



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## CAS CLINIQUE

# Douleur chronique cancéreuse et analgésie intrathécale : expérience de trois centres de lutte contre le cancer

Refractory cancer pain and intrathecal infusion: Experience of three cancer management centers

Denis Dupouiron<sup>a,\*</sup>, Danièle Lefebvre-kuntz<sup>b</sup>,  
Olivier Brenet<sup>a</sup>, Sabine de Bourmont<sup>a</sup>,  
Fabien Grelon<sup>a</sup>, Florence Dixmeria<sup>c</sup>, Nadine Buisset<sup>d</sup>,  
Nathalie Lebrech<sup>a</sup>, François Bore<sup>a</sup>, Dominique Monnin<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unité d'anesthésie-douleur, institut de cancérologie de l'Ouest, centre Paul-Papin, 2, rue Moll, 49933 Angers cedex, France

<sup>b</sup> Département d'anesthésie-réanimation, algologie centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale BP 307, 59020 Lille, France

<sup>c</sup> Département d'anesthésie-réanimation, algologie, institut Bergonié, 229, Cours Argonne, 33000 Bordeaux, France

<sup>d</sup> Service de neurochirurgie, hôpital Salengro CHRU, rue Prof. Émile-Laine, 59000 Lille, France

### MOTS CLÉS

Voie intrathécale ;  
Pompe implantée ;  
Douleur cancéreuse

**Résumé** La prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse repose en première intention sur les antalgiques par voie orale. Dans certaines situations, décrites dans cet article, le recours à la voie intrathécale peut s'avérer utile, mais cette voie reste peu utilisée en France. Nous présentons les résultats d'une étude menée dans trois centres français de lutte contre le cancer : 97 patients ont bénéficié d'une pharmacothérapie intrathécale à visée antalgique, délivrée grâce à une pompe implantée, pour un total de 11 981 jours de traitement. Dans la population étudiée (douleurs cancéreuses instables malgré un traitement oral bien conduit, sélection rigoureuse des patients), le traitement par voie intrathécale a permis un soulagement moyen de plus de 50% de l'intensité douloureuse sur l'échelle numérique (E.N.) ( $3,65 \pm 0,46$  à un mois de traitement contre  $7,9 \pm 0,27$ ,  $p < 0,001$ ). Du fait de la mise en place de procédures spécifiques, notamment en termes d'asepsie (gestes techniques d'implantation et remplissage de la pompe), les complications sont restées moins fréquentes que dans la littérature internationale. Cette étude démontre l'intérêt (en termes d'efficacité et sécurité) de recourir à une

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : denis.dupouiron@ico.unicancer.fr (D. Dupouiron).

**KEYWORDS**

Intrathecal therapy;  
Implantable drug  
delivery system;  
Cancer pain

pharmacothérapie antalgique intrathécale délivrée par pompe implantée chez des patients cancéreux sélectionnés.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** The first-line pharmacological treatments of cancer pain are oral analgesics. In some conditions (described in this article), an intrathecal therapy can be useful, but this solution is seldom used in France. We present the results of a French trial realized in three cancer management centers. Ninety-seven patients were included in an analgesic intrathecal infusion study (using an implantable drug delivery system), during 11,981 days of treatment. In the studied population (unstable cancer pain in spite of an optimal oral treatment, rigorous patients' selection), the intrathecal infusion allowed an average relief over 50% of pain (Numeric Scale: N.S.) ( $3.65 \pm 0.46$  after one month of treatment versus  $7.9 \pm 0.27$ ). Linked to well-established (hygienic) guidelines (technical procedures and filling of the pump), the complications were less frequent than in the international literature. This study shows the interest (efficacy and safety) of an intrathecal pump-delivered infusion in selected patients with cancer pain.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La douleur est un des symptômes les plus fréquents au cours de la maladie cancéreuse (50%) [1] et plus encore à un stade avancé (75%) [2,3] surtout lorsqu'elle concerne les os (cancer primitif ou métastases), la cavité buccale ou encore le petit bassin [1]. Au-delà de l'envahissement tumoral, la douleur peut être liée aux traitements du cancer [4]. La prise en charge de la douleur cancéreuse repose classiquement sur les trois paliers [5] définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Au cours de la phase avancée du cancer, le recours aux antalgiques du troisième palier de l'OMS (opioïdes forts) est fréquent. Or, malgré le respect strict des recommandations de l'OMS (rotation des opioïdes, voie parentérale avec autocontrôle, traitements spécifiques des accès douloureux paroxystiques), la douleur reste mal soulagée chez 10 à 20% des patients [6,7].

