autre molécule potentiellement plus adaptée aux besoins du patient. De la même manière qu'il n'existe pas de base scientifique claire pour choisir un opioïde plutôt qu'un autre en début de traitement, il n'en existe pas non plus pour choisir un nouvel opioïde lors d'une rotation. Les grandes variations interindividuelles et la tolérance croisée incomplète entre les différents opioïdes rendent les équivalences de doses approximatives et difficiles à établir. Lors de la substitution d'un opioïde par un autre ou d'un changement de voie d'administration, les doses équivalents calculées sont d'autant plus approximatives que les doses sont importantes. Il convient donc de faire preuve de prudence en réduisant la dose d'équivalence de 25 à 50% et de l'augmenter secondairement si besoin. (41, 48)

d) Anti hyperalgésiques

(1) Antagonistes NMDA

Le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est responsable du phénomène de sommation temporelle de la douleur (« Wind-up ») et pourrait intervenir dans la genèse et l'aggravation des douleurs chroniques. La kétamine, généralement utilisée comme anesthésique a démontré son efficacité dans le traitement des douleurs chroniques d'origine neuropathique et cancéreuse.

En perfusion intraveineuse, à dose sub-anesthésique, la kétamine a des propriétés anti-hyperalgique, anti-allodynique et anti-tolérance aux opioïdes. (41)

Dans la douleur du cancer, la kétamine est principalement utilisée comme adjuvant aux opiacés lorsque la douleur devient résistante aux opioïdes ou lorsque l'origine neuropathique de la symptomatologie douloureuse prédomine. (49) Associée à un opioïde, elle potentialise les effets anti nociceptifs. Cependant, il n'existe aucune évidence du bénéfice de la kétamine comme analgésique adjuvant dans la douleur du cancer.

En effet, une étude multicentrique de 2018 sur 215 patients, randomisée en double aveugle kétamine orale vs placebo, publiée dans le JAMA oncology ne montre aucune différence dans la durée du bénéfice antalgique entre la kétamine orale et un traitement placebo. (50)

Elle présente des effets secondaires psycho-cognitifs non négligeables (hallucinations, cauchemars, troubles visuels) qui sont dose-dépendants.

(2) Antiépileptiques

L'efficacité de la gabapentine et de la prégabaline est largement établie dans le traitement des douleurs neuropathiques non cancéreuses tels que les douleurs neuropathiques diabétiques et post herpétiques. En ce qui concerne les douleurs neuropathiques du cancer, la prégabaline semble être supérieur à la gabapentine et à l'amitriptyline. (51)

En effet, une étude de 2012 réalisé par Mishra et al en double aveugle randomisée sur 120 patients avec un groupe amitriptyline, un groupe gabapentine, un groupe prégabaline et un groupe contrôle placebo montre qu'à partir de la 3^{ème} semaine d'augmentation des doses, les scores sur l'échelle numérique de la douleur des patients étaient significativement inférieurs dans le groupe prégabaline comparé aux groupes gabapentine, amitriptyline et placebo et que l'utilisation secours de dose de morphine était significativement moins importante dans le groupe prégabaline. (52) Cependant le nombre de sujets à traiter (NST) pour ces molécules est de 7,2 pour la gabapentine et de 7,7 pour la prégabaline, c'est à dire qu'il faut 7,2 patients ayant reçu un traitement par gabapentine pour qu'un patient soit soulagé par la gabapentine. (53)

Les recommandations de l'ESMO de 2018 préconisent plutôt la prégabaline ou la gabapentine pour les douleurs neuropathiques associés au cancer si un traitement par opioïdes seul est insuffisant avec une attention particulière sur les effets secondaires lors de la mise en place du traitement. (37) En effet, les antiépileptiques présentent de nombreux effets secondaires (sensation vertigineuse, somnolence, fatigue, prise de poids, œdèmes périphériques, céphalées et bouche sèche).

(3) Néfopam

Le néfopam est un antalgique central non morphinique, utilisé pour le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère, essentiellement en milieu hospitalier. Il est indiqué essentiellement dans les douleurs post-opératoires. Il présente de nombreux effets secondaires tels que des effets atropiniques (hypersudation, rétention urinaire,

tachycardie, confusion, convulsions, sensation vertigineuses, mydriases) ou d'autres effets comme nausées, vomissements, céphalées, somnolence, irritabilité. (41)

e) *Modulateurs des contrôles inhibiteurs ascendants*

(1) Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques agissent principalement sur les voies descendantes inhibitrices noradrénergiques. L'efficacité des antidépresseurs tricycliques est largement démontrée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques comme la neuropathie diabétique ou la névralgie post herpétique. (53)

En ce qui concerne les douleurs neuropathiques lié au cancer, l'étude de 2012 de Mishra et al montre une efficacité de l'amitriptyline mais moindre que la gabapentine ou la prégabaline. (52) Les effets indésirables sont dose-dépendants. On retrouve des effets secondaires anticholinergiques comme la sécheresse de bouche, la constipation, des épisodes de transpiration profuse, des troubles visuels, des palpitations, la rétention urinaire, des troubles cognitifs, des états confus, l'hypotension orthostatique et des risques de chute notamment chez le sujet âgé.

(2) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les plus connus sont la venlafaxine et la duloxétine. Ils potentialisent les neurotransmetteurs des voies descendantes inhibitrices de la douleur. Ils sont reconnus très efficaces dans le traitement des neuropathies périphériques diabétiques. (53)

Cependant, il existe peu d'études sur l'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans le cadre des neuropathies douloureuses du cancer. Une étude publiée en 2013 dans la JAMA randomisé en double aveugle comparant la duloxétine vs placebo sur 231 patients ayant une neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie montre une réduction très modérée de la douleur avec l'utilisation de la duloxétine pendant 5 semaines. (54) Les effets indésirables les plus fréquents de la duloxétine incluent les nausées, la constipation ou les diarrhées, l'inappétence, la sécheresse de bouche et la

somnolence. La duloxétine est contre-indiquée en cas d'hépatopathie sévère ou d'hypertension artérielle mal contrôlée.

f) Mixte (antalgique et modulateur des contrôles inhibiteurs ascendants)

Le tramadol, analogue de la codéine est un opioïde atypique de par ses propriétés d'agoniste partiel Mu et aussi d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il est très peu utilisé dans la douleur du cancer du fait de l'utilisation prioritaire des opioïdes. En effet, la revue Cochrane de 2017 semble montrer que le tramadol apporte un certain soulagement de la douleur lié au cancer chez les adultes mais aucune preuve chez les enfants et qu'il n'est pas aussi efficace que la morphine. (55) Les effets secondaires du tramadol sont similaires à ceux des autres opioïdes agonistes. Le tramadol semble entraîner moins de dépression respiratoire et moins de constipation. En revanche, les nausées sont plus fréquentes du fait d'un possible effet sérotoninergique. Le tramadol peut également déclencher des crises d'épilepsie.

g) Inhibiteurs de la sensibilisation périphérique

(1) Capsaïcine

La capsaïcine se lie aux récepteurs TRPV1 des fibres périphériques terminales des nocicepteurs. Elle peut agir comme sensibilisateur ou désensibilisateur neuronal. Toutefois, lors d'administration prolongée ou répétée, elle entraîne une inactivation et une désensibilisation des terminaisons nociceptives. (56) Un patch hautement concentré (Qutenza®8%) est apparu récemment sur le marché. La revue de la littérature actuelle ne met pas en évidence le bénéfice de l'utilisation de la capsaïcine spécifiquement dans les douleurs liées au cancer. Cependant, une étude publiée en 2016 dans le « European journal of pain » randomisée en ouvert sur 488 patients avec des douleurs neuropathiques d'origine autre que diabétique comparant l'application de patches de capsaïcine 8% à la prégabaline per os montre la non infériorité de la capsaïcine 8% sur la prégabaline. En effet, sur le critère de jugement principal, la réduction de l'intensité de la douleur était de 55,7% dans le groupe capsaïcine et de 54,5% dans le groupe de la prégabaline. De plus,

8,5% des patients du groupe prégabaline ont du stopper l'étude à cause d'effets secondaires liés au traitement. (57) La capsaïcine est pour l'instant utilisée comme traitement de 2^{ème} intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques localisées chez les adultes non diabétiques. (58)

(2) Anesthésiques locaux

La lidocaïne est disponible en patch (Neurodol, Versatis) à appliquer directement sur la zone douloureuse en peau saine. Son efficacité est démontrée dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes. (59) C'est d'ailleurs essentiellement dans ce cadre que le Versatis a une autorisation de mise sur le marché.

Très peu d'études ont été réalisées sur les anesthésiques locaux dans le cadre de la neuropathie périphérique liée au cancer. Une étude australienne publiée en 2009 rétrospective monocentrique sur 97 patients avec des douleurs neuropathiques pour lesquelles avaient été prescrit de la lidocaïne 5% en patch dans un service de soins palliatifs montre que l'efficacité de la lidocaïne était plus importante chez les patients qui présentaient une allodynie soit pour 38% des patients comme une efficacité complète, pour 24% d'entre eux comme partielle et pour 26% d'entre eux comme inefficace. (60) Les effets secondaires sont quasi inexistantes.

(3) Anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux sont un des traitements topiques les plus présents sur le marché. Ils agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines. (59) Sa propriété anti-inflammatoire explique son efficacité dans des essais contrôlés randomisés pour traiter des douleurs somatiques nociceptives comme une tendinite ou une lésion aigue des tissus mous. (61, 62)

h) Cannabinoïdes

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), le composant psychoactif du cannabis et ses dérivés ont des propriétés anti nociceptives au niveau spinal, supra spinal et périphérique. L'activité analgésique est obtenue par l'activation des récepteurs CB1 et CB2 qui font partie

du système cannabinoïde. Les agonistes sélectifs du récepteur CB2 ont une action analgésique dans différents modèles de douleurs inflammatoires et nociceptives. Mais il semblerait que les cannabinoïdes seraient plus efficaces sur les douleurs chroniques neuropathiques, la sclérose en plaque, l'arthrite rhumatoïde et la neuropathie du VIH que sur les douleurs aiguës. (63) La synergie avec le système opioïde semble indiquer que les cannabinoïdes pourraient exercer un effet d'épargne morphinique, potentialiser les effets analgésiques des opioïdes et limiter les problèmes de tolérance. (64) Des études supplémentaires semblent nécessaires dans le cadre des douleurs du cancer.

En 2005, Le Canada fut le premier pays à autoriser la prescription du dronabinol (Sativex) dont les principes actifs sont la THC et le cannabidiol.

i) Toxines Botuliniques

Les Toxines botuliniques sont un groupe de protéines produites par une bactérie anaérobie appelé *Clostridium botulinum*. Elles sont habituellement utilisées dans le traitement de maladie tel que la dystonie, dans le traitement de la spasticité ou encore dans certains traitements cosmétiques.

Il a été démontré dans plusieurs modèles animaux que la toxine botulinique réduit les douleurs neuropathiques en inhibant la sécrétion de neurotransmetteurs de la douleur. (65) Son efficacité a été notamment démontrée dans la névralgie post-zostérienne, la névralgie du trijumeau ainsi que les douleurs neuropathies liées à une lésion de la moelle épinière. (66) En ce qui concerne les douleurs cancéreuses post-chirurgicales ou post-radiothérapeutiques, seulement deux études à petits effectifs (8 et 7 patients) sont retrouvées dans la littérature et semblent démontrer qu'il y ait une efficacité des injections de toxine botuliniques dans les douleurs cancéreuses post-chirurgicales ou post-radiothérapeutiques sur la douleur et la qualité de vie. (67, 68) Cependant, des études à plus grands effectifs et contrôlées randomisées sont manquantes.

j) *Co-analgésiques*

(1) Corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés de manière fréquente à des stades avancés de la maladie. En effet, ils sont employés dans le but de la diminution de l'œdème pouvant entraîner un soulagement des douleurs tels que les douleurs abdominales sur métastases hépatiques. Ils peuvent également être prescrits dans les douleurs neuropathiques ou secondaires à des métastases osseuses, lors de syndromes compressifs de l'abdomen, du petit bassin, de la nuque ou de la tête. Ils peuvent aussi être utilisés hors cadre de la douleur du cancer pour des effets non spécifiques tels que l'amélioration du bien-être, de l'appétit, la diminution des nausées et de la fatigue.

Leur utilisation sera en revanche limitée dans le temps et à la dose la plus faible possible. En effet, il existe de nombreux effets indésirables comme les troubles de l'équilibre glycémique, l'hypertension artérielle, les troubles électrolytiques, du sommeil, de l'humeur et neuropsychologiques, l'immunosuppression, l'inhibition de l'axe corticosurrénalien, la myopathie, les troubles cutanés et osseux. (41)

(2) Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont utilisées principalement lorsque le patient présente des signes d'anxiété, d'agitation, d'insomnies liés aux douleurs et pouvant majorer la perception de ces dernières. On choisira une benzodiazépine avec une durée d'action adaptée à l'indication : courte pour un problème d'endormissement isolé, plus longue s'il y a un trouble anxieux surajouté. Elles peuvent également être utilisées à but myorelaxant. (41)

(3) Myorelaxants anti spastiques

Le baclofène est un agoniste du récepteur GABA. Il est utilisé pour ses propriétés myorelaxantes et antispasmodiques. Son Efficacité a été cliniquement démontré dans la prise en charge de douleur neuropathique notamment dans la névralgie du trijumeau. (69) En ce qui concerne la douleur cancéreuse, une étude rétrospective japonaise sur 25 patients suggère qu'un traitement par baclofène pourrait être utile comme traitement

adjuvant. (70) Cependant, d'autres études plus robustes sont nécessaires pour évaluer son efficacité.

Le baclofène présente de nombreux effets secondaires non négligeables tels que étourdissements, somnolence, vertige, faiblesse musculaire et hypotension artérielle.

(4) Biphosphonates et inhibiteur RANKL

Les biphosphonates sont utilisés dans les douleurs cancéreuses liées aux métastases osseuses. Ils diminuent l'activité ostéoclastique par diminution du recrutement, de la différenciation et de l'action des ostéoclastes. L'efficacité des biphosphonates pour réduire les symptômes douloureux, l'utilisation des analgésiques usuels et le recours à la radiothérapie antalgique dans la prise de patients avec des métastases osseuses a été bien démontrée (71) Ils sont généralement bien tolérés mais peuvent provoquer une toxicité rénale et osseuse se manifestant par une ostéonécrose de la mâchoire.

Le Déno-sumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le ligand du récepteur RANK inhibant l'activation du récepteur RANK afin d'inhiber la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes.

Une analyse de trois études randomisées sur respectivement, 2046 patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses, 1901 patients atteints de cancer de la prostate avec métastases osseuses et 1597 patients atteints de cancer solide avec métastases osseuses comparant Déno-sumab versus Biphosphonates conclue que l'apparition de douleur modérée à sévère diffère de 1,8 mois chez les patients ayant eu le Déno-sumab par rapport aux patients ayant reçu les biphosphonates et que l'augmentation globale des douleurs diffère de 2,6mois. (72)

(5) Antispasmodiques

Les antispasmodiques peuvent être utilisés lors de douleurs liées à des spasmes d'origines digestive, biliaire, urologique et gynécologique. (20, 32)

3. Intervention non médicamenteuse

Une Intervention Non Médicamenteuse (INM) est une intervention non invasive et non pharmacologique sur la santé humaine fondée sur la science. Elle vise à prévenir, soigner ou guérir un problème de santé. Elle se matérialise sous la forme d'un produit, d'une méthode, d'un programme ou d'un service dont le contenu doit être connu de l'utilisateur. Elle est reliée à des mécanismes biologiques et/ou des processus psychologiques identifiés. Elle fait l'objet d'études d'efficacité. Elle a un impact observable sur des indicateurs de santé, de qualité de vie, comportementaux et socioéconomiques. Sa mise en œuvre nécessite des compétences relationnelles, communicationnelles et éthiques. » (73) Cette approche est de plus en plus utilisée notamment en oncologie en complément des thérapeutiques médicamenteuses.

a) Effet placebo

Le terme placebo qui vient du latin « je plairai », concernait initialement des interventions visant à plaire au patient plutôt qu'à le traiter. L'effet placebo est un effet positif observé après l'administration d'un traitement placebo, indépendant de l'évolution spontanée de la maladie. Un traitement placebo est une substance inerte ou une intervention inactive. Sur le plan neurobiologique, à l'aide de l'imagerie fonctionnelle il est retrouvé que le système descendant inhibiteur de la douleur serait à l'origine de l'analgésie placebo. (74) De plus, plusieurs études ont démontré le blocage partiel de l'analgésie placebo par la Naloxone (antagoniste des récepteurs mu-opiacés).

Sur le plan psychologique, l'effet placebo se base principalement sur deux mécanismes :

- Tout d'abord, la création d'attentes positives. En effet, les soignants peuvent influencer ces attentes via les informations données, des suggestions ou d'autres formes de communication verbales. (75)
- Ensuite, les processus d'apprentissage. Le conditionnement par exemple est un processus d'apprentissage qu'on pourra retrouver dans l'effet placebo.

Des considérations éthiques sont relatives à la prescription d'un traitement placebo. Un traitement placebo prescrit intentionnellement à la place d'un traitement actif peut compromettre le contrat de confiance entre le patient et le médecin, le consentement éclairé du patient et le principe d'autonomie de ce dernier. L'important semble d'axer

l'effet placebo sur le fait de favoriser les attentes positives du patient, d'augmenter le rituel médical et de soigner la relation thérapeutique. (76, 77)

b) Kinésithérapie

Etymologiquement, la kinésithérapie est la thérapie du mouvement. Elle traite les structures corporelles qui permettent le mouvement, puis le mouvement en lui-même. La lutte contre la douleur est un objectif majeur de la kinésithérapie. Il s'agit ainsi de prévenir son apparition, de rééduquer les causes pouvant l'engendrer, ou de réadapter le corps afin d'optimiser les possibilités d'activité tout en tenant compte des objectifs formulés par le patient. (20)

Dans le cadre de son activité professionnelle, le kinésithérapeute pourra utiliser la neurostimulation transcutanée (TENS). Elle a deux modes d'action :

- Conventionnel basé sur un courant électrique de basse intensité et haute fréquence qui agit selon le gate control et qui fait ressentir des fourmillements agréables mais avec un moindre post-effet. Il convient donc d'utiliser de manière régulière pour être bénéfique.
- Acupunctural basé sur un courant électrique de haute intensité mais basse fréquence. Ainsi, les systèmes endorphiniques sont actifs. Les battements ressentis sont moins agréables, mais le post-effet est progressif et durable.

