

Chapitre 40

Morphine intra-cérébro-ventriculaire dans les douleurs cancéreuses

Vincent d'Hardemare, Anne Margot-Duclot, Jean Bruxelles,
Maximilien Bachelart, Jean-Baptiste Thiébaud

L'essentiel

L'analgésie par morphine intra-cérébro-ventriculaire (ICV) est une méthode de neuromodulation qui permet de traiter les douleurs cancéreuses réfractaires, en particulier les douleurs crania-cervicales. On peut la considérer comme une alternative à l'analgésie intrathécale lorsque celle-ci est inefficace ou irréalisable techniquement.

La morphine ICV agit principalement au niveau des récepteurs morphiniques supra-médullaires et accessoirement médullaires.

L'intervention est bénigne. Il n'y a pratiquement pas de contre-indications.

Les résultats sont très rapides. La douleur est améliorée de plus de 50 % dans près de 90 % des cas. L'effet bénéfique persiste pratiquement jusqu'à la fin de l'évolution de la maladie.

L'incidence des complications est faible. Les effets secondaires des morphiniques, tolérance, troubles cognitifs, dépression respiratoire, constipation, posent généralement moins de problèmes que par d'autres voies d'administration des morphiniques.

Le retour à domicile est possible avec une organisation adaptée.

V. d'Hardemare (✉), A. Margot-Duclot, J. Bruxelles, M. Bachelart, J.-B. Thiébaud – Service de neurochirurgie CETD de la fondation ophtalmologique A. de Rothschild, Paris, France
✉ vdhardemare@fo-rothschild.fr

Sous la direction de Marc Lévêque, *Chirurgie de la douleur*.
ISBN : 978-2-8178-0508-5, © Springer-Verlag Paris 2014

Introduction

Parmi les douleurs du cancer qui échappent aux traitements médicaux, certaines sont particulièrement difficiles à traiter en raison de leur localisation ou de leur extension comme les douleurs craniofaciales, les douleurs cervico-brachiales ou les douleurs osseuses diffuses. La découverte des récepteurs aux opiacés en 1973 et la confirmation de l'efficacité antalgique des injections intrathécales de morphine ont permis le développement de l'analgésie intrathécale qui s'est imposée comme un des premiers traitements neurochirurgicaux de la douleur des cancers ne remontant pas au-dessus de la région cervicale [1]. L'injection directe de morphine dans le LCS à proximité des récepteurs spécifiques permet de diminuer fortement les doses en évitant l'obstacle de la barrière hémato-encéphalique, les limitations dues à l'absorption intestinale et au métabolisme de la drogue, tout en obtenant une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires [2-4]. En 1982, Leavens publie les résultats satisfaisants obtenus par les injections intra-cérébro-ventriculaires (ICV) de morphine comme alternative à la voie intrathécale, rapidement suivi par différentes équipes, ce qui va permettre de développer la méthode [5].

En pratique

L'analgésie intraventriculaire est simple sur le plan technique. Elle nécessite l'implantation d'une voie d'accès intraventriculaire reliée à un site placé sous le scalp qui permet, soit des injections directes, soit une délivrance continue par l'intermédiaire d'une pompe.

Le geste peut être effectué sous anesthésie locale car seule l'incision cutanée est douloureuse.

Seule contre-indication : des troubles de la coagulation impossibles à contrôler.

Le geste chirurgical ne nécessite pas plus de 48 heures d'hospitalisation. En revanche, le contrôle des douleurs par titration peut demander plus de temps et nécessiter des ajustements en fonction de l'évolution de la maladie et d'une éventuelle tolérance à la morphine

Technique chirurgicale [6]

Le patient est installé en décubitus dorsal. Après anesthésie locale (xylocaïne/adrénaline), l'incision cutanée est située 1 cm en avant de la suture coronale, à 2-3 cm de la ligne médiane (point de Kocher), de préférence du côté non dominant [7]. Un trou de trépan est effectué, la dure-mère est coagulée puis incisée. Le cathéter ventriculaire est introduit en visant le foramen de Monro. L'extrémité extracrânienne du cathéter est connectée à un site rigide type Omayya de petit volume, glissé sous le cuir chevelu. Un test de ponction

percutanée par une aiguille de 25 G reliée à une seringue de 1 mL permet de vérifier le bon fonctionnement du système (Fig. 1 et Fig. 2) [8].