*L'augmentation progressive des doses d'opioïdes forts peut également créer ou majorer des effets secondaires, qui vont faire courir des risques aux patients ou altérer leur qualité de vie.*

Ces effets secondaires peuvent contribuer à la dégradation de l'état général et limiter les possibilités de maintien à domicile. D'autres stratégies antalgiques méritent alors d'être envisagées : c'est notamment le cas de l'analgésie par voie intrathécale.

Depuis deux publications en 1979 [8,9], l'utilisation de la morphine par voie intrathécale s'est peu à peu développée pour les patients présentant des douleurs cancéreuses réfractaires au traitement conventionnel. L'analgésie peut ainsi être obtenue avec des doses environ 300 fois plus faibles que celles utilisées par voie orale [10,11]. En plus de 30 ans, les articles de la littérature démontrant l'efficacité de cette technique antalgique se sont multipliés [12–15], certains proposant même de les inclure dans un quatrième palier de l'OMS, avec les autres techniques interventionnelles comme la radiologie ou la chirurgie [16]. De plus, lorsque la morphine seule ne permet pas un soulagement suffisant, il est possible d'y associer d'autres

molécules comme des anesthésiques locaux [17,18], des agonistes des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques comme la clonidine [19,20], des antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine [21,22] et le ziconotide, première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique les conotoxines qui agissent en bloquant les canaux calciques voltage dépendant de type N [23–25]. Des recommandations de bonne pratique sur l'analgésie par voie intrathécale (indications, gestion) ont été publiées en 2003 [26], 2005 [27] et 2007 [28] aux États-Unis puis en 2008 au Royaume-Uni [29]. En France, cette technique est reconnue par la sécurité sociale qui prend en charge les procédures et les dispositifs ont été agréés par l'HAS dans cette indication [30]. De plus, une recommandation de l'Affsaps en 2010 [31] a précisé l'utilisation de ces traitements en situation palliative dans la douleur chronique rebelle cancéreuse. Cependant, malgré ces éléments, la mise en œuvre de la technique en France reste très limitée, voire confidentielle et aucune évaluation française n'a été réalisée à ce jour.

Nous présentons donc ici l'expérience de trois centres français de lutte contre le cancer en termes de prise en charge de la douleur cancéreuse par pompe intrathécale implantée, afin de préciser son efficacité en termes d'antalgie, comparativement aux données déjà disponibles dans la littérature et d'en évaluer la morbidité.

## Patients et méthodes

### Sélection des patients

Cette étude ouverte de suivi prospectif a été menée de janvier 2006 à juillet 2010 au centre Paul Papin d'Angers avant d'être déployée en 2009 au centre Oscar Lambret de Lille et à l'institut Bergonié de Bordeaux. Les patients étaient informés lors d'une consultation préalable de la technique, de ces avantages et des risques encourus. L'étude a été approuvée par le comité local d'éthique. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patient majeur atteint d'un cancer non curable ;

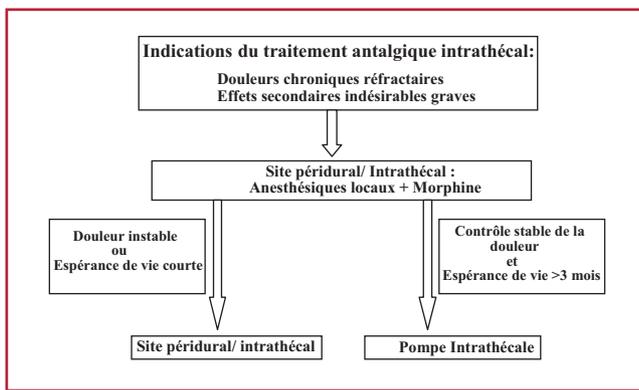


Figure 1. Arbre décisionnel antalgie intrathécale.