Les indications doivent être ciblées pour avoir un bon pronostic de réussite : douleur de topographie limitée (tronculaire, radiculaire), fixe, d'intensité modérée ou des troubles de la sensibilité partiels et peu étendus. (20)

Des douleurs intenses, diffuses, variables ont un moins bon pronostic. En effet, la revue Cochrane publiée en 2009 en incluant que 2 études randomisées incluant des patients avec des douleurs cancéreuses retrouve l'absence de différence significative entre la stimulation nerveuse électrique transcutanée et le placebo. (78)

De plus, les massages réalisés par les kinésithérapeutes peuvent être utilisés pour aider à soulager la douleur des patients atteints de cancer ainsi que leur bien-être. Une méta-analyse publiée en 2015 sur 12 études incluant 559 participants indique que les massages

sont efficaces pour le soulagement des douleurs du cancer, spécialement les douleurs post-chirurgicales. (79)

Enfin, les programmes d'activité physique et de renforcement musculaire mises en place par les kinésithérapeutes peuvent également avoir un effet bénéfique sur certaines douleurs du cancer. Deux revues Cochrane publiées en 2012 incluant une analyse de l'impact de l'activité physique sur la douleur suggèrent que pendant et après les traitements, il y a une tendance bénéfique positive des programmes d'activités physiques. Mais le faible nombre d'études et l'hétérogénéité des programmes d'activité physique et des outils d'évaluation limitent les conclusions. (80, 81) Plusieurs études publiées rapportent un effet antalgique des programmes d'activité physique dans différentes situations cliniques, plus particulièrement chez les patientes atteintes de cancer du sein et les patients atteints de cancer ORL. Le rapport INSERM 2019 conclue qu'avec un niveau de preuve C, l'activité physique régulière semble améliorer certaines douleurs liées aux cancers. (82)

c) Psychothérapie cognitivo-comportementale

L'objectif de la prise en charge psychologique n'est pas de supprimer la douleur, mais plutôt de remettre la personne malade, douloureuse et souffrante au centre de sa vie et parfois même de redonner du sens à cette vie, d'améliorer sa qualité de vie, d'aider à faire face aux difficultés quotidiennes et de développer des ressources pour appréhender cette douleur différemment.

Les thérapies cognitivo-comportementale incluent de la relaxation et de l'imagination. Ces thérapies ont été testées chez des patients atteints de cancer pour la gestion de l'anxiété, de la dépression en lien avec le diagnostic et le traitement avec une efficacité moyenne. Peu d'études avaient pour objectif direct une réduction de la douleur. Une méta analyse de 2006 conclue que les thérapies cognitivo-comportementales ont un effet bénéfique sur le stress et la douleur chez les femmes ayant un cancer du sein. (83)

De plus, chez les patients en fin de vie atteints de cancer en phase avancée, les interventions orientées sur l'éducation incluant des composantes des thérapies cognitivo-comportementales, de la relaxation et de l'imagination ont été utilisées avec efficacité pour donner aux patients les compétences afin de gérer leur douleur en fin de vie. En effet, une

méta analyse sur 37 études montre que ce type d'intervention permet l'amélioration de la sévérité et de la fréquence de la douleur. (84)

d) Hypnose médicale

L'hypnose représente un outil intéressant avec une approche différente en complément aux thérapies conventionnelles. En effet, il est retrouvé que deux tiers de la population a un potentiel hypnotique et que ces individus peuvent l'utiliser comme avantage thérapeutique. (85) Elle est définie comme un « état de conscience particulier, entre la veille et le sommeil, provoqué par la suggestion ». Pendant la transe hypnotique, c'est par cette suggestion que le thérapeute va tenter de diriger le patient vers un processus d'ouverture et de mise en relation avec son corps. En modifiant son point de vue, le patient pourra percevoir sa douleur sous un angle différent, se défaire de certains automatismes négatifs, envisager de nouvelles solutions et s'ouvrir à nouveau en mobilisant ses propres ressources.

L'hypnose n'a pas pour objectif de supprimer la douleur du patient mais de la rendre supportable en diminuant la souffrance. Pour se faire, le patient devra de moins en moins investir le message douloureux et gagner en sentiment de contrôle (86) Elle a pu être utilisée et démontrée dans plusieurs indications en lien avec la douleur du cancer.

Tout d'abord, Elle peut être utile dans la prise en charge des douleurs liées aux soins. Une étude randomisée de 2006 comparant une prise en charge standard et une relaxation induite par autohypnose sur 236 patients montre que l'anxiété diminuait de manière significative avec l'autohypnose et que la douleur était moins importante dans les deux situations. (87)

De plus, les patients peuvent rapidement être capable de pratiquer l'autohypnose pour mieux gérer leurs douleurs chroniques. Une étude publiée en 2009 randomisée comparant le groupe standard qui avait des petites doses d'analgésiques et un groupe « hypnose » qui recevait une combinaison d'autohypnose et de thérapie de groupe montre que le groupe « hypnose » au bout d'un an avait une réduction significative de la douleur comparée au groupe standard. (88)

En oncologie, l'hypnose peut également être utilisée dans d'autres indications que la douleur du cancer tel que l'anxiété, la dépression, l'insomnie ou encore le travail de deuil. (89)

e) *Autres*

D'autres interventions non médicamenteuses peuvent améliorer la prise en charge des douleurs du cancer tels que l'acupuncture, le tai-chi, le yoga, l'ostéopathie ou encore la méditation pleine conscience. (90) Également d'autres professionnels de santé que le kinésithérapeute peuvent être acteurs de thérapie physique et de la réhabilitation corporelle tels que les ergothérapeutes, les psychomotriciens ou encore les professionnels en activités physiques et adaptées.

4. Douleurs réfractaires

Environ 10% des patients atteints de cancer présentent des douleurs pour lesquelles il est difficile de les contrôler avec un traitement antalgique oral ou parentérale. (91) Les douleurs dites "réfractaires" sont des douleurs pour lesquelles il a été essayé les stratégies thérapeutiques conventionnels afin de les contrôler sans succès. (37)

a) *Non contrôlées par le traitement antalgique*

Dans certaines situations, les douleurs liées au cancer peuvent être difficile à gérer malgré l'augmentation des doses progressives de morphiniques. Une dose supérieure à 250 à 300 mg/jour d'EMO est retenue pour parler de douleurs réfractaires. (92)

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

Tableau 2 : Tableau équi analgésiques morphine

b) liées aux effets secondaires du traitement antalgique

Dans d'autres situations, les douleurs liées au cancer peuvent être correctement soulagées mais entraînant des effets secondaires non négligeables. (fig. 10)

Les effets secondaires liés aux morphiniques sont assez nombreux et très variables. En effet, une revue systématique publiée en 2015 incluant 25 études montre que les effets secondaires les plus souvent rapportés chez des patients ayant un traitement morphinique sont les nausées de 3 à 85%, les vomissements de 4 à 50%, la constipation de 5 à 97%, la somnolence de 3 à 88% et la sécheresse buccale de 1 à 94%. (93)

Une étude de cohorte publiée en 2019 incluant 498 patients avec des douleurs liées au cancer recevant des opioïdes forts montre que la sécheresse buccale, la nausée et les vomissements sont globalement stable dans le temps alors que la fréquence de la confusion et de la somnolence a tendance à diminuer avec le temps et que la constipation augmente avec le temps. Mais peu de données sont présentes concernant la tolérance des morphiniques chez les patients avec des douleurs liés au cancer. (94)

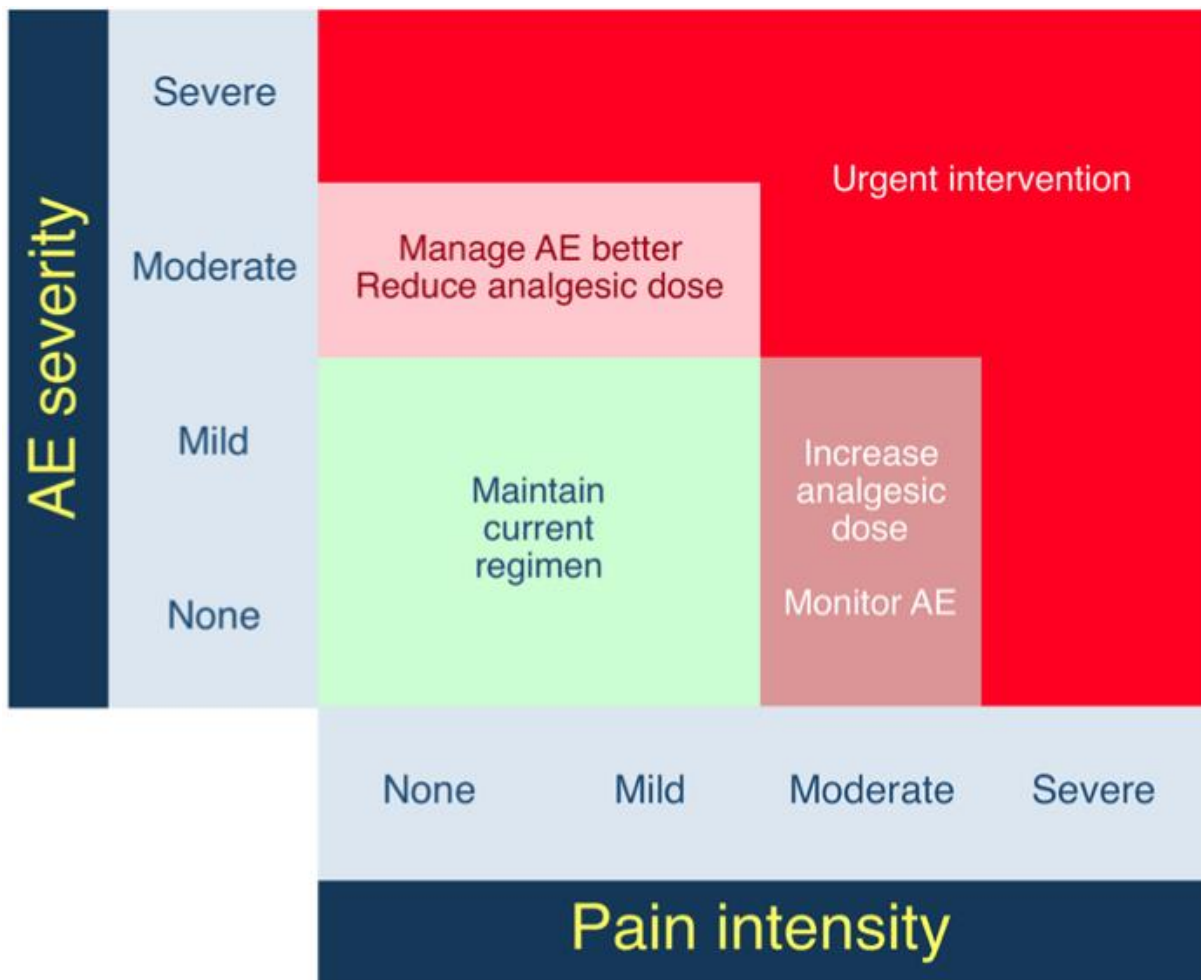


Figure 8: corrélation intensité de la douleur et sévérité des effets secondaires

E. Traitements interventionnels

Comme explicité ci-dessus, dans un certain nombre de situation dont les douleurs réfractaires, le traitement pharmacologique sera complété ou remplacé par des procédures antalgiques interventionnelles.

Un traitement interventionnel peut être défini comme “ un traitement ciblant les structures à l’origine de la douleur ou les nerfs qui transmettent l’information nerveuse.” Il inclut les procédures invasives, l’application de médicaments dans des zones précises et/ou l’ablation ou la modulation de nerfs ciblés. (95) Selon l’échelle de l’OMS adaptée de 1997, les traitements interventionnels sont proposés comme 4^{ème} étape chez des patients ayant des douleurs du cancer réfractaires aux traitements par opioïdes. (96)

(Cf: figure6)

1. Radiothérapie antalgique

La radiothérapie antalgique est une technique interventionnelle utilisant l'irradiation afin de soulager les douleurs des patients et ainsi d'améliorer leur qualité de vie.

En effet, son utilisation avec les opioïdes est le traitement de référence pour les douleurs localisées de métastases osseuses. (97) Une revue de la littérature publiée en 2017 suggère une amélioration de la douleur chez 60 à 80 % des patients après radiothérapie avec une réponse complète jusqu'à 30% des patients. (98)

Il a été démontré que des programmes de radiothérapie de faible dose, de courte durée peuvent être aussi efficace que des programmes prolongés à hautes doses. (99)

Les recommandations ESMO de 2018 suggèrent que tout patient avec des douleurs liées à une métastase osseuse devrait recevoir une irradiation de 8 grays en dose unique et qu'un patient avec des douleurs récurrentes après avoir reçu une irradiation préventive devrait recevoir à nouveau une irradiation de 8 grays en dose unique. Il faut attendre un délai de 1 à 2 semaine avant de voir les premiers bénéfices de la radiothérapie, bien qu'une réponse complète puisse prendre plusieurs mois avant d'arriver. (37)

2. Blocs périphériques et sympathiques

Les blocs d'analgésiques périphériques sont principalement indiqués pour des lésions périphériques, par exemple au niveau des membres. Ils se font en injection unique avec une efficacité de durée limitée. Pour avoir un effet prolongé, il est possible de réaliser des blocs neurolytiques, c'est à dire des blocs par destruction nerveuse soit chimiques (alcool, phénol) ou thermiques (radiofréquences, cryothérapie). Le risque est la persistance de douleur ou l'apparition de nouvelles douleurs par régénération nerveuse, développement de névromes ou par désafférentation. (100)

Un bloc au niveau du système sympathique peut également être réalisé, par exemple dans le cadre de douleurs abdominales viscérales. Dans ce cas, les blocs sympathiques peuvent être utilisés tels que les blocs du ganglion stellaire ou les blocs du plexus coeliaque.

Habituellement, les blocs nerveux étaient indiqués en dernier recours au stade 4 de l'OMS. Cependant, une étude randomisée sur 108 patients d'un bloc sympathique par neurolyse

précoce contre tardif sur des douleurs cancéreuses abdomino-pelviennes montre une diminution des prises médicamenteuses orales et une amélioration de la qualité de vie. Cette technique pourrait être considérée plus tôt dans la prise en charge si elle est indiquée. (101)

3. Cordotomie`

La cordotomie cervicale percutanée est une technique interventionnelle permettant de traiter des douleurs réfractaires au traitement conventionnel. Elle consiste à interrompre le faisceau spinothalamique latéral du côté controlatéral aux douleurs provoquant un déficit de sensation douloureuse et de température du côté controlatéral. La cordotomie est le plus fréquemment utilisée dans le cadre de douleurs liées à un syndrome pancoast-tobias, à un mésothéliome ou à des lésions osseuses. (100) De nombreuses études ont été réalisées sur cette technique. Une revue de la littérature publiée en 2014 conclue que la cordotomie cervicale percutanée devrait être considéré aussi tôt que l'utilisation d'opioïdes forts en douleur du cancer. (102) Plus récemment, une étude randomisée publiée en 2019, cordotomie cervicale percutanée versus suivi standard par une équipe palliative interdisciplinaire sur 16 patients ayant des douleurs du cancer unilatérales montre une réduction de plus de 33% de l'intensité de la douleur chez les patients ayant reçu la cordotomie cervicale comparativement aux patients ayant eu un suivi standard. (103) Les complications rencontrées sont principalement liées à une lésion accidentelle d'un faisceau adjacent au faisceau spinothalamique latéral.

4. Radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle telle que la vertebroplastie, la cimentoplastie, l'ablation par radiofréquence ou la cryothérapie est indiquée pour soulager des douleurs vertébrales liées à des métastases osseuses et/ou une fracture impliquant une compression médullaire sans atteintes neurologiques. Malgré l'efficacité et le faible risque associé, ces procédures peu invasives restent difficiles d'accès du fait d'un coût élevé et du manque de disponibilité d'un personnel qualifié. L'utilisation de ces techniques reste donc réservée à des patients avec des douleurs vertébrales sévères et invalidantes, réfractaires aux traitements antalgiques par voie systémique. (104)

La vertebroplastie par voie percutanée consiste en une injection de ciment et de poly méthacrylate de méthyle dans le corps vertébral qui permet une stabilisation mécanique de la lésion ou de la fracture augmentant la force de l'os et soulageant les douleurs. La cimentoplastie est une variante de la vertebroplastie. Elle est réalisée en gonflant un ballon dans le corps vertébral afin de créer un espace vide où pourra se placer le ciment afin de corriger la hauteur et l'irrégularité vertébrale. (104)

Une revue de la littérature publiée en 2015 incluant 5 études descriptives avec plus de 50 patients, 2 sur la cimentoplastie et 3 sur la vertebroplastie conclue à des recommandations seulement en faveur de la cimentoplastie dans le cadre de douleurs vertébrales d'origine tumorale ou métastatique. Cependant, devant la faible preuve scientifique des études incluses, ces recommandations sont peu robustes. (105)

Une autre revue publiée en 2016 incluant 6 études randomisées comparant la cimentoplastie aux traitements antalgiques usuels retrouve une diminution de l'intensité de la douleur et une augmentation de la qualité de vie chez les patients ayant eu une cimentoplastie. (106) D'autres études robustes sont nécessaires afin de confirmer ces données. Les contre-indications de ces procédures sont les troubles de la coagulation, des symptômes neurologiques de compression médullaire, un effondrement vertébral complet, une infection local ou systémique, les lésions osseuses de type ostéocondensantes. Des complications à type de fuite de ciment dans 20 à 70% des cas, une embolie cimentaire chez 26% des patients sont présentes. Le risque de fracture vertébrale après ces procédures peut-être un évènement indésirable courant. (104)

5. Administration intrathécale

L'administration intrathécale est la technique qui nous intéresse particulièrement dans notre travail. Elle est détaillée au chapitre suivant.