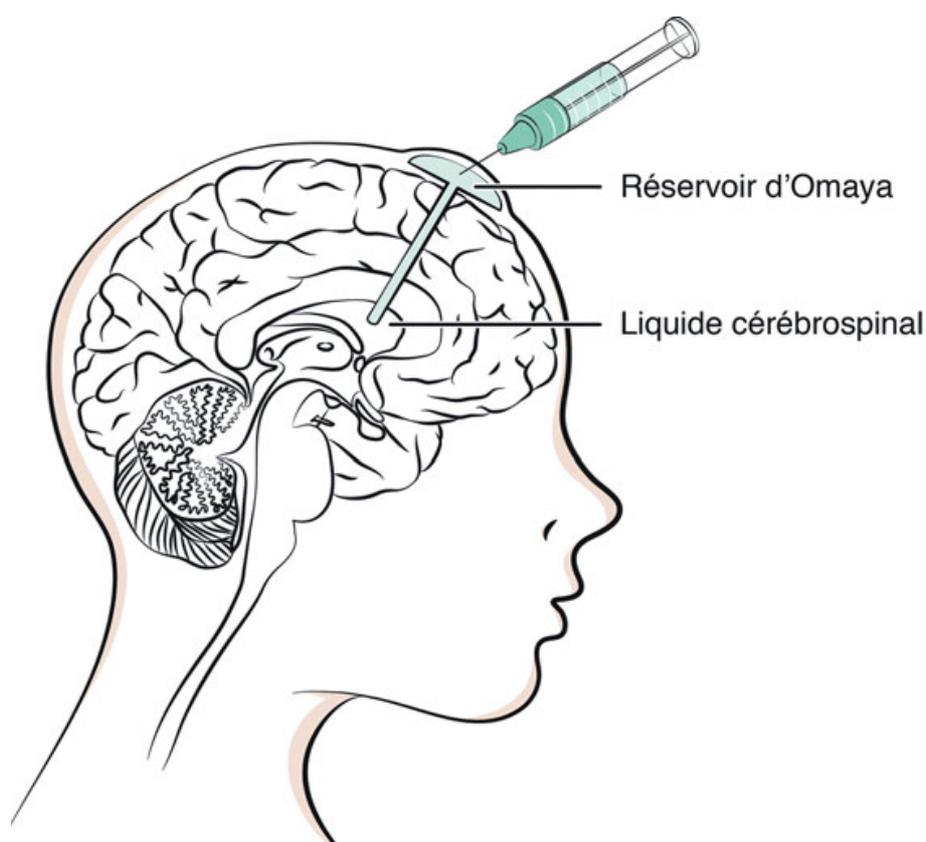
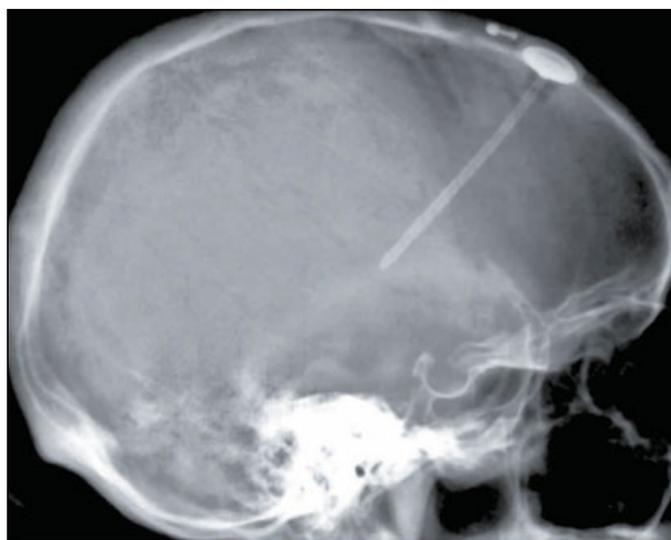


Fig. 1 – Site intra-cérébro-ventriculaire. Cathéter implanté au niveau du trou de Monro.