- intensité douloureuse supérieure à 5/10 sur une échelle numérique ;
- échec du traitement antalgique conventionnel bien conduit, soit par inefficacité, soit compte tenu d'effets secondaires trop importants et non compatibles avec une qualité de vie satisfaisante ;
- objectif de retour à domicile réalisable.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- refus du patient ;
- grossesse en cours ;
- infection systémique ou au niveau du point de ponction ;
- espérance de vie estimée inférieure à 90 jours ; ces patients ont alors pu bénéficier d'un traitement par voie intrathécale ou péri-durale avec un cathéter relié à une chambre implantable et une pompe externe.
- intolérance ou allergie à l'un des produits utilisés ;
- insuffisance hépatique sévère.

La sélection des patients pouvant tirer bénéfice d'une analgésie intrathécale par pompe interne était réalisée en staff multidisciplinaire, selon un algorithme résumé sur la Fig. 1.

## Technique

Une phase test était systématiquement réalisée, afin de s'assurer d'une efficacité satisfaisante de la morphine par voie intrathécale, soit par injection continue par cathéter péri-dural ou intrathécal, soit par ponction lombaire avec injection d'un bolus de morphine correspondant à 1/300<sup>e</sup> de la dose journalière équivalente en morphine orale. Parallèlement, la dose quotidienne d'opioïdes oraux était réduite de 50 % dans les 12 heures précédentes afin d'éviter tout surdosage. Le patient restait ensuite hospitalisé pour évaluation et surveillance. En l'absence d'analgésie obtenue après quatre jours d'ajustement des doses, le patient était considéré comme non répondeur à cette technique. Dans le cas contraire, le patient était considéré comme répondeur et pouvait bénéficier d'une implantation.

Le matériel utilisé était alors le suivant :

- cathéter en silicone, composé d'un cathéter distal pour la partie intrathécale et d'un cathéter proximal permettant le trajet depuis l'incision lombaire jusqu'à la pompe. Un raccord en titane assure la jonction des deux éléments ;
- deux types de pompes ont été utilisés :

- pompes de type IsoMed™ (société Medtronic) de 2006 à 2008 : pompe mécanique, composée d'un réservoir de 40 mL, la propulsion étant réalisée par compression gazeuse au moment du remplissage,
- pompe de type Synchroned II à partir de 2009. Pompe électronique composé d'un réservoir de 20 ou 40 mL, la propulsion étant mécanique par une pompe électrique,
- le séjour est facturé en moyenne 8000 € en fonction des comorbidités. Les pompes sont remboursées en sus du séjour (6186 €)
- kits de remplissage : kits spécifiques dont le coût est d'environ 30 €.