F. Antalgie intrathécale



Figure 9 : SYNCHROMED II, pompe implantable programmable à débit variable

1. Généralités

a) Historique

En 1899, c'est le chirurgien lyonnais, Mathieu Jaboulay qui fut le premier à avoir eu l'idée d'injecter de la morphine en intrathécale à visée chirurgicale chez l'homme. L'idée d'injecter de la morphine en intrathécale à visée antalgique revient au japonais Otojiro Kitagawa le 2 avril 1901. La rachianesthésie devient une technique courante dès les années 1940. Avec la découverte en 1973 des récepteurs spinaux aux opiacés, l'utilisation de pompes implantables pour l'administration de médicaments par voie intrathécale en continue se développe. La première implantation chez l'homme a lieu en 1981. Puis c'est en 1991 qu'apparaît sur le marché la première pompe programmable qui permet de modifier la concentration du mélange contenu dans le réservoir. Les premiers modèles de pompes type « patient controlled analgesia » sont disponibles depuis 2004 notamment aux Etats-Unis. (107)

Depuis 2009, le dispositif SYNCHROMED II, pompe implantable, à débit variable est pris en charge par l'Assurance Maladie. (108)

b) Principe

Le principe est de distribuer des antalgiques au plus près des récepteurs médullaires afin d'avoir un effet direct au niveau de leur site d'action. Cela permettra une antalgie supérieure dans le but de diminuer les doses des analgésiques distribués par voie systémique et d'entraîner moins d'effets secondaires. (92, 107)

c) Bases physiologiques et mécanismes d'action

L'action sur les récepteurs médullaires est directe. Chaque molécule peut agir sur des récepteurs synaptiques différents. Les morphiniques vont pouvoir agir en pré ou post synaptique sur les récepteurs μ et δ . La clonidine va agir sur les récepteurs α_2 adrénergique pré et post synaptique. Le midazolam va lui agir sur les récepteurs Gaba A pré et post synaptique. Les anesthésiques locaux vont eux agir sur les canaux sodiques post synaptiques. Le ziconotide va agir sur les canaux calciques pré synaptiques et la kétamine sur les récepteurs NMDA post synaptiques. (92, 107)

2. Molécules utilisées et association

a) Opiacés

La plus grande expérience est avec la morphine qui est la première molécule validée dans les consensus. Elle présente une biodisponibilité adaptée avec une longue durée d'action. Il n'y a pas de toxicité directe et elle ne nécessite pas d'adjuvants spécifiques ce qui permet une sécurité d'emploi. Elle reste stable dans la pompe environ 90 jours.

Les effets secondaires sont les suivants :

- prurit
- nausée et vomissements
- rétention urinaire, plus fréquente chez l'homme après 65ans, reste transitoire
- troubles du transit : constipation ou diarrhée post-implantation
- rétention d'eau
- impuissance et diminution de la libido
- troubles psychiques : syndromes dépressifs, anxiété, hallucinations, délires

Il est possible d'utiliser d'autres opiacés tels que l'hydromorphone qui n'est pas disponible en France. Le fentanyl et le sufentanyl n'ont pas d'intérêt en antalgie intrathécale. La méthadone n'a pas fait l'objet d'expérience clinique pour le moment. (92, 107)

b) Clonidine

La clonidine est un agoniste α -2-adrenergique. Elle produit une antalgie en activant les récepteurs α -2-adrenergique situés au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. (109) En Europe, elle est commercialisée en Catapressan à la concentration de 150 μ g/ml. Cliniquement, l'utilisation intrathécale de la Clonidine est très efficace dans les douleurs neuropathiques du cancer et sa combinaison avec un morphinique est plus efficace que la morphine seule. En effet, une étude sur 85 patients atteints de cancer avec des douleurs réfractaires, contrôlée morphine et clonidine intrathécale versus morphine intrathécale seule retrouve que le groupe « morphine + clonidine » a des scores de douleur plus faibles que le groupe « morphine seule ». (110)

Les effets secondaires les plus retrouvés sont l'hypotension, la bradycardie et un effet sédatif.

c) Anesthésiques locaux : Ropivacaine-Bupivacaine- Levobupivacaine

Les anesthésiques locaux ont une action synergique aux morphiniques en bloquant les canaux sodiques. Ils agissent sur les douleurs nociceptives et neuropathiques. Le délai d'action est très court d'environ trois minutes. Ils restent stables dans la pompe plus de 40 jours.

Seule la Ropivacaine est utilisée en France.

Les effets secondaires sont les suivants :

- Bloc moteur si dose très élevée, supérieur à équivalent de 30mg de Ropivacaine
- Rétention urinaire
- Hypotension dans les 48 heures après l'implantation (92, 107)

d) Ziconotide

Le ziconotide est un peptide que l'on retrouve dans le venin qu'utilise le conus magus, un mollusque marin vivant dans l'océan indien et pacifique. C'est un antagoniste des canaux calciques de type N, exclusivement en usage intrarachidien et en perfusion continue. Une étude publiée en 2004 contrôlée randomisée « Ziconotide » versus « Placebo » sur 111 patients atteints de cancer ayant des douleurs réfractaires montre une réduction de la douleur dans le groupe « Ziconotide » de 53% (74mm à l'inclusion et 35,7mm à 5-6jours) contre une réduction de la douleur de 18% dans le groupe « Placebo »(77,9mm à l'inclusion et 61mm à 5-6jours). (111) Cependant cette étude ne nous permet pas de connaître l'efficacité du ziconotide à plus de 3 semaines.

e) Autres

(1) Anti-NMDA

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. L'utilisation de la kétamine par voie intrathécale n'est actuellement pas recommandée dans la prise en charge de syndrome douloureux chronique. Certes, il existe que peu d'expérience chez l'homme. Mais une toxicité spinale a été retrouvée chez l'animal après utilisation à long terme de Kétamine. (112) Les conservateurs, chlorobutanol ou benzethonium, sont expérimentalement neurotoxiques (œdème, démyélinisation et dégénérescence focale) et l'innocuité de la kétamine elle-même, sans conservateur, reste controversée. (113) Cependant, en douleur du cancer, dans certaines situations palliatives, la kétamine intrathécale pourrait être une alternative thérapeutique. En effet, la morphine par voie intrathécale est souvent utilisée en première intention. Lorsque son utilisation est prolongée, peut se manifester des phénomènes de tolérance, voire d'hyperalgésies. La kétamine intrathécale peut ainsi limiter la tachyphylaxie à la morphine tout en limitant la possibilité d'effets secondaires de l'administration per os ou IV. (114)

Une série de case report entre 1996 et 2005 ont été publiée montrant ainsi la diminution spectaculaire de la douleur allant de 35 à 92jours et sans effets secondaires significatifs chez des patients ayant des douleurs du cancer réfractaires avec un traitement intrathécale

par morphine associé à des anesthésiques locaux. L'administration de kétamine a permis la réduction des doses de morphines et des anesthésiques locaux. (115, 116, 117) Cependant, à l'heure actuelle des études avec un niveau de preuve suffisante sont manquantes. (118)

(2) Midazolam

Le midazolam est un agoniste des récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique. Une étude sur 4 patients ayant des douleurs neurologiques ou musculosquelettiques chroniques réfractaires suggère une efficacité antalgique de son utilisation intrathécale. (119) Cependant, à l'heure actuelle aucune étude robuste n'a été réalisée sur son utilisation intrathécale dans la prise de la douleur, notamment de la douleur cancéreuse. (120) De plus, Une étude animale sur le lapin a montré qu'il pourrait après une utilisation à long terme être pourvoyeur d'une neurotoxicité. (121)

(3) Baclofene

Le Baclofène est un autre agoniste des récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique. Son utilisation intrathécale est efficace pour le traitement de la spasticité. Mais il n'existe pas à ce jour d'études cliniques convenables sur son utilisation dans le traitement de la douleur du cancer. Bien qu'ayant des propriétés analgésiques, son utilisation dans le traitement de la douleur est limitée par un effet indésirable, la faiblesse motrice. (122)

f) Association à privilégier

En douleur cancéreuse, les recommandations de la « Polyanalgesic Consensus Conference » de 2017 suggèrent qu'une association de traitement peut être justifiée comme stratégie en première ligne. (123) En effet, la présence de multiples récepteurs sur la corne postérieure de la moelle et le besoin de soulager rapidement les patients sont des arguments en faveur de la mise en place d'une association. De plus, de nombreuses études ont démontré une action synergique de l'association de plusieurs molécules comme les opioïdes et la bupivacaine (124), les opioïdes et la clonidine (125) ou encore la morphine et le ziconotide. (126)

Table 14. Cancer or Other Terminal Condition-Related Pain With Diffuse Nociceptive or Neuropathic Pain.					
Line 1A	Ziconotide			Morphine	
Line 1B	Hydromorphone			Morphine or hydromorphone + bupivacaine	
Line 2	Hydromorphone or morphine + clonidine			Morphine or hydromorphone + ziconotide	
Line 3	Hydromorphone or morphine or fentanyl + bupivacaine + clonidine	Ziconotide + bupivacaine		Ziconotide + clonidine	Hydromorphone or morphine or fentanyl + bupivacaine + ziconotide
Line 4	Sufentanil + ziconotide	Baclofen	Sufentanil + bupivacaine	Sufentanil + clonidine	Bupivacaine + clonidine + ziconotide
Line 5	Sufentanil + bupivacaine + clonidine		Sufentanil + bupivacaine + ziconotide		Sufentanil + clonidine + ziconotide
Line 6	Opioid* + bupivacaine + clonidine + adjuvants [†]				

*Opioid (all known intrathecal opioids).
[†]Adjuvants include midazolam, ketamine, octreotide.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des traitements en intrathécale en douleur du cancer

3. Mise en pratique

a) Indications et Type de pompe

Les patients souffrant d'effets secondaires importants lors d'un traitement par opiacés par voie orale, transdermique ou intraveineuse ainsi que les patients pour lesquels de hautes doses de morphiniques n'apportent pas de soulagement suffisant sont des patients pour lesquels l'indication d'implantation d'une pompe intrathécale peut-être retenue. D'autres éléments doivent être pris en considération : échec d'un traitement conservateur, absence d'indication à un traitement chirurgical curateur, compliance thérapeutique, facteurs psychologiques, considérations anatomiques et techniques pouvant interférer avec l'implantation de la pompe (par exemple : scoliose, poche de colostomie, néphrostomie ou cathéter vésical sus-pubien).

(20)

(1) Indications dans les douleurs du cancer

L'administration de médicaments par voie intrathécale a été admise comme alternative acceptable au traitement médical conventionnel chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses réfractaires. Les diverses combinaisons médicamenteuses, notamment avec des anesthésiques locaux très efficaces en présence de douleurs cancéreuses au niveau abdominal ou thoracique permet un traitement personnalisé et significativement moins d'effets secondaires qu'un traitement aux opiacés per os. Malgré un coût initial important

lié au matériel, l'administration est plus rentable qu'un traitement médical optimal après 3 mois d'utilisation. Devant l'incertitude des pronostics d'espérance de vie en oncologie, certains auteurs recommandent l'implantation d'une pompe chez des patients dont l'espérance de vie est supérieure à 3 mois et qui ne présentent pas de signe évident de mort imminente. (127)

Les types de douleurs cancéreuses les plus retrouvés qui amènent à l'implantation sont les douleurs thoraciques et abdomino-pelviennes. (Ex : douleur induite par un carcinome pancréatique, douleur induit par une tumeur pelvienne d'évolution loco-régionale)

(2) Autres indications

Les indications les plus courantes à une thérapie intrathécale sont les douleurs rachidiennes, principalement lombo-sciatalgies persistantes après chirurgie du rachis, fractures vertébrales et rétrécissements canaux. On peut également y avoir recours dans les pathologies non rachidiennes tels que le syndrome douloureux régional complexe, les neuropathies périphériques, la pancréatite chronique et les maladies rhumatismales. (128) Une évaluation psychologique doit être effectuée avec l'implantation chez ces patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses. La dépression, l'anxiété sévère, l'addiction médicamenteuse et les troubles significatifs de la personnalité représentent un mauvais pronostic de succès.

Une autre indication de l'administration continue de médicaments par voie intrathécale est retrouvée en particulier en médecine physique et de réadaptation, notamment chez des patients ayant eu un traumatisme médullaire ou cérébral, atteints de sclérose en plaques ou d'infirmité motrice cérébrale. L'administration intrathécale de baclofène est un traitement efficace de la spasticité. On y a recours pour des patients dont la spasticité restreint les postures et le nursing, interfère avec l'autonomie fonctionnelle, la marche et provoque des douleurs. L'objectif est d'atténuer l'hypertonie, les spasmes et la douleur ainsi que de prévenir les complications orthopédiques et cutanées. (107)

(3) Types de pompes

Il existe deux types de dispositifs :

- Soit un cathéter tunnélisé relié directement à une pompe PCA externe par une chambre implantée
- Soit un cathéter tunnélisé relié à une pompe totalement implantée de 20 ou 40ml

Le choix du dispositif dépend essentiellement de l'espérance de vie et de l'autonomie du patient. Les pompes totalement implantées, plus onéreuses sont réservées aux patients dont l'espérance de vie est supérieure à 3 mois. (92)

b) Technique d'implantation et remplissage

(1) Technique d'implantation

L'intervention se déroule sous anesthésie générale, patient en décubitus latéral. L'implantation d'un système d'administration intrathécale comporte deux étapes distinctes. La première, consiste en la mise en place d'un cathéter dans l'espace intrathécale. Le cathéter est introduit par voie lombaire sous fluoroscope et son extrémité doit être positionnée en arrière du cordon médullaire au niveau des métamères impliquées dans le processus douloureux. Après fixation sur le ligament inter épineux, la seconde phase inclut la tunnélisation du cathéter et l'implantation de la pompe. Le cathéter est tunnélisé jusqu'à la loge de la pompe interne placée généralement en fosse iliaque ou de la chambre implantée plutôt positionnée sur la face antérieure du thorax. (20)

(2) Remplissage

Les intervalles de remplissage varient entre 2 semaines à 6 mois en fonction du débit et du volume de la pompe, du nombre de bolus effectués par le patient et de la stabilité des médicaments en solution. Le remplissage doit être réalisé dans les conditions d'asepsie les plus strictes. On introduit une aiguille dans le réservoir au travers de la cloison de silicone de la pompe afin d'aspirer le contenu résiduel de la pompe. La comparaison du volume résiduel réel et celui prédit par la télémétrie permettent d'évaluer la précision de la pompe

et d'identifier d'éventuelles dysfonctions. On injecte ensuite dans la pompe le nouveau volume du mélange approprié au travers du filtre bactérien. En cas de difficulté, notamment chez les patients en surpoids, l'accès au réservoir peut être identifié par échographie. Afin d'éviter les problèmes de sevrage, l'alarme de la pompe reste réglée à un volume résiduel de 1 ou 2ml. La date du prochain remplissage doit être communiquée au patient. (20, 107)

c) Complications

(1) Complications liées à l'intervention chirurgicales

Les complications chirurgicales incluent les hémorragies, les infections, les fuites persistantes de liquide céphalorachidien et les lésions neurologiques. Les infections vont de l'infection superficielle à l'infection profonde (abcès épidual ou méningite). L'apparition d'une infection nécessite l'ablation complète du matériel implanté la plupart du temps. La céphalée post-ponction que l'on retrouve lors d'une fuite persistante de LCR affecte 20% des implantations de cathéter intrathécale. En présence de symptômes sévères ou persistants, un « Blood patch » peut être nécessaire. Il s'agit d'une injection autologue de sang dans l'espace péri-dural lombaire. (20, 107)

(2) Complications pharmacologiques

Elles peuvent être directement lié à la molécule administrée et aux effets secondaires de cette molécule. (cf : chapitre molécules administrées) D'autres complications sérieuses sont possibles comme les réactions anaphylactiques, la dépression ou l'arrêt respiratoire. Les effets secondaires liés à un sevrage d'une des molécules administrées peuvent également être retrouvés. (20, 107)

(3) Granulome

Enfin, l'apparition d'un granulome est souvent associée à l'administration intrathécale d'opiacés. Il s'agit d'une masse non infectieuse, localisée à l'extrémité du cathéter et essentiellement composée de fibroblastes et de collagène avec présence d'un infiltrat

inflammatoire de macrophages et de lymphocytes. Le granulome évolue progressivement d'une masse composée de collagène immature à une cicatrice organisée. Les risques principaux sont les conséquences neurologiques entraînant une compression médullaire. Le diagnostic est essentiellement clinique : douleur différente, déficit neurologique, perte d'efficacité de la thérapie intrathécale. Il est confirmé par l'IRM ou par une myélographie sous CT-scan. Dans la majorité des cas, le granulome régresse spontanément à l'arrêt du médicament responsable ou par retrait du cathéter de quelques centimètres. L'excision chirurgicale du granulome est parfois nécessaire si persistance d'un déficit neurologique moteur. (20, 107)

(4) Complications liées au remplissage, complications techniques

Des erreurs médicamenteuses (concentrations ou médicaments erronées), des erreurs de programmation, l'injection de médicaments hautement concentrés en dehors du réservoir, dans les tissus sous-cutanés peut provoquer une toxicité systémique, voir un surdosage létale.

Des complications techniques, comme une diminution abrupte du débit peuvent induire un syndrome de sevrage. Elles sont dues à une migration du cathéter, à son occlusion, à une plicature du cathéter, à une déconnection du cathéter ou encore à un arrêt du moteur de la pompe. (20, 107)

G. Une place pour l'antalgie intrathécale dans la démarche palliative ?

1. Antalgie intrathécale et recherche

Depuis plus de 40ans, de nombreuses études ont été publiées sur l'antalgie intrathécale. (109) Ses études suggèrent que l'antalgie intrathécale dans les douleurs cancéreuses réfractaires a une efficacité antalgique, une sécurité d'emploi, entraîne des économies de soins de santé et une réduction de la dose des morphiniques. La plupart de ses études sont des études descriptives rétrospectives, voir prospectives avec des échantillons souvent de petites tailles. Le niveau de preuve scientifique de ses études reste donc faible. (129) Une seule étude multicentrique randomisée publiée en 2002 sur 202 patients avec des douleurs

cancéreuses réfractaires comparant la prise en charge usuelle avec des antalgiques per os et l'utilisation de la morphine par voie intrathécale montre une réduction significativement plus importante dans le groupe expérimentale (3,90 vs 3,05) ainsi qu'une survie globale à 6 mois plus importante. (53,9% vs 37,2%) (131) Une autre étude randomisée publiée en 2004 sur 95 patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires comparant l'utilisation intrathécale du Ziconotide versus placebo montre un pourcentage clinique et statistique de soulagement de la douleur plus important dans le groupe Ziconotide (52,9% vs 17,5%, $p < 0,001$)

Certains scientifiques comme Kurita au vue de l'absence d'étude contrôlée randomisée sur l'antalgie intrathécale dans la prise en charge des douleurs cancéreuses réfractaires en fin de vie pensent qu'un besoin d'autres études randomisées contrôlées est nécessaire pour justifier l'usage de l'antalgie intrathécale en douleur cancéreuse. (132)

D'autres scientifiques comme Breivik pensent que le nombre d'études et de preuves sont suffisantes pour juger que l'antalgie intrathécale est efficace en douleur cancéreuse et questionne l'intérêt de réaliser des études contrôles randomisée supplémentaires au point de vue éthique sur l'inclusion de patients atteints de douleurs cancéreuses réfractaires dans ce genre d'études. (133)

2. Antalgie intrathécale et démarche palliative

Dans ses référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support concernant la prise en charge de la douleur cancéreuse par l'antalgie intrathécale (92), L'AFSOS nous indique que l'objectif de l'antalgie intrathécale est de :

- avoir un meilleur contrôle sur la douleur
- améliorer la qualité de vie

Nous avons vu dans le paragraphe précédent qu'il existe de nombreuses études concernant le contrôle sur la douleur et l'antalgie intrathécale. Cependant, il n'existe pas d'études à ce jour concernant l'amélioration de la qualité de vie et l'antalgie intrathécale.