Si les ventricules sont petits, l'introduction du cathéter doit se faire avec l'aide d'un système de neuronavigation magnétique non invasive ou d'une technique de stéréotaxie [9]. Les injections se font au lit du patient en respectant une asepsie chirurgicale. Après avoir repéré l'emplacement du site, la ponction est effectuée comme lors du test de fin d'intervention. On aspire quelques gouttes de LCS pour

vérifier la perméabilité du système. La quantité de morphine déterminée (sulfate ou chlorhydrate sans conservateur à une concentration de 1 mg/mL) est injectée lentement. Après avoir retiré l'aiguille, la peau est mobilisée au niveau du point de ponction pour supprimer le trajet de l'aiguille [6, 8, 10]. Lorsqu'une pompe à morphine est implantée (pompe électronique avec télécommande de type Medtronic™), la procédure se fait sous anesthésie générale car le geste est plus douloureux. Le site crânien est connecté à un cathéter qui est tunnélisé jusqu'à l'emplacement de la pompe. Celle-ci est glissée dans une poche sous-cutanée située, soit au niveau de la région para-ombilicale, soit dans la région sous-claviculaire, soit au niveau de la partie latérale haute de la fesse. La pompe a été au préalable remplie de morphine à la concentration adéquate (avec une concentration de morphine de 5 mg/mL, la pompe délivre au minimum 0,24 mg/24 h en continu et permet des bolus de 0,16 mg). Un bolus d'amorçage est effectué de préférence avant les connexions pour vérifier que tout le système est rempli de morphine [11].

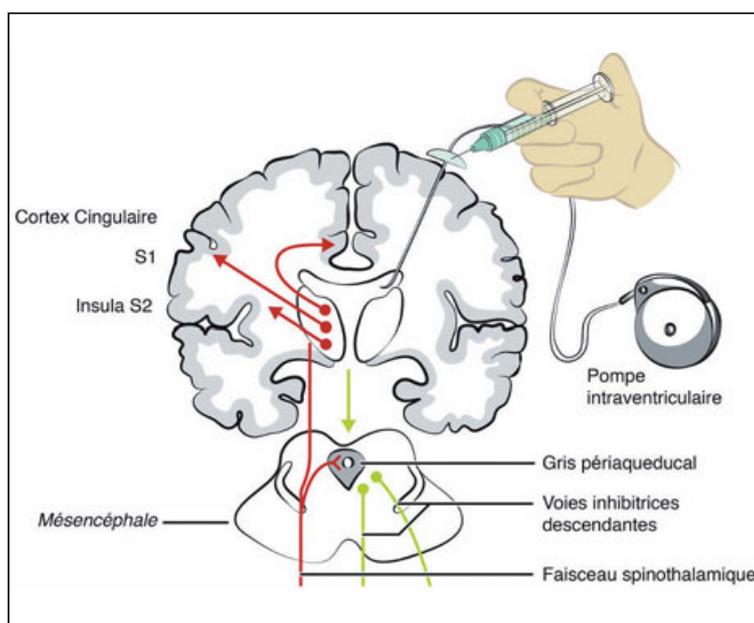


Fig. 2 – Analgésie intra-cérébro-ventriculaire.

Traitement par injections itératives dans le site ou par pompe reliée au cathéter ventriculaire. Le thalamus et le gris péri-aqueducal, riches en récepteurs morphiniques, sont au contact des voies d'écoulement du LCS. Voies inhibitrices descendantes (en vert) activées par la morphine intraventriculaire.

Conseils de l'auteur

La voie d'accès ventriculaire est plus spectaculaire que la voie intrathécale. Elle doit être acceptée par le patient. Elle nécessite un matériel neurochirurgical. Mais elle a des avantages par rapport à une voie d'accès intrathécale qui peut être techniquement difficile et poser des problèmes de cathéter.