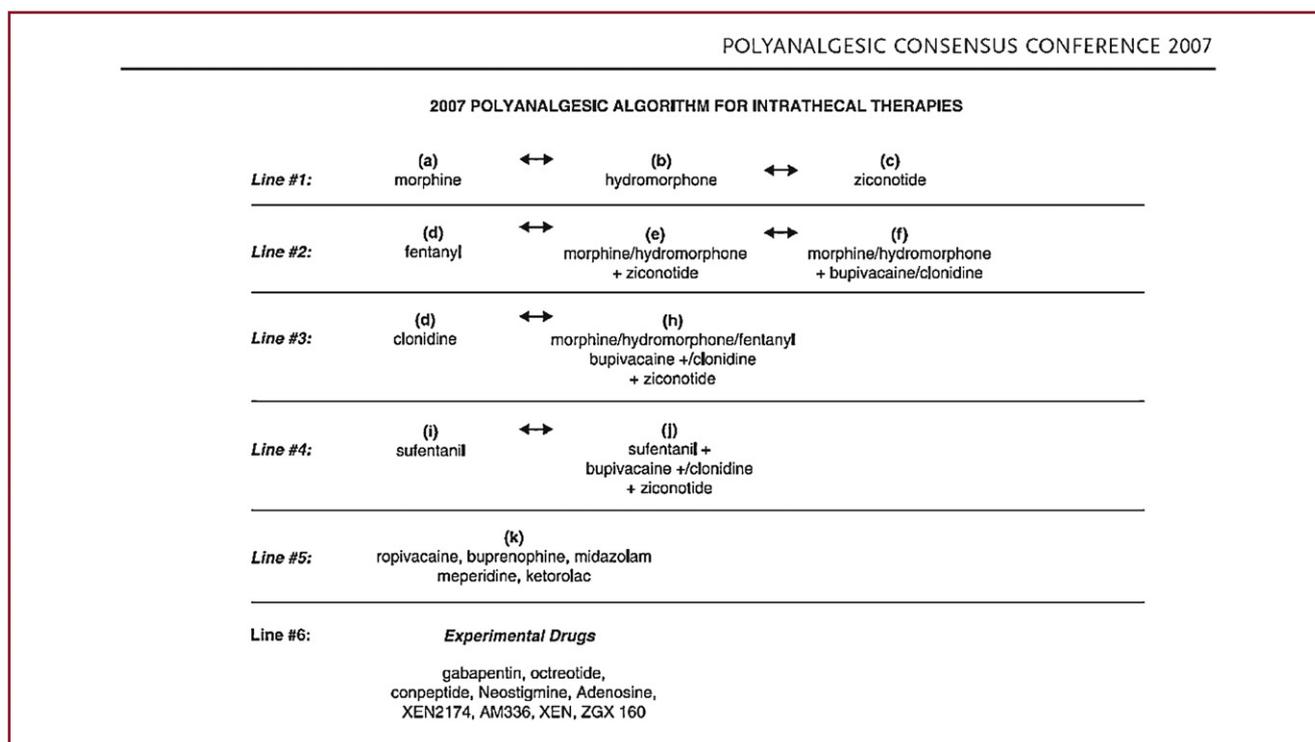
Pour un meilleur confort du patient, toutes les procédures ont été réalisées par un médecin anesthésiste – réanimateur ou un neurochirurgien, sous anesthésie générale. Une antibioprophylaxie par céphalosporine de seconde génération a été administrée après l'induction. Après intubation orotrachéale, le patient était placé en décubitus latéral, pour introduire une aiguille de 15 Gauge dans l'espace intrathécal, avant de monter le cathéter sous contrôle radiologique. La fixation du cathéter s'effectuait sur le fascia lombodorsal à l'aide de fil non résorbable autour d'une ailette placée à la sortie du cathéter afin de minimiser les mouvements et une possible fuite de LCR. Dans un deuxième temps, l'abord de la paroi abdominale était réalisé par une incision oblique de l'hypocondre, d'une dizaine de centimètres jusqu'au fascia superficialis, qui était ensuite décollé afin de libérer un espace suffisant pour loger la pompe. Dans un troisième temps, le cathéter proximal était tunnélisé en sous-cutané, depuis l'incision lombaire jusqu'à la loge abdominale, grâce à un tunnélisateur à usage unique, en s'assurant de laisser suffisamment de distance pour ne pas créer de tension entre le point d'ancrage dorsal du cathéter et le réservoir. Puis il était « clipsé » sur la pompe et l'autre extrémité reliée au cathéter distal. Le corps de la pompe était alors fixé au fascia par des fils non résorbables sur au moins deux points d'ancrage afin d'éviter le retournement de la pompe. Celle-ci était alors remplie du premier mélange préparé par la pharmacie hospitalière avant le réveil du patient. Une surveillance continue de 48 à 72 heures était réalisée, orientée principalement vers les éléments suivants : fonction respiratoire, risque de syndrome de sevrage en morphine, recherche d'un éventuel déficit sensitivomoteur, d'une rétention urinaire, d'une hémorragie ou de céphalées. Le sevrage complet était réalisé durant ce séjour. Une consultation deux semaines après la pose était systématiquement programmée, permettant une évaluation de la cicatrice, des premiers effets secondaires, de l'efficacité du traitement et du vécu des patients.

## Produits utilisés

L'algorithme utilisé dans cette étude est celui de la conférence de consensus américaine [28] (Fig. 2).

Les produits utilisés étaient les suivants :

- la morphine (concentration de 10 mg/mL à 50 mg/mL) ;
- la ropivacaine (concentration de 10 mg/mL) ;
- la clonidine (concentration de 150 µg/mL) ;
- le ziconotide (concentration de 100 µg/mL), à partir de 2009 ;



**Figure 2.** Algorithme des thérapeutiques intrathécales : consensus États-Unis 2007.

- la kétamine (concentration de 250 mg/mL), utilisée seulement de 2006 à 2008, en fin de vie, uniquement chez les patients nécessitant des doses élevées de morphine intrathécale avec des douleurs rapidement croissantes, avant la disponibilité du ziconotide.