La qualité de vie est définie selon l'OMS comme « la façon dont les individus perçoivent leur position dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels ils vivent et en relation avec leurs buts, attentes, normes et préoccupations. Il s'agit d'un

concept large, qui incorpore de façon complexe la santé physique d'une personne, son état psychologique, son degré d'indépendance, ses relations sociales, ses convictions personnelles et sa relation avec des éléments importants de l'environnement. » (134)

L'OMS a défini six grandes dimensions qui décrivent les aspects essentiels de la qualité de la vie dans une perspective transculturelle : la santé physique, l'état psychologique, le degré d'indépendance, les relations sociales, l'environnement et la spiritualité. Comme cité dans le chapitre 1, l'un des objectifs clés dans la démarche palliative est d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs entourages.

3. Question de recherche

L'antalgie intrathécale chez des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires a-t-elle sa place dans la démarche palliative ?

II. MATERIELS ET METHODES

A. Caractéristique de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective multicentrique réalisée dans la région Occitanie.

B. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal :

Evaluer les différentes dimensions de la qualité de vie après la mise en place d'une antalgie par voie intrathécale chez des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires.

2. Objectifs secondaires :

- Evaluer les différents symptômes altérant le confort à J15, J30, J60 et J90 après la mise en place d'une antalgie par voie intrathécale chez des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires.
- Evaluer l'autonomie fonctionnelle des patients après la mise en place d'une antalgie intrathécale.
- Evaluer l'impact de la mise en place d'une antalgie intrathécale sur l'entourage proche.
- Identifier le lieu de vie après la mise en place d'une antalgie intrathécale

C. Sélection et inclusion des patients

Les patients de cette étude ont été sélectionnés par les algologues ou médecins de soins palliatifs des différents centres ou instituts hospitaliers participants à l'étude. Ils présentaient tous une pathologie cancéreuse à un stade avancé associé à une douleur localisée réfractaire aux traitements antalgiques par voie générale ou ayant des effets indésirables liés aux traitements antalgiques, avaient une espérance de vie estimée supérieure à trois mois et pouvaient bénéficier d'une antalgie intrathécale. Après validation et acceptation de la mise en place d'une antalgie intrathécale en réunion de concertation pluridisciplinaire et par le patient, il était proposé aux patients de participer à l'étude.

Le calcul du Nombre de sujets nécessaires (NSM) n'a pas été possible du fait de l'absence d'études équivalentes. La taille de l'échantillon initialement a été estimée à 50 patients à la vue d'une file active de patients peu conséquents dans les différentes structures.

Les patients ont été prospectivement inclus dans l'étude après avoir été informé sur les objectifs de l'étude et après avoir recueilli leurs consentements éclairés et signés, sur une période de 12 mois, entre Novembre 2018 et Novembre 2019, de manière multicentrique, au CHU de Montpellier, au CHU de Nîmes, à l'ICM de Montpellier et à l'ONCOPOLE de Toulouse.

Les inclusions ont été réalisées :

- par le Dr Bruno RICHARD au CHU de Montpellier

- par le Dr Olivier BREDEAU au CHU de Nîmes
- par le Pr Philippe CUVILLON à l'ICM de Montpellier
- par le Dr Jacques POUYMAYOU à l'ONCOPOLE de Toulouse.

La présente étude était expliquée puis proposée aux patients éligibles en consultation avec remise de la lettre d'information et du formulaire de consentement.

Les critères nécessaires à l'inclusion étaient les suivants :

- Patient de plus de 18 ans
- Obligation d'affiliation ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Patient atteint d'un cancer en phase palliative avec une douleur réfractaire à un traitement antalgique bien conduit ou ayant des effets indésirables liés aux traitements antalgiques altérant la qualité de vie
- Douleur localisée dans une topographie accessible à l'antalgie intrathécale (par exemple : membres inférieurs, abdominopelvienne, syndrome de Pancoast-Tobias)
- Consentement éclairé du patient pour l'intervention
- Patient en capacité de répondre aux questionnaires d'évaluation utilisés
- Pronostic vital estimé supérieur à 2 mois
- Patient remplissant toutes les conditions à la pose d'une antalgie intrathécale

Les critères de non-inclusions étaient les suivants :

- Présence d'une hypertension intracrânienne
- Refus du patient d'être inclus dans l'étude
- Refus du patient de la pose de la pompe d'antalgie intrathécale
- Patient présentant une ou plusieurs localisations de douleurs réfractaires non accessibles à une antalgie intrathécale

D. Méthodes d'intervention

La mise en place de l'antalgie intrathécale correspond à l'intervention étudiée. Elle consiste en une chirurgie d'environ 2 heures avec mise en place du cathéter au niveau de la zone médullaire cible et mise en place de la pompe au niveau de la fosse iliaque droite. En

générale, le début de l'antalgie intrathécale a lieu peu de temps après la chirurgie avec le premier remplissage qui correspond au J0 dans cette étude. Les réglages posologiques et les essais d'association moléculaires ainsi que le sevrage des antalgiques per os ont lieu dans les 15 premiers jours.

E. Méthodes d'évaluation

1. Critères de jugement

- Échelle ESAS à J-1, à J15, à J30, J60
- Échelle ADL à J-1, à J15, à J30, J60
- Impact entourage

Le critère de jugement principal étant la variation de l'intensité de différents symptômes sur une échelle numérique, nous pouvons la décrire à présent.

L'échelle ESAS, « Edmonton Symptom Assessment System » a été choisie pour cette étude. C'est une échelle d'auto-évaluation des symptômes les plus courants en soins palliatifs : douleur, dyspnée, fatigue, somnolence, appétit, anxiété, déprime, bien-être et d'autres symptômes éventuels. C'est un test validé en français (135, 136) rapide qui ne nécessite quelques minutes pour être rempli, qui est facile à expliquer et utiliser. L'évolution des différents symptômes et l'effet des traitements médicamenteux peuvent alors être mesurés en comparant les évaluations les unes aux autres. Elle va de 0 (symptôme non présent) à 10 (symptôme maximale imaginable). Comme « les troubles du sommeil » est également un symptôme très fréquent chez les patients avec des douleurs cancéreuses, il a été décidé de l'évaluer également de manière systématique.

Nous sommes partis du principe qu'une variation d'intensité de symptômes était cliniquement significative lorsqu'elle était supérieure ou égale à 2 points.

L'échelle ADL « Activities of Daily Living » de Katz, a été choisie également pour cette étude. C'est une grille d'évaluation de l'autonomie pour les activités basales de la vie quotidienne. Son score va de 0 à 6. C'est un test validé (137, 138), rapide qui permet d'avoir une idée sur l'autonomie ou de la dépendance fonctionnelle des patients.

Nous sommes partis du principe qu'il y avait un maintien de l'autonomie du patient lorsqu'il n'y avait pas de différence significative du score de l'échelle ADL.

2. Interview

Le recueil de données s'est effectué de manière prospective, essentiellement par appel téléphonique par le même investigateur. Le recueil de données par appels téléphoniques dure pour chaque évaluation entre 5 et 10 minutes, les questionnaires sont facilement compris par les patients. Un 1^{er} appel a lieu le matin en générale entre 9 heures et 12 heures. S'il n'y avait pas de réponse au premier appel, un message vocal était laissé afin que le patient puisse rappeler. Si le patient n'avait pas rappelé dans la journée, un deuxième appel avait lieu entre 16h et 19h.

Particularité de l'Oncopole :

Pour les patients de l'Oncopole, la première évaluation à J-1 avant le début de l'antalgie intrathécale a été réalisé par le Dr POUYMAYOU.

3. Elaboration du recueil de données

Les différentes données sont recueillies par l'investigateur principal et stocké dans un dossier papier. Ces données sont ensuite retranscrites par lui même sur un tableau Excel.

Les différentes données recueillies étaient les suivantes :

Données initiales :

- Date de naissance
- Sexe du patient
- Pathologie cancéreuse initiale
- Localisation de la douleur
- Etiologie de la douleur
- Date de l'implantation de la pompe intrathécale
- Date de l'instauration de l'antalgie intrathécale
- Consentement éclairé signé par le patient

Données avant l'instauration de l'antalgie intrathécale : (à J-1)

- Echelle de la gestion des symptômes (ESAS) avant l'implantation
- Echelle de l'autonomie (ADL) avant l'implantation

Données suite à l'instauration de l'antalgie intrathécale : (à J15, J30, J60, J90)

- Echelle de la gestion des symptômes (ESAS) avant l'implantation
- Echelle de l'autonomie (ADL) avant l'implantation
- Patient à domicile ou hospitalisé
- Impact sur l'entourage : positif, nul ou négatif
- Date du décès du patient avec calcul de la durée d'utilisation de l'analgésie intrathécale

	T0	T1 (J-1)	T2 (J15)	T3 (J30)	T4 (J60)	T5 (J90)
Vérification critères d'inclusion et d'exclusion	×					
Données démographiques et Antécédents	×					
Evaluation de la gestion des symptômes		×	×	×	×	×
Evaluation de l'autonomie		×	×	×	×	×
Recueil du Maintien au domicile ou d'une hospitalisation			×	×	×	×
Evaluation de l'impact sur l'entourage			×	×	×	×
Décès du patient			×	×	×	×

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des étapes de recueil de données

4. Déroulement de l'étude

L'indication de l'antalgie intrathécale sera posée par le médecin référent du patient. Cette décision sera validée en suivant en réunion de concertation pluridisciplinaire. La mise en place d'une antalgie par voie intrathécale sera donc proposée au patient. Si ce dernier

accepte, une proposition de participer à l'étude sera faite. Si le patient souhaite participer à l'étude, une information concernant l'étude sera donnée oralement et par écrit et un consentement éclairé sera signé par le patient. Le médecin référent donnera cette information à l'investigateur principale qui vérifiera les critères d'inclusion et d'exclusion et réalisera les différentes évaluations. Une évaluation initiale aura lieu un jour avant le début de la mise en place d'une antalgie intrathécale. S'il existe un délai entre l'implantation de la pompe d'antalgie intrathécale, l'évaluation initiale sera réalisée avant le premier remplissage de la pompe. Le suivi du patient ensuite comprendra une évaluation à J15, J30, J60 et enfin J90 du début de l'antalgie intrathécale.

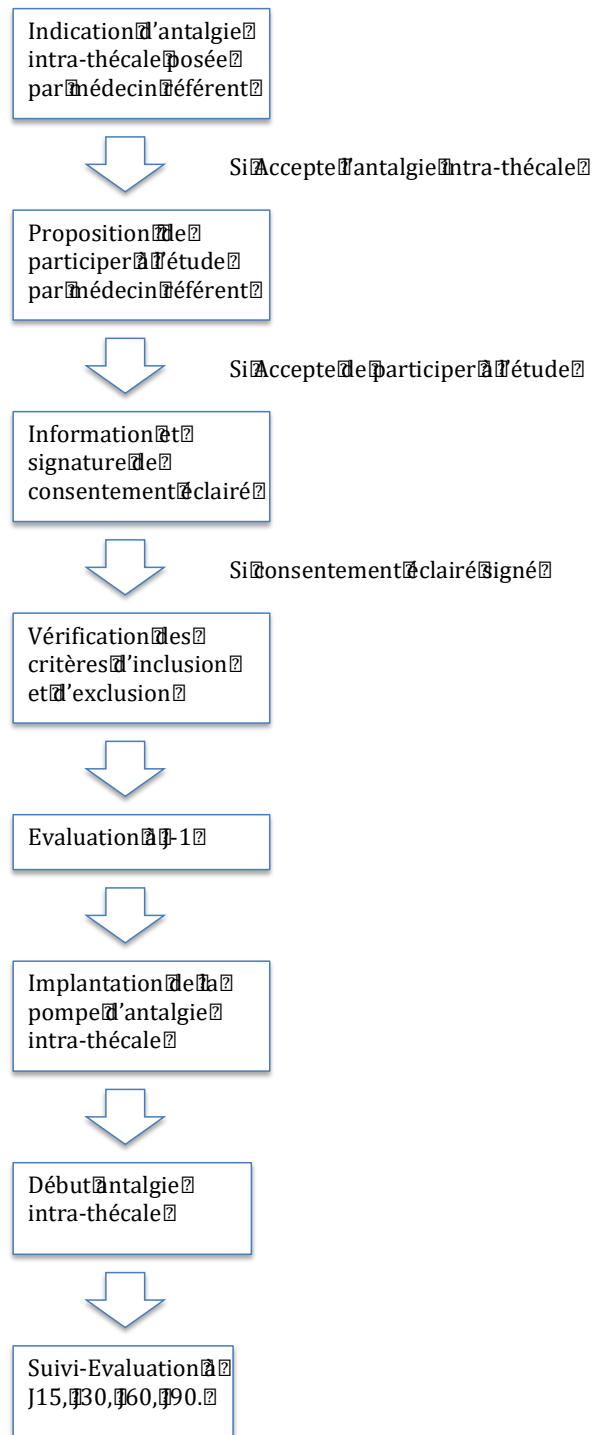


Figure 10 : Déroulement de l'étude

F. Méthodes d'analyse statistiques

Les variables quantitatives seront décrites par le nombre d'observations (N), moyenne, médiane, et étendu (valeurs minimum et maximum). Les variables qualitatives seront décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chacune des modalités. Les scores (variables quantitatives) de chaque symptôme (ESAS) et de l'échelle ADL à chaque évaluation ont été comparés à ceux de l'évaluation J-1 (inclusion) par un test non-paramétrique de Wilcoxon pour des échantillons appariés (soit comparaison de type avant versus après).

Le test du Chi-2 sera utilisé pour la comparaison des proportions.

Nous avons réalisé une analyse longitudinale de l'évolution de chaque score ESAS (symptôme) et de l'échelle ADL au cours du temps en utilisant des modèles linéaire mixtes. L'utilisation de ces modèles permet de prendre en compte le caractère répété des mesures. Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de signification considéré est de 5%. Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel STATA 16 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

III. Résultats

A. Caractéristiques sociodémographiques

Le nombre de patients inclus dans l'étude est 20 patients (âgés entre 18 et 86 ans), dont 45% sont des femmes (n=9 patientes). Il n'y a pas eu de perdus de vue. La moyenne d'âge de la population en étude est de 60 ans (écart-type 15.3) (la médiane d'âge est de 62 ans). Les détails de la distribution par tranche d'âge selon sexe sont présentés ci-dessous. Chez les femmes, 77.9% de patientes seront âgés de 62 ans ou plus (n=7) versus 36% chez les hommes (n=4).

Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques.

Age	Sexe		Total
	Femme	Homme	
< 62 ans	2 (22.2%)	7 (63.6%)	9 (45%)
≥ 62 ans	7 (77.9%)	4 (36.4%)	11 (55%)
Total	9 (100%)	11 (100%)	20

Au cours de l'étude, nous observons 1 décès à J30, 4 décès à J60 et 3 décès à J90. Au total, à la fin de l'étude, nous observons donc 8 décès et 12 patients encore en vie.

B. Types de cancer et caractéristiques de la douleur

Les types de cancer sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Type de cancer.

Type de cancer	N	%
Digestif	5	25%
Sein + Métastases osseuses	4	20%
Poumon	3	15%
Col de l'utérus	2	10%
Rénal	2	10%
Autres	4	20%

Les autres types de cancer sont 1 cancer oro-pharyngé, 1 neurofibrome, 1 rhabdomyosarcome et 1 cancer indéterminé.

La localisation et le type de douleur sont représentés dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Localisation des douleurs

Localisation des douleurs	N	%
Tête et cou	3	15%
Rachis	2	10%
Thorax	1	5%
Abdomino-pelvien	7	35%
Membre supérieur	4	20%
Membre inférieur	7	35%

Il existe 4 localisations multiples : 2 au bassin avec une sciatalgie, 1 au niveau du rachis et au niveau sacrée, 1 au niveau sacrée avec une sciatalgie.

Tableau 8: Type de douleur

Type de douleur	N	%
Par compression nerveuse	14	70%
Douleur tumorale localisée	4	20%
Douleur métastatique	2	10%

C. Résultats à l'inclusion (J-1)

A l'inclusion (**Tableau 9**), nous observons que les symptômes fatigue, sommeil, douleur et somnolence sont ceux qui présentent les scores médians les plus élevés (médianes de 6 pour fatigue et sommeil, de 5.8 pour la douleur et de 5.0 pour la somnolence). Les symptômes les plus faibles seraient l'essoufflement et la déprime, avec des scores médians de 0 (range [0; 7.5]) et 2 (range 0 ; 8) respectivement. Quant à l'échelle d'autonomie ADL, elle a une médiane de 5.8 à l'inclusion (range [1; 5.6]).

Tableau 9: ESAS et ADL (variables quantitatives) à l'Inclusion (J-1)

Variables	Total (N=20)			
	N	Moyenne	Médiane	Range
Douleur_V1	20 0	5.32	5.8	[0;8]
Fatigue_V1	20 0	5.75	6.0	[0;10]
Nausée_V1	20 0	0.75	0.0	[0;5]
Déprime_V1	20 0	2.40	2.0	[0;8]
Anxiété_V1	20 0	3.15	3.0	[0;8]
Somnolence_V1	20 0	4.70	5.0	[0;10]
Manque_Appétit_V1	20 0	3.78	3.5	[0;10]
Essoufflement_V1	20 0	1.38	0.0	[0;7.5]
Bien-être_V1	20 0	3.65	4.3	[0;9]
Sommeil_V1	20 0	5.55	6.0	[1;10]
ADL_v1	20 0	5.10	5.8	[1.5;6]

Lorsque nous analysons les variables en catégories (**Tableau 10**), nous observons que pour chacun des symptômes fatigue, somnolence et sommeil, 40% des patients se trouvent dans la catégorie forte (ou sévère), soit avec un score entre [7;10]. Pour les symptômes douleur et manque d'appétit, ce serait 35% de patients qui se trouvent dans cette catégorie. Enfin, 1 seul patient présente une dépendance majeure alors que 55% des patients sont autonome à l'inclusion (ADL>5).