Par contre, les injections itératives dans le site, quotidiennes ou biquotidiennes, posent des problèmes d'organisation s'il y a retour à domicile, d'où l'intérêt d'implanter une pompe.

Titration et suivi des patients [6, 8, 11-13]

Les injections peuvent débuter dès le retour des douleurs. La dose initiale est de 0,25 mg de morphine par 24 h. Le soulagement du patient survient entre 20 et 40 min après l'injection. L'efficacité dure de 15 à 30 h. Certains patients sont améliorés pendant plus de 48h, tout au moins à la phase précoce du traitement. L'augmentation des doses, si nécessaire, se fait toutes les 24 à 48 heures par seuil de 0,25 mg jusqu'à une analgésie optimale. Dans certains schémas de titration, les injections se font deux fois par jour à douze heures d'intervalle. Sur une vingtaine de publications dont un certain nombre concernent plus de 80 patients, le soulagement est excellent (> 80 % d'amélioration) dans 73 % des cas, bon (50-80 %) dans 19 % des cas et 8 % des cas sont considérés comme des échecs. La durée moyenne du suivi, entre 0,5 et 120 mois (médiane 10 mois), est court en raison du pronostic sévère de la maladie. La dose quotidienne moyenne varie de 0,25 mg/24h en début de traitement à 2,5 mg/24 h en fin de traitement. Mais, dans environ 8 % des cas, la dose peut augmenter, parfois assez rapidement, surtout en fin d'évolution, et dépasser 20 mg/24 h. L'augmentation progressive des doses est probablement due à l'évolution de la maladie. En revanche, une augmentation brutale relève plutôt d'une tolérance. Mais ce phénomène est marginal, ce qui a amené certaines équipes à privilégier la morphine ICV par rapport à la stimulation cérébrale profonde du gris péri-aqueducal, pratiquement abandonné à cause de ces phénomènes de tolérance [6, 8, 14, 15]. Par ailleurs, on ne dispose pas d'informations précises comparant les résultats à long terme par pompe implantée en mode continu ou par bolus répétés. Les bolus entraîneraient moins de tolérance que le mode continu [15].

Effets secondaires et complications [6, 8, 11-13, 16]

L'analgésie par morphine ICV est une méthode de neuromodulation, donc réversible.

Elle n'entraîne pas de troubles sensitifs. Les complications postopératoires, hématomes, risques septiques, sont rares. Le risque infectieux lié aux injections itératives, en particulier les ventriculites, est estimé à 4,4 %. La morphine injectée, sans conservateur, de pH pratiquement neutre, n'a pas de toxicité. Le risque d'effets secondaires morphiniques avec détresse respiratoire (4,3 %), sédation ou somnolence (11 %), confusion (13 %), constipation (4 %) sont relativement rares. Les dépressions respiratoires, souvent dues à des surdosages, sont antagonisées par la naloxone sans modifications de l'effet antalgique. Cet effet remarquable est expliqué par l'action différentielle de la naloxone sur les différents sites d'action de la morphine ICV en raison d'une plus grande lipophilie [17]. Les vomissements, vertiges, hypersudation, hypothermie, les modifications comportementales, hallucinations ou dysphorie, parfois boulimie, sont plus fréquents. Ils surviennent pendant la période de titration et s'amendent progressivement. La morphine ICV entraîne des modifications rapides de

prolactine dans le LCS. Aucune conséquence majeure n'a été signalée. Il est possible qu'il existe des troubles endocriniens à long terme mais cela concerne peu une population dont la durée de traitement est limitée. Il en va de même de la diminution du glutathion, antioxydant endogène, qui pourrait fragiliser le tissu nerveux à long terme [18]. Par rapport à la morphine intrathécale, rétention d'urine, constipation, nausées ou prurit sont beaucoup plus rares, de même que les déconnexions, ruptures ou déplacements de cathéters [16].