## Remplissage des pompes

Le remplissage des pompes s'est effectué selon une procédure bien établie :

- hospitalisation en chirurgie ambulatoire (2 à 4 heures) ;
- consultation médicale (évaluation de la douleur et des effets secondaires) ;
- prescription informatisée (disponible à tout moment) ;
- préparation des produits en unité de reconstitution centralisée des cytostatiques (URCC), dans l'optique d'une meilleure asepsie et d'un calcul optimal des doses, sous flux laminaire, par une préparatrice en pharmacie rompue à ces techniques. Le mélange était ensuite transporté dans une poche stérile avant d'être administré ;
- remplissage de la pompe (15 minutes environ) : au bloc opératoire soit par un médecin, soit par une infirmière (anesthésiste ou non) formée à la technique, sous la surveillance d'un médecin anesthésiste-réanimateur, dans des conditions d'asepsie stricte.

## Suivi des patients

Une base de données a été constituée pour assurer le suivi des patients. Les éléments recueillis étaient les suivants :

- consommation en morphine (équivalent orale) avant implantation ;

- date de pose ;
- type de pathologie ;
- évaluation de la douleur par échelle numérique maximale et minimale, avant et après la pose de la pompe ;
- recueil des effets secondaires ;
- date des différents remplissages ;
- dosage des différents produits utilisés ;
- incidents lors de la pose ou à distance de la procédure.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel WINS-TAT 7.0.

## Résultats

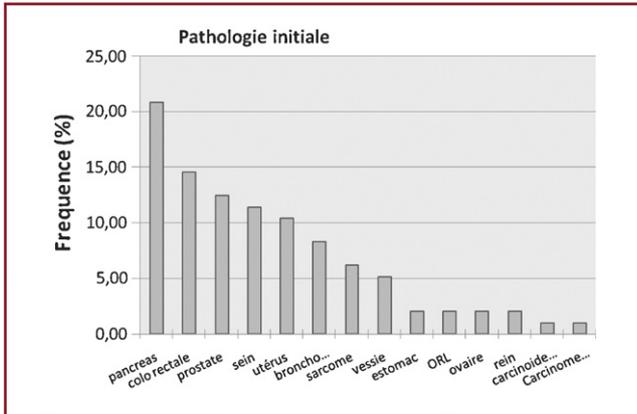
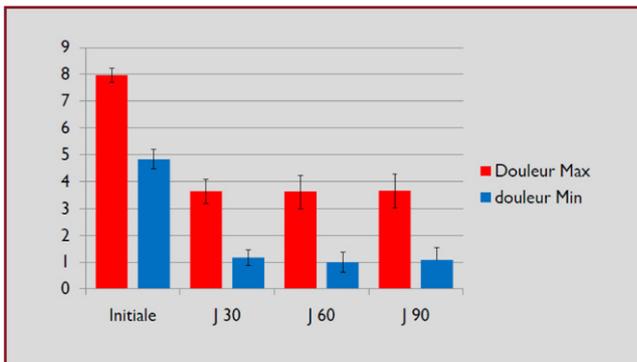
Au total 97 patients ont été inclus dans l'étude, dont 84% sur le site d'Angers. Les centres de Lille et de Bordeaux ont recruté respectivement 9 et 7% des patients. La population étudiée comportait 54% d'hommes pour 46% de femmes, avec un âge moyen de 59,8 ans (médiane 60 ans, minimum 25 ans, maximum 88 ans). En dehors de deux patients porteurs d'un sarcome, tous les patients présentaient un cancer métastatique (Fig. 3). Plus d'un patient

**Tableau 1** Doses utilisées.

Produit/Dose	Moyenne	Minimale	Maximale
Morphine	18,5 mg/j	0,3 mg/j	100 mg/j
Ropivacaïne	13,2 mg/j	0,4 mg/j	56,2 mg/j
Clonidine	10,8 µg/j	2 µg/j	44 µg/j
Ziconotide	3,94 µg/j	0,25 µg/j	19 µg/j
Kétamine	4,78 mg/j	1 mg/j	12 mg/j

**Tableau 2** Comparaison à la littérature.

Études	Smith et al. [12]	Rauck et al. [13]	Trois centres FNCLCC
Nombre de patients	202	119	97
Dose équivalent morphine	250 mg/j	106,5 mg/j	566,9 mg/j
Intensité douloureuse avant	7,8	6,2	7,9
Intensité douloureuse après	3,2	4,2	3,7
Survie moyenne	167 jours	non disponible	124 jours

**Figure 3.** Types de pathologies cancéreuses.**Figure 4.** Efficacité de la pharmacothérapie intrathécale à un, deux et trois mois.

sur cinq présentait un cancer du pancréas. La pharmacothérapie a été utilisée en moyenne pendant 123 jours (médiane de 93 jours), avec des extrêmes allant de sept à 637 jours, ce qui représente en tout 11 981 jours de traitement.