Tableau 10 : ESAS et ADL (variables en catégories) à l'Inclusion (J-1)

Variables	Total (N=20)	
	N	%
Douleur_V1		
	Faible (<=3)	5 25.00
	Modérée [4;6]	8 40.00
	Forte [7;10]	7 35.00
Fatigue_V1		
	Faible (<=3)	1 5.00
	Modérée [4;6]	11 55.00
	Forte [7;10]	8 40.00
Nausee_V1		
	Faible (<=3)	18 90.00
	Modérée [4;6]	2 10.00
Deprime_V1		
	Faible (<=3)	15 75.00
	Modérée [4;6]	3 15.00
	Forte [7;10]	2 10.00
Anxiete_V1		
	Faible (<=3)	11 55.00
	Modérée [4;6]	5 25.00
	Forte [7;10]	4 20.00
Somnolence_V1		
	Faible (<=3)	7 35.00
	Modérée [4;6]	5 25.00
	Forte [7;10]	8 40.00
Manque_Appétit_V1		
	Faible (<=3)	10 50.00
	Modérée [4;6]	3 15.00
	Forte [7;10]	7 35.00
Essoufflement_V1		
	Faible (<=3)	17 85.00
	Modérée [4;6]	1 5.00
	Forte [7;10]	2 10.00
Bien-etre_V1 (échelle ESAS inversé)		
	Faible [7;10]	2 10.00
	Modérée [4;6]	11 55.00
	Forte (<=3)	7 35.00
Sommeil_V1		

	Faible (<=3)	5	25.00
	Modérée [4;6]	7	35.00
	Forte [7;10]	8	40.00
ADL_v1	Dép. majeure (ADL<3)	1	5.00
	Dép. modérée (ADL:[3;5])	8	40.00
	Autonome (ADL>5)	11	55.00

D. Résultats à J15, J30, J60 et J90.

Nous présentons dans les Tableaux 11 à 18 un descriptif des symptômes aux évaluations à J15, J30, J60 et J90.

Les Tableaux 11, 13, 15 et 17 présentent le descriptif des variables en tant que variables quantitatives, à travers de la moyenne, médiane et étendu (range).

Les Tableaux 12, 14, 16 et 18 présentent le descriptif des scores de chaque symptôme en catégories (faible, modéré, forte), soit en tant que variables catégorielles (en utilisant des fréquences et pourcentages).

Tableau 11 : ESAS et ADL (variables quantitatives) à J15

Variables	Total (N=20)			
	N	Moyenne	Médiane	Range
Douleur_V2	20 0	3.72	3.8	[0;10]
Fatigue_V2	20 0	4.63	4.5	[0;7.5]
Nausée_V2	20 0	1.08	0.0	[0;6]
Déprime_V2	20 0	1.85	0.5	[0;6]
Anxiété_V2	20 0	1.90	1.3	[0;6]
Somnolence_V2	20 0	3.15	3.0	[0;8]
Manque_Appétit_V2	20 0	2.80	0.5	[0;10]
Essoufflement_V2	20 0	0.75	0.0	[0;5]
Bien-être_V2	20 0	4.07	4.8	[0;10]
Sommeil_V2	20 0	2.85	2.0	[0;9]
ADL_v2	20 0	5.03	5.5	[2;6]

Tableau 12 : ESAS et ADL (variables en catégories) à J15

Variables	Total (N=20)	
	N	%
Douleur_V2		
Faible (<=3)	9	45.00
Modérée [4;6]	9	45.00
Forte [7;10]	2	10.00
Fatigue_V2		
Faible (<=3)	5	25.00
Modérée [4;6]	11	55.00
Forte [7;10]	4	20.00
Nausee_V2		
Faible (<=3)	18	90.00
Modérée [4;6]	2	10.00
Deprime_V2		
Faible (<=3)	15	75.00
Modérée [4;6]	5	25.00
Anxiete_V2		
Faible (<=3)	14	70.00
Modérée [4;6]	6	30.00
Somnolence_V2		
Faible (<=3)	11	55.00
Modérée [4;6]	6	30.00
Forte [7;10]	3	15.00
Manque_Appétit_V2		
Faible (<=3)	14	70.00
Modérée [4;6]	2	10.00
Forte [7;10]	4	20.00
Essoufflement_V2		
Faible (<=3)	18	90.00
Modérée [4;6]	2	10.00
Bien-etre_V2 (Echelle inversé)		
Faible [7;10]	4	20.00
Modérée [4;6]	8	40.00
Forte (<=3)	8	40.00
Sommeil_V2		
Faible (<=3)	14	70.00

	Modérée [4;6]	3	15.00
	Forte [7;10]	3	15.00
ADL_v2			
	Dép. majeure (ADL<3)	1	5.00
	Dép. modérée (ADL:[3;5])	7	35.00
	Autonome (ADL>5)	12	60.00
RAD_v2			
	Hospit.	5	25.00
	Oui	15	75.00
Impact_V2			
	Négatif	3	15.00
	Positif	17	85.00

Tableau 13 : ESAS et ADL (variables quantitatives) à J30

Variables	Total			
	N	Moyenne	Médiane	Range
Douleur_V3	19 1*	3.16	3.0	[0;7.5]
Fatigue_V3	19 1	5.11	5.0	[0;10]
Nausée_V3	19 1	0.45	0.0	[0;3.5]
Déprime_V3	19 1	2.82	1.5	[0;9]
Anxiété_V3	19 1	2.68	2.0	[0;7.5]
Somnolence_V3	19 1	3.63	4.0	[0;9]
Manque_Appetit_V3	19 1	3.26	2.0	[0;10]
Essoufflement_V3	19 1	0.55	0.0	[0;5.5]
Bien-être_V3	19 1	3.37	4.0	[0;8]
Sommeil_V3	19 1	2.34	2.0	[0;8]
ADL_v3	19 1	4.95	5.5	[2;6]

*Nombre de Manquantes, par raison de décès.

Tableau 14 : ESAS et ADL (variables en catégories) à J30

Variables	Total	
	N	%
Douleur_V3		
Faible (<=3)	10	52.63
Modérée [4;6]	8	42.11
Forte [7;10]	1	5.26
Missing (décès)	1	
Fatigue_V3		
Faible (<=3)	4	21.05
Modérée [4;6]	10	52.63
Forte [7;10]	5	26.32
Missing	1	
Nausee_V3		
Faible (<=3)	18	94.74
Modérée [4;6]	1	5.26
Missing	1	
Déprime_V3		
Faible (<=3)	11	57.89
Modérée [4;6]	6	31.58
Forte [7;10]	2	10.53
Missing	1	
Anxiete_V3		
Faible (<=3)	12	63.16
Modérée [4;6]	5	26.32
Forte [7;10]	2	10.53
Missing	1	
Somnolence_V3		
Faible (<=3)	9	47.37
Modérée [4;6]	5	26.32
Forte [7;10]	5	26.32
Missing	1	
Manqe_Appétit_V3		
Faible (<=3)	13	68.42
Forte [7;10]	6	31.58
Missing	1	
Essoufflement_V3		
Faible (<=3)	18	94.74
Modérée [4;6]	1	5.26

Bien-etre_V3 (échelle ESAS inversé)	Missing	1	
	Faible [7;10]	2	10.53
	Modérée [4;6]	9	47.37
	Forte (<=3)	8	42.11
Sommeil_V3	Missing	1	
	Faible (<=3)	14	73.68
	Modérée [4;6]	3	15.79
	Forte [7;10]	2	10.53
	Missing	1	

Suite du Tableau 14.

Variables	Total	
	N	%
ADL_v3		
Dép. majeure (ADL<3)	2	10.53
Dép. modérée (ADL:[3;5])	6	31.58
Autonome (ADL>5)	11	57.89
Missing (décès)	1	
RAD_v3		
Hospit.	3	15.79
Oui	16	84.21
Missing	1	
Impact_V3		
Négatif	2	10.53
Positif	17	89.47
Missing	1	

Tableau 15 : ESAS et ADL (variables quantitatives) à J60

Variables		Total			
		N	Moyenne	Médiane	Range
Douleur_V4		15	3.17	2.5	[0;7]
	dcd	5			
Fatigue_V4		15	4.77	5.0	[0;8]
	dcd	5			
Nausée_V4		15	1.37	0.0	[0;6]
	dcd	5			
Déprime_V4		15	1.83	2.0	[0;7.5]
	dcd	5			
Anxiété_V4		15	2.17	2.0	[0;7.5]
	dcd	5			
Somnolence_V4		15	3.87	4.0	[0;8]
	dcd	5			
Manque_Appétit_V4		15	4.07	3.5	[0;10]
	dcd	5			
Essoufflement_V4		15	0.93	0.0	[0;5.5]
	dcd	5			
Bien-être_V4		15	3.80	4.0	[0;8]
	dcd	5			
Sommeil_V4		15	2.97	2.0	[0;10]
	dcd	5			
ADL_v4		15	5.00	5.5	[2;6]
	dcd	5			

Tableau 16 : ESAS, ADL, RAD et Impact (variables en catégories) à J60

Variables	Total	
	N	%
Douleur_V4		
Faible (<=3)	8	53.33
Modérée [4;6]	6	40.00
Forte [7;10]	1	6.67
Missing (décès)	5	
Fatigue_V4		
Faible (<=3)	3	20.00
Modérée [4;6]	8	53.33
Forte [7;10]	4	26.67
Missing	5	
Nausee_V4		
Faible (<=3)	12	80.00
Modérée [4;6]	3	20.00
Missing	5	
Deprime_V4		
Faible (<=3)	12	80.00
Modérée [4;6]	2	13.33
Forte [7;10]	1	6.67
Missing	5	
Anxiete_V4		
Faible (<=3)	11	73.33
Modérée [4;6]	3	20.00
Forte [7;10]	1	6.67
Missing	5	
Somnolence_V4		
Faible (<=3)	6	40.00
Modérée [4;6]	7	46.67
Forte [7;10]	2	13.33
Missing	5	
Manque_Appétit_V4		
Faible (<=3)	7	46.67
Modérée [4;6]	2	13.33
Forte [7;10]	6	40.00
Missing	5	
Essoufflement_V4		
Faible (<=3)	13	86.67

	Modérée [4;6]	2	13.33
	Missing	5	
Bien-etre_V4 (échelle ESAS inversé)			
	Faible [7;10]	1	6.67
	Modérée [4;6]	9	60.00
	Forte (<=3)	5	33.33
	Missing	5	
Sommeil_V4			
	Faible (<=3)	9	60.00
	Modérée [4;6]	5	33.33
	Forte [7;10]	1	6.67
	Missing	5	

Suite du Tableau 16.

Variables	Total	
	N	%
ADL_v4		
Dép. majeure (ADL<3)	1	6.67
Dép. Modérée (ADL:[3;5])	6	40.00
Autonome (ADL>5)	8	53.33
Missing	5	
RAD_v4		
Oui	13	100.00
Missing	7	
Impact_V4		
Nul	1	6.67
Positif	14	93.33
Missing	5	

Tableau 17: ESAS et ADL (variables quantitatives) à J90

Variable		Total			
		N	Moyenne	Médiane	Range
Douleur_V5		12	2.83	2.8	[0;5]
	dcd	8			
Fatigue_V5		12	4.71	4.3	[0;8.5]
	dcd	8			
Nausée_V5		12	1.71	0.0	[0;7]
	dcd	8			
Déprime_V5		12	2.17	0.5	[0;8]
	dcd	8			
Anxiété_V5		12	2.25	0.5	[0;8]
	dcd	8			
Somnolence_V5		12	2.71	2.0	[0;7]
	dcd	8			
Manque_Appétit_V5		12	2.63	1.0	[0;10]
	dcd	8			
Essoufflement_V5		12	1.67	0.0	[0;8]
	dcd	8			
Bien-être_V5		12	3.33	2.8	[0;10]
	dcd	8			
Sommeil_V5		12	2.33	1.5	[0;10]
	dcd	8			
ADL_v5		12	5.33	5.5	[3.5;6]
	dcd	8			

Tableau 18 : ESAS, ADL, RAD et Impact (variables en catégories) à J90

Variables	Total	
	N	%
Douleur_V5		
Faible (<=3)	6	50.00
Modérée [4;6]	6	50.00
Missing (décès)	8	
Fatigue_V5		
Faible (<=3)	4	33.33
Modérée [4;6]	5	41.67
Forte [7;10]	3	25.00
Missing	8	
Nausee_V5		
Faible (<=3)	10	83.33
Modérée [4;6]	1	8.33
Forte [7;10]	1	8.33
Missing	8	
Deprime_V5		
Faible (<=3)	9	75.00
Modérée [4;6]	2	16.67
Forte [7;10]	1	8.33
Missing	8	
Anxiete_V5		
Faible (<=3)	9	75.00
Modérée [4;6]	2	16.67
Forte [7;10]	1	8.33
Missing	8	
Somnolence_V5		
Faible (<=3)	7	58.33
Modérée [4;6]	4	33.33
Forte [7;10]	1	8.33
Missing	8	
Manque_Appétit_V5		
Faible (<=3)	8	66.67
Modérée [4;6]	2	16.67
Forte [7;10]	2	16.67
Missing	8	
Essoufflement_V5		
Faible (<=3)	10	83.33
Forte [7;10]	2	16.67

Bien-etre_V5 (échelle ESAS inversé)	Missing	8	
	Faible [7;10]	1	8.33
	Modérée [4;6]	4	33.33
	Forte (<=3)	7	58.33
Sommeil_V5	Missing	8	
	Faible (<=3)	9	75.00
	Modérée [4;6]	2	16.67
	Forte [7;10]	1	8.33
	Missing	8	

Suite du Tableau 18.

Variables	Total (N=20)	
	N	%
ADL_v5		
Dép. modérée (ADL:[3;5])	4	33.33
Autonome (ADL>5)	8	66.67
Missing (décès)	8	
RAD_v5		
Oui	12	100.00
Missing	8	
Impact_V5		
Positif	12	100.00
Missing	8	

E. Comparaison des résultats à J-1 versus J15, J30, J60 et J90

Le Tableau 19 fait un récapitulatif des moyennes et médianes par évaluation et présente le p-value de la comparaison des distributions des scores de chaque symptôme à chaque évaluation versus l'évaluation à J-1 (inclusion), soit comparaison de type avant versus après (par un test non-paramétrique de Wilcoxon).

Lorsque nous comparons l'ESAS de chaque symptôme entre chaque évaluation et l'évaluation à J-1 (à travers un test non paramétrique de Wilcoxon pour des échantillons appariés), nous observons les résultats suivants :

Commentaires Tableau 19:

Lorsque nous comparons l'ESAS de chaque symptôme entre chaque évaluation et l'évaluation à J-1 (à travers un test non paramétrique de Wilcoxon pour des échantillons appariés), nous observons les résultats suivants :

- A l'évaluation à **J15 par rapport à J-1** : nous observons une différence cliniquement et statistiquement significative pour les scores de Douleur ($p=0.0085$), Somnolence ($p=0.0319$), et Sommeil ($p=0.0007$). En effet, les scores ESAS de ces symptômes sont significativement plus bas à J15 par rapport à J-1. Les scores médians diminuent de 5.8 à 3.8 pour la douleur ; de 5 à 3 pour somnolence ; de 6 à 2 pour sommeil. Une différence à la limite de la significativité clinique et statistique est observé pour la Fatigue, avec des scores qui varient de 6.0 à J-1 à 4.5 à J15 ($p=0.0589$).
- A l'évaluation à **J30 par rapport à J-1** : nous observons une différence statistiquement et cliniquement significative pour les scores de Douleur ($p=0.0038$) et Sommeil ($p=0.0006$). En effet, les scores ESAS de ces symptômes sont significativement plus bas à J30 par rapport à J-1. Les scores médians diminuent de 5.8 à 3.0 pour la douleur et de 6 à 2 pour sommeil.
- A l'évaluation à **J60 par rapport à J-1** : nous observons une différence statistiquement et cliniquement significative pour les scores de Douleur ($p=0.0088$) et Sommeil ($p=0.0027$). En effet, les scores ESAS de ces symptômes sont significativement plus bas à J60 par rapport à J-1. Les scores médians diminuent de 5.8 à 2.5 pour la Douleur et de 6 à 2 pour le Sommeil.
Nous observons une différence statistiquement significative mais non cliniquement significative pour les scores de Fatigue ($p=0.0132$). Les scores médians diminuent de 6.0 à 5.0 pour la fatigue.
- A l'évaluation à **J60 par rapport à J-1** : nous observons une différence statistiquement et cliniquement significative pour les scores de Douleur ($p=0.0094$) et Sommeil ($p=0.0068$). En effet, les scores ESAS de ces symptômes sont significativement plus bas à J90 par rapport à J-1.
Les scores médians diminuent de 5.8 à 2.8 pour la Douleur et de 6 à 1.5 pour le Sommeil.

Nous observons également une différence cliniquement mais non statistiquement significative pour les scores de Somnolence ($p=0.0697$). Les scores médians diminuent de 5.0 à 2.0. Enfin, nous observons une différence statistiquement significative mais à la limite de la significativité clinique pour les scores de fatigue ($p=0.0493$). Les scores médians diminuent de 6.0 à 4.3.

- Concernant les évaluations des scores de la **grille ADL** : les scores ADL entre J-1 versus J15, J30, J60 et J90 restent stables au cours du temps. Les scores médians passent de 5.8 à 5.5 à J15 ($p=0,6379$), de 5.8 à 5.5 à J30 ($p=0.2919$), de 5.8 à 5.5 à J60 ($p=1.0000$), de 5.8 à 5.5 à J90 ($p=0,0960$).

Tableau 19 : Comparaison de la distribution des scores ESAS et ADL à chaque évaluation versus la baseline (J-1).

