

ADMINISTRATION INTRACÉRÉBROVENTRICULAIRE DE MORPHINE, BUPIVACAÏNE ET CLONIDINE POUR LA GESTION DE LA DOULEUR RÉFRACTAIRE D'ORIGINE NÉOPLASIQUE EN SOINS PALLIATIFS

MICHOT T (1), DUYSINX P (2), BELLE F (3), DRESSE C (2), MONTUPIL J (1, 2), BONHOMME V (1, 2), DEFRESNE A (1, 2)

RÉSUMÉ : L'administration de morphine intracérébroventriculaire (ICV) est une technique bien connue pour traiter les douleurs néoplasiques insupportables lorsqu'un traitement antalgique conventionnel atteint ses limites. A travers un cas clinique, nous présentons les indications, les atouts et les inconvénients de cette procédure dans de telles conditions. Nous décrivons aussi l'adaptation du traitement antalgique per os après implantation du cathéter. Grâce à l'infusion ICV d'un mélange de morphine, de bupivacaïne et de clonidine, le patient a été sevré totalement des dérivés opioïdes oraux et a atteint un niveau de confort acceptable pour rentrer à domicile avec une structure mobile de soins palliatifs mise en place. L'entourage du patient a bénéficié de séances d'information pour prévenir les problèmes techniques liés au dispositif et pour réagir en cas d'incident.

MOTS-CLÉS : *Cancer pulmonaire - Douleur néoplasique - Morphine intracérébroventriculaire - Analgésie multimodale - Soins palliatifs*

INTRACEREBROVENTRICULAR INFUSION OF MORPHINE, BUPIVACAINE AND CLONIDINE FOR THE MANAGEMENT OF REFRACTORY NEOPLASIC PAIN IN A PALLIATIVE CARE SETTING : A CASE REPORT

SUMMARY : Intracerebroventricular (ICV) infusion of morphine is a well-known technique to relieve intractable neoplastic pain when conventional analgesic strategies reach their limits. Through this case report, we present indications, assets, and drawbacks of this procedure in such conditions. We also describe the adaptation of the systemic analgesic treatment to allow discharge from the hospital to home settings. Thanks to the ICV infusion of a mixture of morphine, bupivacaine and clonidine, the patient was weaned from oral opioid medications and reached an acceptable level of comfort. This allowed him to be discharged from the hospital to go back home with a specific setting of mobile palliative care structure. The patient's family followed training about the device to prevent any technical trouble and to react in case of unwanted events.

KEYWORDS : *Lung cancer - Neoplastic pain - Intracerebroventricular morphine - Multimodal analgesia - Palliative care*

INTRODUCTION

L'administration de morphine intrathécale par un réservoir d'Ommaya implanté au niveau des ventricules latéraux est une technique décrite en 1982 par Leavens et coll. (1). Depuis lors, la technique a évolué vers l'implantation d'un cathéter intracérébroventriculaire (ICV) relié à un système d'administration de médicaments. Cette technique est utilisée en cas de douleurs réfractaires chez des patients souffrant de maladies incurables et dont l'espérance de vie est limitée. De cette manière, encadrés par une équipe de soutien en soins palliatifs à domicile, certains de ces patients peuvent bénéficier d'une fin de vie en toute dignité et sans souffrance, au domicile. À travers un cas clinique, nous présentons la prise en charge d'un malade dans une telle situation afin de décrire la technique d'une perfusion de morphine, de clonidine et de bupivacaïne par cathéter ICV, ainsi que ses avantages, inconvénients, et risques.

(1) Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Anesthésie-Réanimation, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Service de Neurochirurgie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un patient de 56 ans atteint d'un cancer pulmonaire du lobe supérieur gauche de type adénocarcinome stadifié d'emblée T2aN1M1b (Figure 1). Après trois ans de progression, la maladie a évolué vers un stade terminal avec des métastases situées au niveau cérébral, thyroïdien et cérébelleux et ce, malgré un traitement oncologique optimal. Le patient ne présentait pas d'autres comorbidités associées. Au moment où il nous est référé, le patient est au stade 4 sur l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (2) et il présente des douleurs thoraciques gauches avec irradiation scapulaire pour lesquelles un traitement antalgique puissant a été instauré sans réelle efficacité. La prise en charge s'est orientée vers une approche palliative. Le traitement antalgique comprenait quotidiennement 3 g de métamizole, 150 mg de prégabaline, 37,5 mg de kétamine et 520 mg de morphine par jour. Tous ces médicaments étaient administrés per os. De l'amitriptyline et de la méthylprednisolone étaient également utilisés comme antalgiques adjuvants. Le score de douleur obtenu