Prise en charge et sélection des patients [6, 8, 11-13]

L'analgésie ICV, comme toutes les méthodes interventionnelles, ne doit être envisagée que dans les cas d'échec d'un traitement médical bien conduit. L'analgésie ICV n'a pratiquement pas de contre-indications. Il n'y a pas de limite d'âge. L'espérance de vie du patient ne doit pas être considérée comme un critère absolu en raison de son côté imprévisible. L'analgésie ICV permet un retour à domicile dans les phases avancées mais n'amène pas de réels bénéfices aux patients en phase terminale. L'analgésie ICV est réservée aux douleurs rebelles aux autres traitements (Tableau I) et s'adresse en priorité aux douleurs cranio-faciales et cervicobrachiales comme le syndrome de Pancoast. Viennent ensuite les douleurs des métastases osseuses diffuses, des carcinomatoses péritonéales et, plus généralement, les douleurs ne pouvant bénéficier d'une autre méthode interventionnelle.

Bien que les informations soient peu nombreuses concernant les échecs, ce sont les douleurs mixtes avec une composante neuropathique, les douleurs paroxystiques et les douleurs provoquées qui répondent le moins bien à la morphine ICV [12, 21]. En cas d'échappement, l'association de clonidine à la morphine peut être efficace sans entraîner de complications notables [22].

Tableau I – Indications selon la localisation des douleurs

Localisation	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne	4 ^e ligne
Douleurs cranio-faciales	Analgésie ICV	Mésencéphalotomie	Thermo-coagulations [19]	Nucleotomie [20]
Douleurs cervico-brachiales-Pancoast	Analgésie ICV	Mésencéphalotomie	Analgésie IT	Radiclectomie
Douleurs osseuses diffuses	Analgésie IT	Analgésie ICV		
Douleurs thoraco-abdominales	Analgésie IT	Cordotomie	Analgésie ICV	

Pharmacologie de la morphine dans le LCS

L'utilisation thérapeutique de la morphine ICV est la suite logique de la découverte des récepteurs morphiniques au niveau du système nerveux central et de leur localisation chez l'homme *in vivo* grâce à leur marquage par ^{11}C -diprenorphine qui permet une imagerie par TEP [1-4]. Les explorations pharmacologiques lors des traitements par morphine ICV ont précisé le devenir de la morphine injectée dans le LCS. Les dosages répétés à différents niveaux des voies d'écoulement du LCS ont permis de constater que le taux de morphine baissait rapidement au niveau ventriculaire alors que l'effet antalgique persistait beaucoup plus longtemps (la demi-vie de la morphine est de 3,8 heures dans le système ventriculaire) [23-24]. La dispersion du produit injecté provient principalement de l'importance du flux pulsatile du LCS et se répartit de façon complexe en fonction des lois de l'hydrodynamique des fluides. Cela ne pose pas trop de problèmes pour la morphine qui reste suffisamment de temps dans le LCS du fait de son hydrophilie pour couvrir une grande surface de tissus nerveux au contact du LCS. Plusieurs destinées sont possibles : soit elle pénètre le tissu cérébral pour atteindre des récepteurs spécifiques, soit, transportée par le LCS, elle va rejoindre les récepteurs spinaux, soit elle est métabolisée ou éliminée par le système vasculaire [25].

Niveau supra-spinal

Il existe une forte densité de récepteurs morphiniques au niveau cérébral. Compte tenu de sa faible lipophilie, la morphine ne peut pénétrer profondément les tissus nerveux et va atteindre les récepteurs proches du système ventriculaire situés au niveau du thalamus, du gris péri-aqueducal et des noyaux du raphé, ce qui explique l'effet antalgique rapide et diffus constaté après une injection ventriculaire. Les voies descendantes inhibitrices projetant sur les cornes postérieures de la moelle pourraient être les vecteurs de cette analgésie rapide [25-27]. Toutefois, expérimentalement, les micro-injections de morphine au niveau des noyaux du tronc donnent des résultats contradictoires au niveau des cornes postérieures avec, pour certains, une inhibition, pour d'autres, un effet contraire. Après injection de morphine ICV chez l'homme, le réflexe RIII nociceptif est facilité alors qu'il existe un effet antalgique [12, 28]. Le mécanisme de l'analgésie supra-spinale n'est donc pas totalement élucidé.