	Evaluation J-1			Evaluation J15			J15 vs J-1	Evaluation J30			J30 vs J-1	Evaluation J60			J60 vs J-1	Evaluation J90			J90 vs J-1
	N	Moy	Méd	N	Moy	Méd	<i>p-value</i>	N	Moy	Méd	<i>p-value</i>	N	Moy.	Méd	<i>p-value</i>	N	Moy.	Méd	<i>p-value</i>
Douleur	20	5.32	5.8	20	3.72	3.8	0.0085	19	3.16	3.0	0.0038	15	3.17	2.5	0.0088	12	2.83	2.8	0.0094
(manquants)	0			0				1				5				8			
Fatigue	20	5.75	6.0	20	4.63	4.5	0.0589	19	5.11	5.0	0.2579	15	4.77	5.0	0.0132	12	4.71	4.3	0.0493
	0			0				1				5				8			
Nausée	20	0.75	0.0	20	1.08	0.0	0.3230	19	0.45	0.0	0.4562	15	1.37	0.0	0.9764	12	1.71	0.0	0.7476
	0			0				1				5				8			
Déprime	20	2.40	2.0	20	1.85	0.5	0.2135	19	2.82	1.5	0.7757	15	1.83	2.0	0.5669	12	2.17	0.5	0.5810
	0			0				1				5				8			
Anxiété	20	3.15	3.0	20	1.90	1.3	0.1778	19	2.68	2.0	0.4387	15	2.17	2.0	0.2785	12	2.25	0.5	0.1229
	0			0				1				5				8			
Somnolence	20	4.70	5.0	20	3.15	3.0	0.0319	19	3.63	4.0	0.2242	15	3.87	4.0	0.5306	12	2.71	2.0	0.0697
	0			0				1				5				8			
Manque Appétit	20	3.78	3.5	20	2.80	0.5	0.1406	19	3.26	2.0	0.5845	15	4.07	3.5	0.8638	12	2.63	1.0	0.3823
	0			0				1				5				8			

Essoufflement	20	1.38	0.0	20	0.75	0.0	0.0086	19	0.55	0.0	0.0513	15	0.93	0.0	0.4327	12	1.67	0.0	0.3766
	0			0				1				5				8			
Bien-être	20	3.65	4.3	20	4.07	4.8	0.3958	19	3.37	4.0	0.8546	15	3.80	4.0	0.6472	12	3.33	2.8	0.3646
	0			0				1				5				8			
Sommeil	20	5.55	6.0	20	2.85	2.0	0.0007	19	2.34	2.0	0.0006	15	2.97	2.0	0.0027	12	2.33	1.5	0.0068
	0			0				1				5				8			
ADL	20	5.10	5.8	20	5.03	5.5	0.6379	19	4.95	5.5	0.2919	15	5.00	5.5	1.0000	12	5.33	5.5	0.0960
	0			0				1				5				8			

p-value du Test non-paramétrique de Wilcoxon pour des échantillons appariés (avant versus après).

La raison des valeurs « manquants », le cas échéant, c'est le décès des patients

F. Evolution des scores par catégories des symptômes ESAS

1. Pour le symptôme douleur

Tableau 20. Douleur. Distribution des scores des patients par catégorie de la douleur (ESAS) à J15 vers J-1

DOULEUR	J15		
	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])
J-1 (Baseline)			
Faible (≤3) ; n=5	4 (80%)	1 (20%)	0
Modérée ([4;6]) ; n=8	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)
Forte ([7;10]) ; n=7	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0
Total J15	9	9	2

A la Baseline (J-1), nous avons :

- 5 patients dans la catégorie douleur faible. Parmi ces 5 patients, nous allons retrouver à J15 : 4 patients qui vont rester dans la même catégorie faible (c'est-à-dire, dont la douleur ne va pas augmenter) et 1 patient qui est passé à la catégorie douleur modérée.
- 8 patients dans la catégorie douleur modérée. Parmi ces 8 patients, nous allons retrouver à J15 : 2 patients (25%) pour lesquels la douleur a augmenté et qui sont passés à la catégorie douleur – forte ; 2 patients (25%) pour lesquels la douleur a diminué et qui sont passés à la catégorie douleur – faible et enfin, 4 patients (50%) qui vont rester dans la même catégorie modérée.
- 7 patients dans la catégorie douleur forte (ou sévère). Parmi ces 7 patients, nous observons qu'à J15 la douleur a diminué pour tous les patients, nous retrouvons ainsi **3 patients (43%) qui sont passés à la catégorie douleur – faible et 4 patients (57%) qui sont passé à la catégorie modérée.**

En conclusion, à J-1 nous avons 5, 8 et 7 patients dans les catégories douleur faible, modérée et forte, respectivement. **A J15**, nous avons une diminution nette de la douleur, seulement 2 patients dans la catégorie douleur forte et 9 patients dans chacune des catégories douleur faible et modérée.

Le Tableau 21 montre le score ESAS de la Douleur en catégories à J-1 et l'évolution par catégorie pendant les évaluations successives.

Tableau 21 : Douleur. Distribution des patients par catégories de la Douleur (ESAS) à chaque visite par rapport à la visite J-1 (Baseline)

DOULEUR	J15			J30			J60			J90		
	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])
J-1 (Baseline)												
Faible (≤3) ; n=5	4 (80%)	1 (20%)	0	4 (80%)	1 (20%)	0	4 (80%)	1 (20%)	0	3 (75%)	1 (25%)	0
Modérée ([4;6]) ; n=8	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	2 (50%)	2 (50%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0
Forte ([7;10]) ; n=7	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0	2 (33.3%)	3 (50%)	1 (16.4%)	2 (40%)	3 (60%)	0
Total (par colonne)	9	9	2	10	8	1	8	6	1	6	6	0

2. Pour le symptôme « troubles du Sommeil »

Tableau 22 : Sommeil. Distribution des scores des patients par catégorie du Sommeil (ESAS) à J15 vers J-1

SOMMEIL	J15		
	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])
J-1. Baseline			
Faible (≤3) ; n=5	4 (80.0%)	0	1 (20.0%)
Modérée ([4;6]) ; n=7	7 (100%)	0	0
Forte ([7;10]) ; n=8	3 (37.5%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)
Total (par colonne)	14	3	3

A la Baseline (J-1) nous avons :

- 5 patients dans la catégorie « troubles du sommeil » faible. Parmi ces 5 patients, nous allons retrouver à J15 : 4 patients qui vont rester dans la même catégorie faible (c'est-à-dire, dont la douleur ne va pas augmenter) et 1 patient qui est passé à la catégorie « troubles de sommeil » forte.
- 7 patients dans la catégorie « troubles du sommeil » modérée. Parmi ces 7 patients, nous allons retrouver à J15 : 7 patients (100%) pour lesquels les troubles du sommeil vont diminuer et qui sont passés à la catégorie « troubles du sommeil » – faible.
- 8 patients dans la catégorie « troubles du sommeil » forte (ou sévère). Parmi ces 7 patients, nous observons qu'à J15 les troubles du sommeil ont diminué pour 6 patients, nous retrouvons ainsi **3 patients (37.5%) qui sont passés à la catégorie « troubles du sommeil » – faible et 3 patients (37.5%) qui sont passés à la catégorie modérée et 3 patients (25%) qui sont restés dans la catégorie forte.**

En conclusion, à J-1 nous avons 5, 7 et 8 patients dans les catégories « troubles du sommeil » faible, modérée et forte, respectivement. **A J15** nous avons une diminution nette des troubles

du sommeil, seulement 3 patients dans la catégorie « troubles du sommeil » forte, 3 patients dans la catégorie modérée et **14 patients dans la catégorie faible.**

Le Tableau 19 montre le score ESAS des « troubles du sommeil » en catégories à J-1 et l'évolution par catégorie pendant les évaluations successives.

Tableau 23 : Sommeil. Distribution des scores des patients par catégorie (ESAS) à chaque visite par rapport à la visite J-1(Baseline)

SOMMEIL	J15			J30			J60			J90		
	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])
J-1. Baseline												
Faible (≤3) ; n=5	4 (80.0%)	0	1 (20.0%)	5 (100%)	0	0	3 (100%)	0	0	3 (100%)	0	0
Modérée ([4;6]) ; n=7	7 (100%)	0	0	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)	0	0
Forte ([7;10]) ; n=8	3 (37.5%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)
Total (par colonne)	14	3	3	14	3	2	9	5	1	9	2	1

1. Pour le symptôme fatigue

Le Tableau 24 montre le score ESAS de la fatigue en catégories à J-1 et l'évolution par catégorie pendant les évaluations successives.

Tableau 24 : Fatigue. Distribution des scores patients par catégories (ESAS) à chaque visite par rapport à la visite J-1(Baseline)

FATIGUE	J15			J30			J60			J90		
	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])	Faible (≤3)	Modérée ([4;6])	Forte ([7;10])
J-1. Baseline												
Faible (≤3) ; n=1	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	0						
Modérée ([4;6]) ; n=11	3 (27.3%)	7 (63.6%)	1 (9.1%)	3 (30.0%)	7 (50.0%)	1 (20.0%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)
Forte ([7;10]) ; n=8	2 (25%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	1 (16.7%)	4 (66.6%)	1 (16.7%)
Total (par colonne)	5	11	4	4	12	4	3	8	4	4	5	3

G. Evolution des scores par catégories de la grille ADL

A J-1, il y avait 1 patient en dépendance majeure et il est resté dans cette catégorie tout au long de l'étude. Parmi les 11 patients autonomes à J-1, les 11 patients étaient autonomes à J15. A J30, un patient est passé à la catégorie dépendance modérée. Parmi les 8 patients avec une dépendance modérée à J-1, 2 sont devenus autonome à J60 et J90

Tableau 25 : ADL. Distribution des scores de patients par catégories à chaque visite par rapport à la visite J-1 (Baseline)

ADL	J15			J30			J60			J90		
	D. Majeure	D. Modérée	Autonome	D. Majeure	D. Modérée	Autonome	D. Majeure	D. Modérée	Autonome	D. Majeure	D. Modérée	Autonome
J-1. Baseline												
D. Majeure; n=1	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	0
D. Modérée ; n=8	1 (12.5%)	6 (75.0)	1 (12.5%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	0	3 (60.0%)	2 (40.0%)
Autonome ; n=11	0	0	11 (100%)	0	1 (9.1%)	10 (90.9%)	0	2 (25.0%)	6 (75.0%)	0	0	6 (100%)
Total (par colonne)	1	7	12	2	6	11	1	6	8	0	4	8

H. Evolution du lieu de vie.

La figure 11 montre le lieu de vie entre domicile et hospitalisation et son évolution pendant les évaluations successives. Nous observons qu'à J15, 4 patients sont encore hospitalisés et qu'à J30, plus que 2 patients sont encore hospitalisés, les deux autres patients étant rentrés à domicile. Puis, à J60 et J90, tous les patients (encore en vie) sont à domicile.

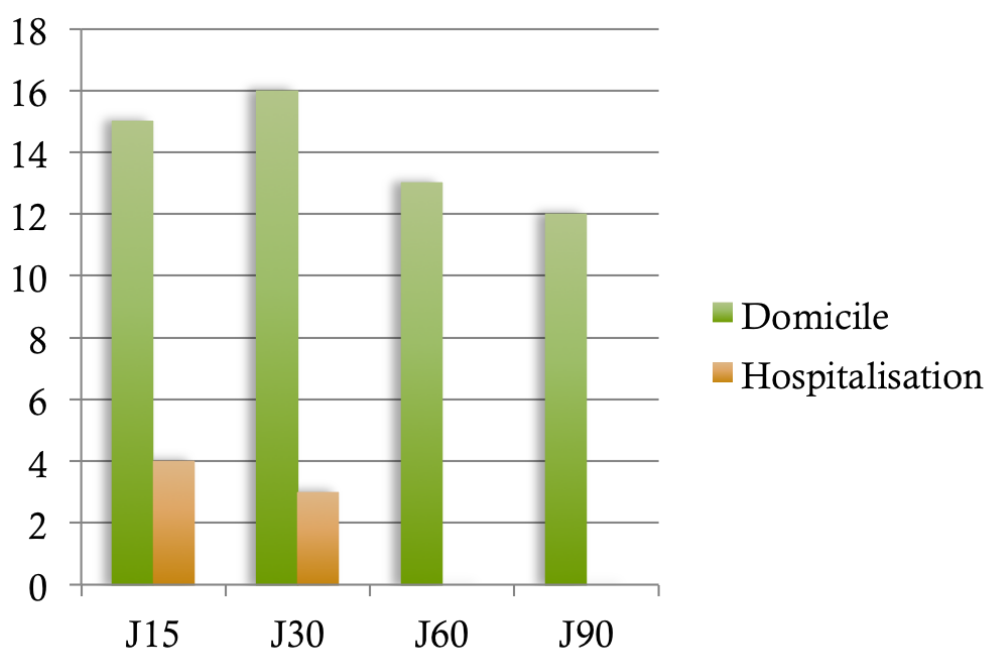


Figure 11 : Lieu de vie

I. Evolution de l'impact sur l'entourage

La figure 12 montre l'impact sur un des aidants principaux et son évolution pendant les évaluations successives. Nous observons qu'il y a 3 et 2 avis négatifs respectivement à J15 et J30. Enfin, à J90, tous les avis (pour les patients encore en vie) sont positifs. Parmi les décès à J90, on retrouve les patients ayant un avis négatifs de l'entourage à J15 et J30.

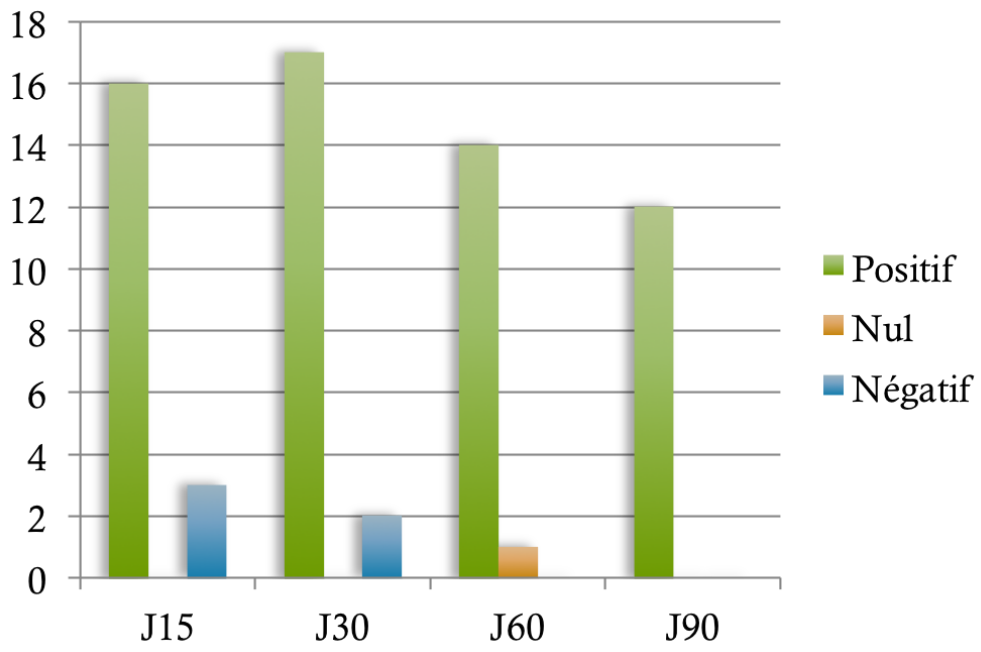


Figure 12 : Evolution de l'impact sur l'environnement

IV. Discussion

A. Implication majeure

Cette étude démontre que la mise en place d'une antalgie intrathécale chez des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires améliore des symptômes physiques tel que la douleur et les troubles du sommeil. Il existe aussi une tendance à l'amélioration pour la somnolence et la fatigue. On remarque une stabilisation des autres symptômes marqueurs d'inconforts tel que la nausée, la déprime, l'anxiété, le manque d'appétit, la dyspnée et le mal-être général. De plus, on observe que l'autonomie fonctionnelle se maintient au cours du temps, que les patients restent au domicile et que l'impact sur l'entourage est positif. Donc, il est licite de conclure que l'antalgie intrathécale chez de patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires a sa place dans la démarche palliative. Elle peut améliorer des symptômes physiques et a un impact positif sur l'entourage proche. Nous supposons aussi que le maintien de l'autonomie fonctionnelle du patient et le maintien du domicile comme lieu de vie sont facilités par l'antalgie intrathécale.

B. Forces et faiblesses du travail

1. Faible échantillon de patient

En effet, cette étude n'a inclus que 20 patients malgré un recrutement durant plus d'un an sur différents sites de la région Occitanie. Cela reflète d'une part la difficulté d'inclure des patients dans des études en soins palliatifs (139) et que la file active de patients traités par antalgie intrathécale est réduite dans la région Occitanie. Cette étude pourra servir pour évaluer le NSN dans des études équivalentes ultérieures.

2. Evaluation de la qualité de vie à améliorer

Nous avons décidé de ne pas évaluer la qualité de vie de manière directe avec des échelles mais d'évaluer différentes dimensions de la qualité de vie de manière indirecte telles que

les marqueurs de confort de vie, l'autonomie fonctionnelle, l'impact sur l'aidant principale ou le lieu de vie. Cependant, il existe des échelles de la qualité de vie qui sont validées, plus complètes et exhaustives telles que EORTC, QLQ-30, FACT-G, FLIC, MDASI-Fr (140, 141, 142). D'autres études avec des échelles de la qualité conformes sont nécessaires afin d'avoir une meilleure évaluation de la qualité de vie de ces patients.

De plus, il serait intéressant de prendre en compte les autres facteurs qui peuvent influencer la qualité de vie des patients atteints de cancer en phase avancée.

3. Evaluation de l'impact sur l'entourage à améliorer

Tout comme pour la qualité de vie, l'impact sur l'entourage n'a pas été évalué à l'aide d'une échelle n'étant pas notre objectif principale. Il peut être évalué avec des échelles adaptées et reconnues telle que le CQOLC. (143). D'autres études permettant d'évaluer plus en profondeur l'impact sur l'entourage via l'évaluation de la charge de travail pour l'entourage sont nécessaires.

4. Evaluation à prolonger jusqu'au décès

Un des points fort de cette étude est le suivi au cours du temps après la mise en place de l'antalgie intrathécale chez ces patients pendant 3 mois avec des évaluations régulières. Cependant, il aurait été intéressant de suivre les patients jusqu'à leur décès et de voir l'évolution jusqu'à la fin de vie.

5. Peu de perte de données.

Un autre point fort de cette étude est le peu de perte de données. Même si le nombre de décès est de 8 au cours de l'étude. Pour les 12 autres patients, les données ont toutes été récupérées.

6. Possibilité de réaliser des études en soins palliatifs

La recherche portant sur les soins palliatifs est peu développée en France comme le constate R. Aubry dans son rapport sur l'« Etat des lieux du développement des soins palliatifs en France en 2010 » comparé aux autres spécialités du monde médical. (144) Nous avons pu réaliser cette étude sur des patients en soins palliatifs en France qui peut servir de référence.