### Efficacité

L'intensité douloureuse, mesurée grâce à une échelle numérique, diminuait significativement 30, 60 et 90 jours ( $p < 0,001$ ) après le début du traitement par voie intrathécale (Fig. 4). La douleur maximale passait de  $7,9 \pm 0,27$  (E.N.) avant traitement à  $3,65 \pm 0,46$  (E.N.) à un mois de traitement. En moyenne, la douleur maximale diminuait de plus de 50% et la douleur minimale de plus de 75% : cette efficacité restait comparable après trois mois de traitement.

### Dosages utilisés

Dans la population étudiée (douleurs cancéreuses non équilibrées), la dose quotidienne moyenne de morphine orale était de 567 mg avant traitement. La voie intrathécale a permis de soulager la douleur grâce à une dose moyenne de 5,35 mg par jour, ce qui correspond approximativement à 1/100 de la dose orale antérieurement utilisée.

*Au total, les pompes des 97 patients ont été remplies 874 fois, avec un intervalle moyen de 23 jours entre deux remplissages. Les doses utilisées sont consignées sur le Tableau 1.*

### Complications

Les complications liées à la technique étaient les suivantes : céphalées postponction lombaire (54 %, régressives en sept jours), section de cathéter (1), hématomes de loge (3, nécessitant une reprise chirurgicale), migration de cathéter (1), retournement de pompe dans la loge (3) et dysfonctionnement non expliqué de pompe (1). Sur le plan infectieux, cinq infections de loges ont été constatées, dont deux en postopératoire et trois à distance, soit une incidence de 0,41/1000 jours de traitement. Aucune méningite n'est survenue. Aucun syndrome de masse spinale (granulome intrathécal observé chez moins de 1 % des patients recevant des morphiniques à dose élevée par voie intrathécale [32]) n'a été constaté. Les équipes n'ont eu à faire face à aucun échec d'implantation. Les complications liées à la pharmacothérapie étaient les suivantes : rétention urinaire (16 %), syndrome de sevrage (39 %, dont un cas grave avec convulsions), déficit sensitivomoteur (4,1 %, pour des doses élevées de ropivacaïne), prurit (1 %), surdosage morphinique initial (3 %, résolutif en 24 heures).

### Discussion

La majorité des patients qui présentent des douleurs d'origine cancéreuse sont correctement soulagés par les traitements antalgiques utilisés par voie orale, transdermique ou intraveineuse [33,34] Néanmoins, les doses nécessaires pour obtenir un soulagement peuvent s'accompagner d'effets secondaires délétères : le recours aux techniques interventionnelles peut alors s'avérer intéressant. Dans un tel contexte, la mise en place d'une pompe intrathécale reste une technique peu utilisée en France : notre étude vient confirmer son intérêt.

L'efficacité de la pharmacothérapie intrathécale a pu être mise en évidence grâce à l'évaluation de la douleur avant la mise en place de la pompe, puis 30, 60 et 90 jours après le début du traitement. Cette efficacité est comparable aux données relevées dans les études anglo-saxonnes, [12,13], (Tableau 2). Néanmoins, le recours à de telles techniques est beaucoup plus précoce dans ces pays ce qui explique notamment la différence de survie moyenne avec l'étude de Smith [12].

Le coût pourrait être une barrière à l'utilisation d'une telle technique [35] : c'est la raison pour laquelle nous avons choisi des critères d'inclusion très stricts (patients pouvant espérer un retour à domicile et dont l'espérance de vie estimée est supérieure à trois mois). Une technique moins onéreuse (cathéter relié à une chambre implantable et pompe externe), permet de soulager les patients dont l'espérance de vie ne correspond pas à ces critères [36]. Malheureusement, cette évaluation reste souvent difficile et la probabilité de survenue d'évènement intercurrent reste très élevée, ainsi près de 50 % des patients de notre étude sont décédés dans les trois mois suivant la pose de la pompe intrathécale. Par exemple, le patient de notre étude qui n'a bénéficié que de sept jours de traitement est décédé d'un choc septique à point de départ urinaire, sans rapport avec la procédure de mise en place de la pompe. A contrario, un autre patient évalué initialement avec une espérance de vie inférieure à trois mois et implanté avec un cathéter et une pompe externe, a secondairement pu bénéficier d'une pompe interne en raison d'une amélioration de son état clinique, la survie a été supérieure à 18 mois.