Niveau spinal [8, 23, 25, 29, 30]

Il ne semble pas exister de corrélation linéaire entre le taux de morphine ICV et l'effet antalgique. Cela peut être expliqué par la présence de morphine au niveau spinal. Une première phase d'environ 6 h, due à une distribution rapide de morphine dans les tissus péri-ventriculaires, est suivie d'une seconde phase correspondant à une distribution spinale. Celle-ci est confirmée par des études

de transit isotopique et des mesures directes du taux de morphine au niveau spinal, résultats retrouvés expérimentalement dans une étude chez le mouton. Ce taux de morphine est assez élevé pour expliquer l'effet prolongé d'une injection de morphine ICV.

Métabolisme [23, 24, 31]

En théorie, l'injection ICV de morphine permet d'éviter son métabolisme vers le M6G (morphine-6-glucuronide) qui serait à l'origine des effets secondaires et d'une diminution d'efficacité [28]. Cependant, des études ont détecté le M3G et le M6G avec un maximum de 3 heures après injection de morphine ICV. Cependant, les taux restent stables ultérieurement malgré l'augmentation du taux de morphine, ce qui explique l'absence de conséquences cliniques.

Recommandations

Aucune publication sur la morphine ICV n'apporte un haut niveau de preuves. Des études récentes reprenant les publications depuis plus de trente ans (environ une vingtaine), il ressort qu'il existe un vaste consensus, que ce soit sur la conduite du traitement, son efficacité et son suivi jusqu'au décès du patient. Le rapport bénéfice-risques est très favorable et il n'existe pratiquement pas d'alternatives thérapeutiques pour traiter ces douleurs. On peut donc considérer que la méthode est fortement recommandée dans le cadre des indications retenues [16, 32].

Conclusion

La morphine ICV est une méthode relativement simple et efficace de traitement des douleurs rebelles, en particulier des douleurs cranio-faciales et cervicobrachiales et des douleurs osseuses diffuses. Elle est réversible et comporte peu de risques. Les effets secondaires délétères des morphiniques au long cours, tolérance, troubles cognitifs et constipation, relativement faibles posent peu de problèmes. Elle permet d'assurer au patient en phase avancée un retour à domicile dans des conditions acceptables avec un minimum de contraintes. Pour R. Penn, le promoteur de l'utilisation des pompes, la morphine ICV devrait être utilisée plus fréquemment pour assurer aux patients une analgésie suffisante. Mais la méthode se heurte aux réticences de leur médecin vis-à-vis d'une procédure invasive qu'ils connaissent mal [8]. Espérons que le développement des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) permettra de donner les informations nécessaires pour permettre de faire bénéficier les patients des traitements le mieux adaptés.