C. Forces et faiblesses du résultat

1. Gestion de la douleur

Cette étude montre une meilleure gestion de la douleur suite à la mise en place d'une antalgie intrathécale chez des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires. De nombreuses études sur le plan international retrouvent ces mêmes données (109). Certains auteurs revendiquent le fait qu'il n'y pas d'études contrôlées randomisées prouvant l'intérêt de l'antalgie intrathécale. (132). Mais compte tenu du caractère réfractaire des douleurs, il semble difficile d'un point de vue éthique d'envisager ce genre d'études. (133)

2. Amélioration des troubles du sommeil

Même sur le petit échantillon de cette étude, nous avons constaté que la mise en place d'une antalgie intrathécale chez des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires améliore les troubles du sommeil. Le lien entre douleur et sommeil est connu par ailleurs (145) et les troubles du sommeil font parties des conséquences d'une douleur persistante et représentent un symptôme altérant fortement la qualité de vie des patients. (146) Cette étude argumente l'idée qu'une meilleur gestion de la de la douleur entraine une amélioration du sommeil.

3. Maintien à domicile

Un des résultats qui nous semble important de cette étude est le fort taux de maintien des patients à domicile. Certes, dans les deux premiers mois de suivi, quelques hospitalisations ont eu lieu en lien avec la gestion du traitement antalgique intrathécale, les complications post-opératoires ou une fin de vie proche. Mais après 2 mois d'antalgie intrathécale, tous les patients sont restés à domicile.

4. Impact positif sur l'entourage

Même si nous n'avons pas utilisé d'échelles reconnues afin d'évaluer l'impact proprement dit sur l'entourage, en interrogeant l'aidant le plus proche, nous avons montré que l'impact de l'antalgie intrathécale est positif pour l'entourage.

Un autre élément indirect de l'impact sur l'entourage dont nous avons parlé plus haut et ayant des résultats en parallèle avec l'impact sur l'entourage est le maintien à domicile.

En effet, l'aidant principal est le « premier soignant » du patient. Donc s'il est sur sollicité ou que le maintien à domicile se passe mal, le patient risque d'être hospitalisé.

D. Hypothèse

1. Tendance à l'amélioration de la fatigue

Nous avons observé une tendance à l'amélioration de la fatigue après 2 mois de suivi mais de manière non significative. Ce résultat pourrait s'expliquer car d'autres facteurs entraînent de la fatigue tels que l'évolution même de la maladie, le vécu de la maladie, le manque de sommeil, les traitements actifs contre le cancer. (147) De plus, cette tendance se voit après 2 mois de suivi au moment où la plupart des décès des patients inclus dans l'étude ont eu lieu. Il serait intéressant de réaliser de nouvelles études prenant en compte les autres facteurs influençant la fatigue chez cette population de patient et d'une manière plus générale les autres facteurs influençant la qualité de vie du patient.

2. Amélioration de la survie globale ?

Il persiste un questionnement non négligeable concernant le lien entre antalgie intrathécale et prolongation du temps de survie. En effet, une étude suggère le prolongement de la survie à l'aide de l'antalgie intrathécale chez des patients atteints de cancer avancé. (123). On connaît aussi dans le champ des soins palliatifs, l'étude de Temel (7) suggérant l'intérêt de l'intégration des soins palliatifs précoces chez des patients atteints de cancer à petits cellules sur la survie globale des patients. En sachant qu'une des aides que peut apporter l'intégration des soins palliatifs est justement la meilleure gestion de symptôme dont la douleur. Des études essayant de démontrer une augmentation de la survie globale à l'aide de l'antalgie intrathécale sont nécessaires pour prouver que lorsqu'on est efficace sur le plan symptomatique, on est aussi efficace sur la prolongation de la survie globale.

Nous avons observé que 12 patients (60%) sont encore en vie après 3 mois qui est le temps estimé nécessaire afin que la pompe d'antalgie intrathécale ait un intérêt sur le plan médico-économique. (92) L'idée d'inclure des facteurs pronostics dans d'autres études tels que le statut OMS, l'échelle de Karnofski, les repères nutritionnels semble intéressante afin d'avoir d'autres éléments pour affiner le pronostic vital car, en l'occurrence, il semble y avoir plus souvent une surestimation du pronostic vital qu'une sous-estimation même si ces facteurs pronostics restent très théoriques. (148)

Il pourrait également être intéressant de réaliser d'autres études avec un groupe témoin, de patients ayant l'indication théorique d'une antalgie intrathécale avec des douleurs réfractaires recevant un traitement antalgique standard afin d'avoir un comparatif aux patients bénéficiant d'une antalgie intrathécale.

3. Représentations de l'antalgie intrathécale

Notre étude semble montrer un impact négatif sur l'entourage des hospitalisations avant 2 mois. Les hospitalisations dans les semaines voire mois suivant l'implantation sont souvent comme dans notre étude en lien avec des complications directe de la technique, chirurgicale ou autres (149).

L'impact négatif sur l'entourage pourrait être en lien avec la déception du patient ressentie par les proches concernant les attentes du patient ou des proches eux-mêmes. En effet, des attentes trop importantes concernant la gestion de la douleur avec l'antalgie intrathécale

semblent être présentes. Il serait intéressant de réaliser d'autres études afin d'interroger les perceptions et représentations des patients concernant l'implantation et la pompe d'antalgie intrathécale, leurs attentes, l'impact sur leurs aspects physiques et leurs vécus.

4. Prise en charge ambulatoire

Notre étude montre la possibilité de garder une autonomie fonctionnelle dans les actes de la vie quotidienne à domicile chez des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires bénéficiant d'une antalgie intrathécale. Cela suppose une prise en charge ambulatoire pour ces patients avec le rôle central du médecin généraliste dans son parcours de soin. Un des points importants du plan cancer 2014-2019 est d'améliorer la coordination hôpital ville et de faciliter la vie au domicile.

5. Intérêt d'une implantation plus précoce

Les poses de pompe d'antalgie intrathécale ont souvent lieu tardivement. Dans notre étude, nous avons 8 patients qui sont décédés avant l'évaluation à J60. Il serait intéressant d'avoir le délai entre le début de la problématique « douleur » et l'implantation et de voir s'il y a une réelle différence au niveau de la qualité de vie des patients à implanter tôt les patients. Un des résultats d'une étude qualitative sur 6 médecins généralistes réalisé en parallèle visant à recueillir les perceptions suite à la mise en place d'une antalgie intrathécale pour un de leur patient avec des douleurs cancéreuses réfractaires est que la mise en place de l'antalgie intrathécale est perçue comme trop tardive pour les médecins du fait d'une problématique liée à la douleur importante et chronique et du de la courte période de bénéfice entre la mise en place de l'antalgie intrathécale et le décès du patient. (150)

E. Changements à proposer

1. Changement de paradigme en cancérologie

Un changement dans la prise en charge des patients en cancérologie serait à questionner avec une prise en charge conjointe entre les oncologues et les médecins de soins

palliatifs/algologues sur les symptômes altérant la qualité de vie des patients. Si la douleur est d'emblée une problématique centrale altérant la qualité de vie du patient, une mise en place d'une antalgie intrathécale précoce semble judicieuse. L'évolution et les progrès successifs en termes de prise en charge thérapeutique amène à l'idée de cancer chronique et de parcours de soins plus long et plus complexe. Devant ces progrès liés l'acquisition de nouvelles thérapeutiques permettant la prolongation de la survie des patients, la prise en charge des symptômes notamment la douleur est importante. En effet, optimiser davantage les effets des traitements antalgiques le plus tôt possible permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients et de potentialiser les traitements actifs contre le cancer de manière complémentaire.

2. Changement de paradigme en soins palliatifs

Notre étude par sa question de recherche questionne l'intérêt ou la possibilité d'une technicité dans la démarche palliative. En effet, les soins palliatifs confrontent la médecine technoscientifique et curative à ses limites. Les techniques interventionnelles peuvent être vues comme de l'acharnement thérapeutique. Notre étude montre bien la possibilité de mettre de la technicité telle que l'antalgie intrathécale dans la démarche palliative car cette technicité peut correspondre aux objectifs attendus de la démarche palliative que sont l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de la douleur et d'autres symptômes comme les troubles du sommeil ou encore être aidant auprès de l'entourage. Il nous semble donc nécessaire de proposer l'antalgie intrathécale dans des situations adéquates et au moment le plus pertinent afin de se donner les moyens des soins palliatifs précoces.

V. Conclusion

L'antalgie intrathécale a sa place dans la démarche palliative auprès des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires car elle adhère aux objectifs retrouvés dans la définition des soins palliatifs. Faisant bien plus qu'amener une simple amélioration de la gestion de la douleur, elle permet d'améliorer un autre symptôme physique, le sommeil. Le maintien d'une autonomie fonctionnelle est possible ainsi qu'un maintien au domicile. L'impact sur l'aidant le plus proche est positif. Elle ne se contente pas d'améliorer la gestion d'un symptôme qu'est la douleur mais également sur les retentissements habituels consécutifs à

la maladie cancéreuse. Avec le développement des soins palliatifs précoces et la chronicisation du cancer en lien avec les innovations thérapeutiques actuelles, sa place dans le parcours de soin du patient avec des douleurs cancéreuses réfractaires semble primordial.

VI. Référence

1. Mary Baines, Le concept de douleur globale, in Saunders, Dame Cicely, Soins palliatifs, une approche pluridisciplinaire, sous la dir. de Cicely Saunders, Ed. Lamarre « infirmière, société et avenir », 1994.
2. Saunders, Dame Cicely, Soins palliatifs, une approche pluridisciplinaire, sous la dir. de Cicely Saunders, Ed. Lamarre « infirmière, société et avenir », 1994.
3. Centre National des soins palliatifs et de la Fin de vie. Historique. In: Atlas des soins palliatifs et de la fin de vie en France. Première édition 2018.
4. Livre officiel du Collège. Soins palliatifs pluridisciplinaires: principaux repères cliniques. In: Douleur, soins palliatifs et accompagnement. Med-line Edition, 2ème édition actualisée. 2016.
5. Ribau C, Marmet T. Douleur, fin de vie et soins palliatifs. Paris V; 2003.
6. SFAP. *Définition des soins palliatifs par l'OMS*. <http://www.sfap.org/system/files/def-oms.pdf>, consulté le 09 décembre 2019.
7. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 19;363(8):733-42.
8. Rochas B. Les soins palliatifs améliorent la qualité de vie et prolongent la vie des malades atteints de cancer métastatique. *Jusqu'à la mort accompagner la vie*. 2012;n° 110(3):97.
9. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014 May;383(9930):1721-30.

10. Kilickap S, Demirci U, Karadurmus N, Dogan M, Akinci B, Sendur MAN. Endpoints in oncology clinical trials. *J BUON*. 2018;23(7):1–6.
11. Mandrekar SJ, Qi Y, Hillman SL, Allen Ziegler KL, Reuter NF, Rowland KM, et al. Endpoints in Phase II Trials for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010 Jan;5(1):3–9.
12. Centre National des soins palliatifs et de la Fin de vie. Historique. In: Atlas des soins palliatifs et de la fin de vie en France. Première édition 2018.
13. Inca. Les cancers en France : L'essentiel des faits et chiffres. Edition 2019.
14. L'assurance Maladie. *N°20 Personnes en ALD en 2007*. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_20.pdf, consulté le 18 février 2020.
15. Ministère des solidarités et de la santé, *L'état de santé de la population en France- RAPPORT 2017*. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017_5_principales_causes_de_deces_et_de_morbidite.pdf, consulté le 10 décembre 2020.
16. Bentata P, Bouzou N. *Analyse économique des coûts du cancer en France*. <https://asteres.fr/etude/analyse-economique-des-couts-du-cancer-en-France>, consulté le 27 juillet 2020.
17. INCA, *Plan Cancer 2014-2019*. <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>, consulté le 27 juillet 2020.
18. SFETD, SFAP, SFAR. *Le lien vers la cancérologie*. In: Douleur, Soins palliatifs et accompagnement. Medline. 2016.
19. Kokkonen K, Tasmuth T, Lehto JT, Kautiainen H, Elme A, Jääskeläinen A-S, et al. Cancer Patients' Symptom Burden and Health-related Quality of Life (HRQoL) at Tertiary Cancer Center from 2006 to 2013: A Cross-sectional Study. *Anticancer Research*. 2019 Jan;39(1):271–7.
20. Labrèze L. *Douleurs et cancers*. Expressions Santé. Paris; 2018.

21. Bénézech J-P. La douleur du cancer est biopsychosociale. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2016 Nov;17(5):252-7.
22. Brekke MF, la Cour K, Brandt Å, Peoples H, Wæhrens EE. The Association between ADL Ability and Quality of Life among People with Advanced Cancer. *Occup Ther Int*. 2019;2019:2629673.
23. Vannotti M. Modèle bio-médical et modèle psycho-social.
24. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD. The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. *J Pain*. 2016;17(9 Suppl):T70-92.
25. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070-1090.e9.
26. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ*. 1995 Apr 22;310(6986):1034-7.
27. Institut de veille sanitaire. *Rapport nationale incidence mortalité cancer France entre 1980 et 2012 tumeurs solides*. <https://www.e-cancer.fr/content/download/63256/569357/file/Estimation-nationale-incidence-mortalite-par-cancer-France-1980-2012-Partie-1-V2.pdf>, consulté le 17 juillet 2020.
28. Van den Beuken-van Everdingen M, de Rijke J, Kessels A, Schouten H, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*. 2007 Aug 13;18(9):1437-49.
29. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Aug 20;34(24):2925-34.
30. Perruchoud C. Physiopathologie et mécanismes de la douleur. In: *Manuel pratique d'algologie: Prise en charge de la douleur chronique*. Elsevier Masson. 2017.
31. Garcia-Larrea L, Magnin M. Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés. *La Presse Médicale*. 2008

- Feb;37(2):315–40.
32. Perruchoud C. Les douleurs cancéreuses. In: Manuel pratique d'algologie: Prise en charge de la douleur chronique. Elsevier Masson. 2017.
 33. SFETD, SFAP, SFAR. Douleur du cancer-Mécanismes et traitement. In: Douleur, Soins palliatifs et accompagnement. Medline. 2016.
 34. O'Hagan P, Mercadante S. Breakthrough cancer pain: The importance of the right treatment at the right time. *European Journal of Pain*. 2018 Aug;22(7):1362–74.
 35. Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, Porta-Sales J, Ripamonti C, Santini D, et al. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2018 Sep;8(3):241–9.
 36. Sofia Médicalistes, *Bases neurophysiologiques et composantes des douleurs*. https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Bases_neurophysiologiques_des_douleur_s_composantes_des_douleurs.pdf, consulté le 01 mai 2020.
 37. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:iv166-iv191.
 38. Swarm RA, Abernethy AP, Anghelescu DL, Benedetti C, Buga S, Cleeland C, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Aug;11(8):992–1022.
 39. Meeting on Comprehensive Management of Cancer Pain, Weltgesundheitsorganisation, editors. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 1987. 80 p.
 40. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010 Jun;56(6):514–7, e202-205.
 41. Perruchoud C. Le traitement pharmacologique des douleurs. In: Manuel pratique d'algologie: Prise en charge de la douleur chronique. Elsevier Masson. 2017.
 42. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 1994 Dec;12(12):2756–65.

43. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014 Sep 19 [cited 2020 Mar 4]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006601.pub4>
44. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment—a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2017 Feb;25(2):661–75.
45. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *The Lancet Oncology*. 2001 Mar;2(3):165–72.
46. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting Step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review. *Palliative Medicine*. 2011 Jul;25(5):424–30.
47. Harris JT, Kumar KS, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliative Medicine*. 2003 Apr;17(3):248–56.
48. Perruchoud C. Physiopathologie et mécanismes de la douleur. In: *Manuel pratique d’algologie: Prise en charge de la douleur chronique*. Elsevier Masson. 2017.
49. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence? *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2017 Jun;11(2):88–92.
50. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, Paul J, Lewsley L-A, Norrie J, et al. Oral Ketamine vs Placebo in Patients With Cancer-Related Neuropathic Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 01;4(6):870–2.
51. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era: Pain Management for Patients With Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 May;68(3):182–96.
52. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SPS, Upadhyaya SP. A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2012 May;29(3):177–82.

53. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015 Feb;14(2):162–73.
54. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life Among Patients With Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359.
55. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 May 16 [cited 2020 Feb 28]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012508.pub2>
56. Wong GY, Gavva NR. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: Recent advances and setbacks. *Brain Research Reviews*. 2009 Apr;60(1):267–77.
57. Paisley P, Serpell M. The role of topiceuticals in cancer pain: Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 2017 Jun;11(2):93–8.
58. HAS. *QUTENZA (Capsaïcine), antalgique local en patch*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2682076/fr/qutenza-capsaicine-antalgique-local-en-patch, consulté le 27 février 2020.
59. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 12;5:CD008609.
60. Fleming JA, O'Connor BD. Use of Lidocaine Patches for Neuropathic Pain in a Comprehensive Cancer Centre. *Pain Research and Management*. 2009;14(5):381–8.
61. Mazières B, Rouanet S, Guillon Y, Scarsi C, Reiner V. Topical ketoprofen patch in the treatment of tendinitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1563–70.
62. Mazières B, Rouanet S, Velicy J, Scarsi C, Reiner V. Topical Ketoprofen Patch (100 mg)

- for the Treatment of Ankle Sprain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The American Journal of Sports Medicine*. 2005 Apr;33(4):515–23.
63. Beaulieu P, Ware M. Reassessment of the role of cannabinoids in the management of pain: Current Opinion in Anaesthesiology. 2007 Oct;20(5):473–7.
 64. Anand P, Whiteside G, Fowler CJ, Hohmann AG. Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. *Brain Res Rev*. 2009 Apr;60(1):255–66.
 65. Oh H-M, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)*. 2015 Aug 14;7(8):3127–54.
 66. Park TH, Park YJ. The Effect of Botulinum Toxin A on Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1074178.
 67. Mittal S, Machado DG, Jabbari B. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Focal Cancer Pain After Surgery and/or Radiation. *Pain Medicine*. 2012 Aug;13(8):1029–33.
 68. Rostami R, Mittal S, Radmand R, Jabbari B. Incobotulinum Toxin-A Improves Post-Surgical and Post-Radiation Pain in Cancer Patients. *Toxins*. 2016 Jan 13;8(1):22.
 69. Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1994 Nov;9(8):500–9.
 70. Yomiya K, Matsuo N, Tomiyasu S, Yoshimoto T, Tamaki T, Suzuki T, et al. Baclofen as an Adjuvant Analgesic for Cancer Pain. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*. 2009 Apr;26(2):112–8.
 71. Costa L, Major PP. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009 Mar;6(3):163–74..
 72. von Moos R, Body J-J, Egerdie B, Stopeck A, Brown JE, Damyanov D, et al. Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. *Supportive Care in Cancer*. 2013 Dec;21(12):3497–507.
 73. Ninot G. *Guide professionnel des Interventions Non Médicamenteuses*. Dunod. 2019.

74. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klingler R, Lorenz J, et al. Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*. 2009 Aug;63(4):533–43.
75. Peerdeman KJ, van Laarhoven AIM, Keij SM, Vase L, Rovers MM, Peters ML, et al. Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis. *PAIN*. 2016 Jun;157(6):1179–91.
76. Benedetti F. Mechanisms of Placebo and Placebo-Related Effects Across Diseases and Treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2008 Feb;48(1):33–60.
77. Benedetti F, Piedimonte A. The neurobiological underpinnings of placebo and nocebo effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019 Dec;49(3):S18–21.
78. Robb K, Oxberry SG, Bennett MI, Johnson MI, Simpson KH, Searle RD. A Cochrane Systematic Review of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2009 Apr;37(4):746–53.
79. Lee S-H, Kim J-Y, Yeo S, Kim S-H, Lim S. Meta-Analysis of Massage Therapy on Cancer Pain. *Integr Cancer Ther*. 2015 Jul;14(4):297–304.
80. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Aug 15;(8):CD008465.
81. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD007566.
82. Inserm. *Activité physique, Prévention et traitement des maladies chroniques*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques>, consulté le 27 février 2020.
83. Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. *J Behav Med*. 2006 Feb;29(1):17–27.
84. Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, Janke EA, Jim HSL, Spring B, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2012

- Feb 10;30(5):539–47.
85. Mott T, Spiegel, Herbert & Spiegel, David (2004). *Trance and Treatment: Clinical Uses of Hypnosis* (2nd Edition). Washington, DC: American Psychiatric Publishing. xxvii + 545 Pages, \$52.00. *American Journal of Clinical Hypnosis*. 2004 Oct;47(2):129–31.
 86. Bioy A. [Hypnosis and pain: current and perspective knowledge]. *Rev Med Suisse*. 2012 Jun 27;8(347):1399–400, 1402–3.
 87. Lang EV, Berbaum KS, Faintuch S, Hatsiopoulou O, Halsey N, Li X, et al. Adjunctive self-hypnotic relaxation for outpatient medical procedures: a prospective randomized trial with women undergoing large core breast biopsy. *Pain*. 2006 Dec 15;126(1–3):155–64.
 88. Butler LD, Koopman C, Neri E, Giese-Davis J, Palesh O, Thorne-Yocam KA, et al. Effects of supportive-expressive group therapy on pain in women with metastatic breast cancer. *Health Psychology*. 2009;28(5):579–87.
 89. Wortzel J, Spiegel D. Hypnosis in Cancer Care. *American Journal of Clinical Hypnosis*. 2017 Jun 2;60(1):4–17.
 90. Tick H, Nielsen A, Pelletier KR, Bonakdar R, Simmons S, Glick R, et al. Evidence-Based Nonpharmacologic Strategies for Comprehensive Pain Care. *EXPLORE*. 2018 May;14(3):177–211.
 91. Sloan P, Melzack R. Long-Term Patterns of Morphine Dosage and Pain Intensity Among Cancer Patients. *The Hospice Journal*. 1999 Jun;14(2) :35-47.
 92. AFSOS. *Prise en charge de la douleur cancéreuse : Antalgie intrathécale*. https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/2014_12_12_J2R_analgiesie_IT_VF.pdf, consulté le 21 février 2020.
 93. Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RHJ, van der Rijt CCD. A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. *The Journal of Pain*. 2015 Oct;16(10):935–46.
 94. Corli O, Santucci C, Corsi N, Radrezza S, Galli F, Bosetti C. The Burden of Opioid

- Adverse Events and the Influence on Cancer Patients' Symptomatology. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019 May;57(5):899–908.e6.
95. Suter M. [Interventional analgesia]. *Rev Med Suisse*. 2014 Jan 29;10(415):297–8.
 96. Sindt JE, Brogan SE. Interventional Treatments of Cancer Pain. *Anesthesiology Clinics*. 2016 Jun;34(2):317–39.
 97. Von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *European Journal of Cancer*. 2017 Jan;71:80–94.
 98. Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, Lam M, Dennis K, Lutz S, et al. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2017 Apr;6(2):125–42.
 99. Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2018 Mar;126(3):547–57.
 100. Perruchoud C. L'antalgie interventionnelle. In: *Manuel pratique d'algologie: Prise en charge de la douleur chronique*. Elsevier Masson. 2017.
 101. Amr YM, Makharita MY. Neurolytic Sympathectomy in the Management of Cancer Pain—Time Effect: A Prospective, Randomized Multicenter Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014 Nov;48(5):944–956.e2.
 102. Bellini M, Barbieri M. Percutaneous cervical cordotomy in cancer pain. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2016 Jul 19;48(3):197–200.
 103. Viswanathan A, Vedantam A, Hess KR, Ochoa J, Dougherty PM, Reddy AS, et al. Minimally Invasive Cordotomy for Refractory Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial. *The Oncologist* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 May 10];24(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2018-0570>.
 104. Kurita G, Sjøgren P, Klepstad P, Mercadante S. Interventional Techniques for the Management of Cancer-Related Pain: Clinical and Critical Aspects. *Cancers*. 2019 Mar 29;11(4):443

105. Mercadante S, Klepstad P, Kurita GP, Sjøgren P, Pigni A, Caraceni A. Minimally invasive procedures for the management of vertebral bone pain due to cancer: The EAPC recommendations. *Acta Oncologica*. 2016 Feb;55(2):129–33.
106. Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(11):1–202.
107. Perruchoud C. L'administration continue de médicaments par voie intrathécale. In: *Manuel pratique d'algologie: Prise en charge de la douleur chronique*. Elsevier Masson. 2017.
108. HAS. *Rapport de la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_412130/fr/la-commission-nationale-d-evaluation-des-dispositifs-medicaux-et-des-technologies-de-sante, consulté le 20 février 2020.
109. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2002 Dec;16(4):651–65.
110. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain*. 1995 Jun;61(3):391–9.
111. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal Ziconotide in the Treatment of Refractory Pain in Patients With Cancer or AIDS: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004 Jan 7;291(1):63.
112. Vranken JH, Troost D, Wegener JT, Kruis MR, van der Vegt MH. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain: *Pain*. 2005 Sep;117(1):231–5.
113. Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T. Histopathology After Repeated Intrathecal Injections of Preservative-Free Ketamine in the Rabbit: A Light and Electron Microscopic Examination. *Anesthesia & Analgesia*. 1994 Jul;79(1):105–111.
114. Eisenach JC. Preemptive Hyperalgesia, Not Analgesia?: *Anesthesiology*. 2000

Feb;92(2):308.

115. Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth.* 1996 Apr;43(4):379–83.
116. Muller A, Lemos D. [Cancer pain: beneficial effect of ketamine addition to spinal administration of morphine-clonidine-lidocaine mixture]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(3):271–6.
117. Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, Adams H-A, Kress HG. Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia.* 2005 Aug;95(2):247–9.
118. Mion G, Marchetti F, Samama C-M. Kétamine intrathécale à titre compassionnel dans la douleur cancéreuse. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2013 Sep;32(9):621–2.
119. Borg PAJ, Krijnen HJ. Long-Term Intrathecal Administration of Midazolam and Clonidine: *The Clinical Journal of Pain.* 1996 Mar;12(1):63–8.
120. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2002 Dec;16(4):651–65.
121. Erdine S, Yücel A, Ozyalçin S, Ozyuvaci E, Talu GK, Ahiskali B, et al. Neurotoxicity of midazolam in the rabbit. *Pain.* 1999 Mar;80(1–2):419–23.
122. Newsome S, Frawley BK, Argoff CE. Intrathecal analgesia for refractory cancer pain. *Current Pain and Headache Reports.* 2008 Aug;12(4):249–56.
123. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, et al. Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With
124. Hildebrand KR, Elsberry DD, Deer TR. Stability, Compatibility, and Safety of Intrathecal Bupivacaine Administered Chronically via an Implantable Delivery System: *The Clinical Journal of Pain.* 2001 Sep;17(3):239–44.
125. Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *Journal of*

- Pain and Symptom Management. 2003 Jul;26(1):668–77.
126. Alicino I, Giglio M, Manca F, Bruno F, Puntillo F. Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: A rapidly acting and effective choice: Pain. 2012 Jan;153(1):245–9.
 127. Deer TR, Smith HS, Burton AW, Pope JE, Doleys DM, Levy RM, et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. Pain Physician. 2011 Jun;14(3):E283-312.
 128. Turner JA, Sears JM, Loeser JD. Programmable intrathecal opioid delivery systems for chronic noncancer pain: a systematic review of effectiveness and complications. Clin J Pain. 2007 Feb;23(2):180–95.
 129. Xing F, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Intrathecal Drug Delivery and Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Cancer Pain. Current Pain and Headache Reports [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 May 26];22(2). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-018-0662-z130>. Inserm. Activité physique, Prévention et traitement des maladies chroniques. 2019.
 131. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, et al. Randomized Clinical Trial of an Implantable Drug Delivery System Compared With Comprehensive Medical Management for Refractory Cancer Pain: Impact on Pain, Drug-Related Toxicity, and Survival. Journal of Clinical Oncology. 2002 Oct 1;20(19):4040–9.
 132. Kurita GP, Benthien KS, Nordly M, Mercadante S, Klepstad P, Sjøgren P, et al. The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review: Spinal Analgesics for Cancer Pain. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2015 Oct;59(9):1103–15.
 133. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. Annals of Oncology. 2009 Aug;20(8):1420–33.
 134. Quality of Life Assessment. The WHOQOL Group, 1994. What Quality of Life? The WHOQOL Group. In: World Health Forum. WHO, Geneva, 1996..

135. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer*. 2000 May 1;88(9):2164–71.
136. Pautex S, Vayne-Bossert P, Bernard M, Beauverd M, Cantin B, Mazzocato C, et al. Validation of the French Version of the Edmonton Symptom Assessment System. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017 Nov;54(5):721–726.e1.
137. Wæhrens EE. *Almindelig daglig levevis: ADL*. Munksgaard; 2015.
138. Waehrens EE. Measuring quality of occupational performance based on self-report and observation development and validation of instruments to evaluate ADL task performance [Internet]. Umeå: Umeå University; 2010 [cited 2020 Aug 1]. Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-33848>
urn:nbn:se:umu:diva-33848
139. Chen EK, Riffin C, Reid MC, Adelman R, Warmington M, Mehta SS, et al. Why is high-quality research on palliative care so hard to do? Barriers to improved research from a survey of palliative care researchers. *J Palliat Med*. 2014 Jul;17(7):782–7.
140. Guirimand F, Buyck J-F, Lauwers-Allot E, Revnik J, Kerguen T, Aegerter P, et al. Cancer-related symptom assessment in France: validation of the French M. D. Anderson Symptom Inventory. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Apr;39(4):721–33.
141. Conroy T, Mercier M, Bonnetterre J, Luporsi E, Lefebvre JL, Lapeyre M, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2243–52.
142. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
143. Lapid MI, Atherton PJ, Kung S, Sloan JA, Shahi V, Clark MM, et al. Cancer caregiver quality of life: need for targeted intervention. *Psychooncology*. 2016;25(12):1400–7.
144. Aubry R. *Etat des lieux du développement des soins palliatifs en France en 2010*.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_etat_des_lieux_du_developpement_des_soins_palliatif

[s_en_france_en_2010.pdf](#), consulté le 27 juillet 2020.

145. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Pathiaki M, Gennatas K, Smyrniotis V, et al. The relationship of subjective sleep quality, pain, and quality of life in advanced cancer patients. *Sleep*. 2007 Jun;30(6):737–42.
146. Nishiura M, Tamura A, Nagai H, Matsushima E. Assessment of sleep disturbance in lung cancer patients: relationship between sleep disturbance and pain, fatigue, quality of life, and psychological distress. *Palliat Support Care*. 2015 Jun;13(3):575–81.
147. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Oct;11(10):597–609.
148. Hui D. Prognostication of Survival in Patients With Advanced Cancer: Predicting the Unpredictable? *Cancer Control*. 2015 Oct;22(4):489–97.
149. Upadhyay SP, Mallick PN. Intrathecal drug delivery system (IDDS) for cancer pain management: a review and updates. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012 Aug;29(5):388–98.
150. RENAMBATZ ICHAMBE R. *Les perceptions des médecins généralistes sur la mise en place d'une antalgie intrathécale chez des patients avec des douleurs cancéreuses réfractaires*. Montpellier; 2020.

VII. Annexe

A. Lettre d'information et formulaire de consentement

LETTRE D'INFORMATION

DESTINEE AUX PATIENTS

POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE CLINIQUE

Titre de la recherche :

Impact de l'antalgie intrathécale sur les symptômes altérant le confort des patients atteints de cancer présentant des douleurs réfractaires ou des effets indésirables gênants des antalgiques

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations de réfléchir à votre participation, et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

BUT DE L'ETUDE

Evaluer les différents symptômes altérant le confort avant la mise en place d'une antalgie par voie intrathécale puis après l'intervention, chez des patients ayant des douleurs cancéreuses réfractaires aux traitements antalgiques par voie générale ou une mauvaise tolérance aux traitements.

En ayant pour hypothèse, que l'amélioration de la douleur et/ou la suppression des effets indésirables des antalgiques chez des patients ayant des douleurs cancéreuses réfractaires, permettent une amélioration globale du confort des patients à J30 de la pose.

L'étude a également pour but d'évaluer l'autonomie du patient et l'impact sur l'entourage et le domicile après la pose d'antalgie intrathécale.

BENEFICE(S) ATTENDUS

Aucun

DEROULEMENT DE L'ETUDE

La durée de l'étude pour chaque participant est de 90 jours après la mise en place de l'antalgie intrathécale. Le participant aura une échelle ESAS à remplir à J-1, J15, J30, J60 et J90 après l'intervention, ainsi qu'une échelle ADL à J-1, J15, J30, J60 et J90 après l'intervention. Un questionnement sur l'impact (positif, nul ou négatif) de l'antalgie intrathécale sur le retour à domicile au près de l'entourage sera réalisé.

RISQUES POTENTIELS

Aucun autre que celui de la prise en charge standard sur laquelle l'étude n'influe pas **FRAIS MEDICAUX**

Votre collaboration à ce protocole de recherche clinique n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

LEGISLATION - CONFIDENTIALITE

Toute information vous concernant recueillie pendant cette recherche sera traitée de façon confidentielle. Seuls les responsables de l'étude et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. A l'exception de ces personnes -qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical-, votre anonymat sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter le médecin responsable de l'étude, le Dr , tél :

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

Titre de la recherche :

Impact de l'antalgie intrathécale sur les symptômes altérant le confort des patients atteints de cancer présentant des douleurs réfractaires ou des effets indésirables gênants des antalgiques

Je soussigné(e)(*nom et prénom du sujet*),
accepte de participer à l'étude

Impact de l'antalgie intrathécale sur les symptômes altérant le confort des patients atteints de cancer présentant des douleurs réfractaires ou des effets indésirables gênants des antalgiques.

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le Dr.....(*nom et prénom du médecin*).

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire. Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à, le

Nom et signature de l'investigateur

Signature du sujet

B. Echelle ESAS

ECHELLE D'EVALUATION DES SYMPTÔMES EDMONTON SYMPTOM ASSESSMENT SYSTEM - ESAS



Nom :

Date :

VEUILLEZ ENTOURER CI-DESSOUS LE CHIFFRE QUI CORRESPOND LE MIEUX A CE QUE VOUS RESSENTEZ ACTUELLEMENT :																								
Pas de douleur	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Pas de fatigue	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Fatigue maximale
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Pas de nausée	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nausées maximales
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Pas de déprime	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Déprime maximale
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Pas d'anxiété	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Anxiété maximale
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Pas de somnolence	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Somnolence maximale
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Pas de manque d'appétit	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Manque d'appétit maximal
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Pas de peine à respirer	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Peine à respirer maximale
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Se sentir bien	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Se sentir mal
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
<i>Autre symptôme (sudation, bouche sèche, vertige, sommeil, etc.) :</i>																								
Sommeil	<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>												0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	..
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														

C. La grille ADL

Echelle d'autonomie (ADL)

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total = /6

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Place de l'antalgie intrathécale dans la démarche palliative chez les patients avec présentant des douleurs cancéreuses réfractaires

Introduction :

L'antalgie intrathécale (AIT) dans le cadre de douleurs cancéreuses réfractaires a pour objectif d'améliorer la prise en charge de la douleur, mais également le confort global du patient. Cette étude évalue les symptômes altérant le confort, l'autonomie fonctionnelle du patient avant et après AIT, l'impact sur l'entourage et le retour à domicile après AIT.

Méthode :

Cette étude descriptive multicentrique a inclus en 2019 20 patients ayant des douleurs cancéreuses réfractaires et chez qui une AIT a été débutée. Les évaluations sont réalisées avant et après AIT (J15, 30, 60 et 90) à l'aide des échelles ESAS et ADL. Une différence d'au moins 2 points de score correspond à une différence cliniquement significative. Un test de Chi-2 est utilisé avec un seuil à 5%. L'impact sur l'entourage (positif, nul ou négatif) et le lieu de vie (domicile ou hospitalisation) sont évalués.

Résultats :

On observe une différence statistiquement significative pour les scores de la douleur, du sommeil entre J-1 et J15 (6 vs 2, p : 0,0007), entre J-1 et J30 (6 vs 2, p : 0,0038), entre J-1 et J60 (6 vs 2, p : 0,0027) et de la somnolence entre J-1 et J15 (5 vs 3, p : 0,0319). Pour le symptôme « fatigue », on retrouve une tendance à l'amélioration inférieure à 2 points mais significative entre J-1 et J60 (5,75 vs 4,77, p : 0,0132) et entre J-1 et J90 (5,75 vs 4,71, p : 0,0493). Pour les autres symptômes, on ne retrouve pas de modification majeure. Les Scores ADL se maintiennent stables au cours du temps. L'impact sur l'entourage est positif à plus de 84% de J15 à J90. Un retour à domicile est retrouvé dans plus de 80% des cas de J15 à J90.

Perspectives :

Ces résultats montrent une amélioration de la douleur et du sommeil après AIT chez des patients atteints de douleurs cancéreuses réfractaires. L'autonomie fonctionnelle du patient semble ne pas être modifiée par l'AIT. L'impact sur l'entourage semble être positif et le retour à domicile a été possible pour la plupart des patients. Des études centrées sur la qualité de vie semblent nécessaires pour préciser ces premiers résultats.

Mots clés :

Antalgie intrathécale, soins palliatifs, douleur du cancer, douleurs réfractaire, symptômes d'inconfort, autonomie fonctionnelle, maintien à domicile, confort global