La première dose de morphine délivrée correspondait à 1 % de la dose orale, ce qui est trois fois plus important que le chiffre attendu, puisque le rapport d'équi-analgésie est de 1/300. Cela s'explique par le fait que la majorité des patients nécessitaient une adaptation rapide des doses du fait de douleurs instables. Cette adaptation rapide pouvait s'effectuer dans le cadre sécurisé de l'hospitalisation.

Les effets secondaires liés aux traitements sont moins fréquents dans notre série que dans la littérature [37,38]. C'est surtout le cas du prurit, qui ne touche qu'un de nos patients alors qu'il est retrouvé chez 22 à 46 % des patients [38]. Seize pour cent de nos patients ont présenté une rétention urinaire, ce qui est à comparer aux données de la littérature, avec des chiffres allant de 0 [12] (protocole utilisant un sondage prophylactique pendant les 24 premières heures chez les sujets masculins) à 67 %. Le taux d'incidents et de complications liés à la technique reste peu élevé et similaire aux autres études [13]. Les équipes ont tenu une attention toute particulière à l'asepsie chirurgicale et la qualité de l'hémostase. La préparation des produits était également particulièrement bien encadrée. Pour une population et une durée de survie des patients équivalentes, le nombre de patients présentant une complication infectieuse est faible, mais inférieur à celui observé lorsque le cathéter est relié à une pompe externe [32,39]. La qualité de la préparation, recommandée par la conférence de consensus britannique [29] est un élément de ce résultat.

Cette étude observationnelle, non comparative, ne permet pas de conclure si la voie intrathécale améliore la survie des patients par rapport à ceux bénéficiant d'un traitement médical habituel, comme l'as mis en évidence l'étude de Smith [12]. La réduction de la douleur et des effets secon-

naires des traitements participerait à cette survie (nausées, vomissements, somnolence, gain en autonomie..), ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie, cependant, en l'absence de données, ce travail ne permet pas de confirmer les données de la littérature [12,13].

## Conclusion

La pharmacothérapie intrathécale est une technique efficace et sûre pour soulager les patients qui présentent des douleurs réfractaires d'origine cancéreuse. Le développement de cette thérapeutique en France est récent. Il est limité par l'indisponibilité de drogues habituellement utilisées dans cette technique, comme la bupivacaine concentrée à 3 % et l'hydromorphone. La qualité des préparations, tant en termes de posologie, que d'asepsie, paraissent essentiels. Enfin, une évaluation rigoureuse est nécessaire : le patient doit rester au centre des préoccupations de l'équipe multidisciplinaire, le suivi devant être organisé auprès d'une équipe sensibilisée et formée à cette approche. Des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux évaluer les bénéfices de cette techniques en termes de qualité de vie et d'en préciser les indications.

## Note

La commercialisation des pompes intrathécales Isomed par la société Medtronic a été interrompue en 2009.

## Déclaration d'intérêts

D.D. Conférences : invitations en qualité d'intervenant pour les sociétés Medtronic et Eisai.

D.D., D.L, D.M. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour les sociétés Medtronic et Eisai.

F.B., O.B., S.B., F.D., N.L., F.G, N.B. Aucun conflit d'intérêt.

## Remerciements

Dr T. Dubin et la CPAM d'Angers, Dr cécile Marteau, Pr C. Verny : CHU d'Angers, P. Leynia de la Jarrigue, C. Devys, C. Folliard : pharmaciens – ICO Paul Papin, Dr J.-M. Commer, Dr D. Cornuault, B. d'Aillères : soins de supports ICO Paul Papin, Dr L. Brasseur : hôpital Bichat–Paris, Pr P. Scherpereel : CHU Lille.

## Références

- [1] McGuire DB. Occurrence of cancer pain. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;32:51–6.
- [2] Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. BMJ 1995;310:1034–7.
- [3] 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. Ann Oncol 2009;20:1420–33.