Références

1. Kuhar MJ, Pert CB, *et al.* (1973). Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 245(5426): 447-50
2. Yaksh TL, Rudy TA (1978) Narcotic analgesics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques. *Pain* 4(4): 299-359
3. Frost JJ (2001) PET imaging of the opioid receptor: the early years. *Nucl Med Biol* 28(5): 509-13
4. Jones AK, Luthra SK, *et al.* (1988). Regional cerebral opioid receptor studies with [¹¹C] diprenorphine in normal volunteers. *J Neurosci Methods* 23(2): 121-9
5. Leavens ME, Hill CS Jr., *et al.* (1982) Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. *J Neurosurg* 56(2): 241-5
6. Thiebaut JB, Blond S, *et al.* (1985) La morphine par voie intraventriculaire dans le traitement des douleurs néoplasiques. *Médecine et Hygiène* 43: 636-646
7. Rehman T, Rehman A, *et al.* (2013) A radiographic analysis of ventricular trajectories. *World Neurosurg* 80(1-2): 173-8
8. Lazorthes YR, Sallerin BA, *et al.* (1995) Intracerebroventricular administration of morphine for control of irreducible cancer pain. *Neurosurgery* 37(3): 422-8
9. Hayhurst C, Beems T, *et al.* (2010) Effect of electromagnetic-navigated shunt placement on failure rates: a prospective multicenter study. *J Neurosurg* 113(6): 1273-8
10. Cook AM, Mieure KD, *et al.* (2009). Intracerebroventricular administration of drugs. *Pharmacotherapy* 29(7): 832-45
11. Lobato RD, Madrid JL, *et al.* (1987) Intraventricular morphine for intractable cancer pain: rationale, methods, clinical results. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 85: 68-74
12. Meynadier J, Blond S, *et al.* (1995) Intraventricular morphine: when, how and why. In: Parris CV *et al.* (ed). *Cancer pain management: principles and practice*. Butterworth-Heinemann, Boston, p 197-205
13. Karavelis A, Foroglou G, *et al.* (1996) Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery* 39(1): 57-61; discussion 61-2
14. Schultheiss R, Schramm J, *et al.* (1992) Dose changes in long- and medium-term intrathecal morphine therapy of cancer pain. *Neurosurgery* 31(4): 664-9; discussion 669-70
15. Brazenor GA (1987) Long term intrathecal administration of morphine: a comparison of bolus injection via reservoir with continuous infusion by implanted pump. *Neurosurgery* 21(4): 484-91
16. Ballantyne JC, Carwood C, *et al.* (2013) Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD005178
17. Langlade A, Serrie A, *et al.* (1991) Levels of morphine and metabolites in CSF during respiratory depression after intraventricular morphine injection. *Pain* 44(2): 175-8
18. Su CF, Liu MY, *et al.* (1987) Intraventricular morphine produces pain relief, hypothermia, hyperglycaemia and increased prolactin and growth hormone levels in patients with cancer pain. *J Neurol* 235(2): 105-8
19. Salar G, Iob I, *et al.* (1986) Combined thermocoagulation of the 5th and 9th cranial nerves for oral pain of neoplastic aetiology. *J Maxillofac Surg* 14(1): 1-4
20. Kanpolat Y, Kahilogullari G, *et al.* (2008) Computed tomography-guided percutaneous trigeminal tractotomy-nucleotomy. *Neurosurgery* 63(1 Suppl 1): ONS147-53; discussion ONS153-5
21. Yu W, Hao JX, *et al.* (1997) Comparison of the anti-allodynic and antinociceptive effects of systemic; intrathecal and intracerebroventricular morphine in a rat model of central neuropathic pain. *Eur J Pain* 1(1): 17-29

22. Leong MS, Calabrese JF, *et al.* (2001) Intraventricular administration of morphine and clonidine. *Anesthesiology* 94(6): 1141-3
23. Sandouk P, Serrie A, *et al.* (1991) Morphine pharmacokinetics and pain assessment after intracerebroventricular administration in patients with terminal cancer. *Clin Pharmacol Ther* 49(4): 442-8
24. Smith MT, Wright AW, *et al.* (1999) Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide in patients before and after initiation of intracerebroventricular morphine for cancer pain management. *Anesth Analg* 88(1): 109-16
25. Barton C, Basbaum AI, *et al.* (1980) Dissociation of supraspinal and spinal actions of morphine: a quantitative evaluation. *Brain Res* 188(2): 487-98
26. Gebhart GF (1982) Opiate and opioid peptide effects on brain stem neurons: relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain* 12(2): 93-140
27. Fields HL (2000) Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 122: 245-53
28. Bouhassira D, Villanueva L, *et al.* (1988) Intracerebroventricular morphine decreases descending inhibitions acting on lumbar dorsal horn neuronal activities related to pain in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 247(1): 332-42
29. Payne R, Gradert TL, *et al.* (1996) Cerebrospinal fluid distribution of opioids after intraventricular & lumbar subarachnoid administration in sheep. *Life Sci* 59(16): 1307-21
30. Yeung JC, Rudy TA (1980) Multiplicative interaction between narcotic agonisms expressed at spinal and supraspinal sites of antinociceptive action as revealed by concurrent intrathecal and intracerebroventricular injections of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 215(3): 633-42
31. Wahlstrom A, Winblad B, *et al.* (1988) Human brain metabolism of morphine and naloxone. *Pain* 35(2): 121-7
32. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. (2012) Intracerebroventricular opioids for intractable pain. *Br J Clin Pharmacol* 74(1): 34-41