- [4] Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes; IASP Task Force on Cancer Pain. *International Association for the Study of Pain. Pain* 1999;82:263–74.
- [5] Cancer Pain Relief. Genève: World Health Organization; 1986.
- [6] Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247–57.
- [7] Strategies to improve and strengthen cancer control programs in Europe. Genève: World Health Organization; 2004.
- [8] Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979;1:527–9.
- [9] Wang J, Naus L, Thomas J. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149–51.
- [10] Root T, Weaver M, Hahn M. Implantation therapy for pain management. In: Ashburn M, Rice L, editors. *The management of Pain*. 424 Churchill Livingstone; 1998.
- [11] Smith TJ, Coyne PJ. How to use implantable intrathecal drug delivery systems for refractory cancer pain. *J Support Oncol* 2003;1:73–6.
- [12] 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. *J Clin Oncol* 2002;20:4040–9.
- [13] Rauck R, Cherry D, Boyer M. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain* 2003;4:441–7.
- [14] Paice J, Penn R, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:71–80.
- [15] Gustin Y, Vainio A, Pegurier M. Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:12–7.
- [16] Miguel R. International treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000;7:149–56.
- [17] Van Dongen R, Crul B, Van Egmond J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 1999;15:166–72.
- [18] Dahm P, Lundborg C, Janson M, Olegard C, Nitescu P. Comparison of 0.5% intrathecal bupivacaine with 0.5% intrathecal ropivacaine in the treatment of refractory cancer and noncancer pain conditions: results from a prospective, crossover, double-blind, randomized study. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:480–7.
- [19] Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:668–77.
- [20] Kawamata T, Omote K, Yamamoto H, Toriyabe M, Wada K, Namiki A. Antihyperalgesic and side effects of intrathecal clonidine and tizanidine in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 2003;98:1480–3.
- [21] Sator-Katzenschlager S, Deusch E, Maier P, Spacek A, Kress HG. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesth Analg* 2001;93:1032–4.
- [22] Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, Adams HA, Kress HG. Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2005;95:247–9.
- [23] 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;291:63–70.
- [24] Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:393–406.
- [25] Wallace MS. Ziconotide: a new nonopioid intrathecal analgesic for the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1423–8.
- [26] Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, Buchser E, Deer TR, Du Pen SL, et al. Polyanalgesic consensus conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery—report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:540–63.
- [27] Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, Friehs G, Gordon M, Halyard M, et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *J Support Oncol* 2005;3:399–408.
- [28] Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, Burton A, Caraway D, Dupen S, et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2007;10:300–28.
- [29] Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. *British pain society* 2008.
- [30] HAS: Commission d'évaluation des produits et prestations: Pompe Synchromed II—Avis de la commission: <http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/cepp-1742synchromedii.pdf>, 2008.
- [31] Affsaps: douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. [http://www.afssaps.fr/content/download/26388/348758/version/3/file/RBP\\_palliatifs.pdf](http://www.afssaps.fr/content/download/26388/348758/version/3/file/RBP_palliatifs.pdf), 2010.
- [32] Miele VJ, Price KO, Bloomfield S, Hogg J, Bailes JE. A review of intrathecal morphine therapy related granulomas. *Eur J Pain* 2006;3:251–61.
- [33] Binhas M, Krakowski I, Marty J. Nociceptive cancer pain in adult patients: statement about guidelines related to the use of antinociceptive medicine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;6:502–15.
- [34] Peng WL, Wu GJ, Sun WZ, Chen JC, Huang AT. Multidisciplinary management of cancer pain: a longitudinal retrospective study on a cohort of end-stage cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2006;5:444–52.
- [35] Hassenbusch SJ, Paice JA, Patt RB, Bedder MD, Bell GK. Clinical realities and economic considerations: economics of intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;35:36–48.
- [36] April D, Bandschapp O, Rochlitz C, Urwyler A, Ruppen W. Serious complications associated with external intrathecal catheters used in cancer pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009;6:1346–55.
- [37] Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Wagner Jr FC. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable cancer pain: a review of the literature. *Surg Neurol* 1999;51:12–5.
- [38] Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician* 2007;10:357–66.
- [39] Devulder J, Ghys L, Dhondt W, Rolly G. Spinal analgesia in terminal care: risk versus benefit. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:75–81.