Figure 1. Imagerie par scanner thoracique du patient montrant une coupe transversale au niveau T3. Adénocarcinome du lobe supérieur gauche avec extension extrathoracique provoquant des lésions ostéolytiques des côtes.



avec ce traitement était de 6 à 8 sur 10 sur une échelle visuelle analogique (EVA) (3). Les effets secondaires liés à ce traitement étaient une sédation inappropriée (score de Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) de -2 (4) et des vomissements. Après les échecs à la fois d'un bloc paravertébral et d'une dénervation par radiofréquence, une réunion pluridisciplinaire a eu lieu pour discuter des options thérapeutiques résiduelles. Dans ce contexte, un cathéter ICV a été placé dans l'espoir de restaurer un état de confort au patient et de réduire la thérapeutique analgésique *per os* en cours pour en atténuer les nombreuses manifestations indésirables. La mise en place du cathéter nécessite une intervention chirurgicale qui peut être réalisée sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale combinée avec une analgo-sédation selon l'état clinique du patient et son degré de collaboration. Le patient a bénéficié d'une procédure, en salle d'opération, sous anesthésie locale associée à une analgo-sédation par perfusion intraveineuse continue de rémifentanil et de propofol à objectif de concentration cible selon les modèles de Minto et coll. et de Schnider et coll., respectivement (5, 6)

Par un trou de trépan au niveau frontal de l'hémisphère cérébral non dominant, le cathéter («straight ventricular catheter» 20 cm, Integra Neurosciences, New Jersey, USA) a été implanté au niveau de la corne latérale droite des ventricules cérébraux et connecté à un réservoir de Rickham. Un reflux de liquide céphalo-rachidien (LCR) confirme que le cathéter est bien en place. Son positionnement est important car il va permettre à la morphine d'atteindre la substance grise périaqueducale et

l'aqueduc mésencéphalique, régions riches en récepteurs opioïdes (7-10). De ce fait, certaines équipes neurochirurgicales utilisent la neuronavigation et un ventriculoscope pour optimiser le placement du cathéter au sein du troisième ventricule (11). Du réservoir de Rickham frontal sous-cutané, un cathéter est tunnelisé jusqu'à la région cervicale antérolatérale et connecté en extra-cutané à une valve antireflux et une trousse (Epidural MicroSet™, Caesarea Medical Electronics, Israel) permettant l'administration de la solution à infuser par une pompe PCA CADD-Legacy® (Smiths Medical, Minneapolis, USA). Cette pompe permet une infusion continue, mais aussi l'administration d'auto-bolus au besoin. Il existe également des systèmes de pompes implantables dont l'efficacité et la sécurité ont, notamment, été démontrées par le travail de Smith et coll. en 2002, mais avec un coût financier pour le patient nettement supérieur (12).

L'opération s'est déroulée sans complications. L'administration ICV a débuté immédiatement en salle d'opération à 0,1 ml h⁻¹ via une pompe de type «patient-controlled analgesia» (PCA). Le mélange administré était composé de bupivacaïne 0,5 mg ml⁻¹, de clonidine 3 µg ml⁻¹ et de morphine 0,2 mg ml⁻¹. En période post-opératoire immédiate, le patient a été surveillé en unité de soins intensifs (USI). Quatre heures après l'intervention, il a présenté une altération marquée de son état de conscience avec un score de RASS de -4 et une bradypnée justifiant l'interruption de l'administration ICV. Le patient n'a pas nécessité de support additionnel lors de cet épisode et la perfusion a pu être reprise après normalisation de son état de conscience.

Concomitamment à la reprise de la perfusion ICV à un débit de 0,1 ml h⁻¹, soit 0,5 mg par jour de morphine ICV, un sevrage progressif des thérapeutiques opioïdes et de la kétamine a été entrepris. L'adaptation progressive quotidienne des doses d'antalgiques *per os* et ICV sont décrites dans la Figure 2. Après 48 heures de surveillance en USI et en l'absence d'événements indésirables ultérieurs, le patient a pu être transféré vers une salle de soins banalisés. Au terme de sept jours d'hospitalisation dans cette unité, la kétamine et la morphine *per os* ont pu être sevrées complètement, moyennant une adaptation du dosage à 1,5 mg par jour de morphine ICV, posologie atteinte au quatrième jour post-opératoire. Le confort du patient a ainsi été grandement amélioré avec une EVA de la douleur passant de 8 à 2 (Figure 3), tout en réduisant les effets secondaires systémiques des opioïdes. En effet, à sa sortie de l'hôpital, le score RASS évoluait entre -1 et 0 et le patient

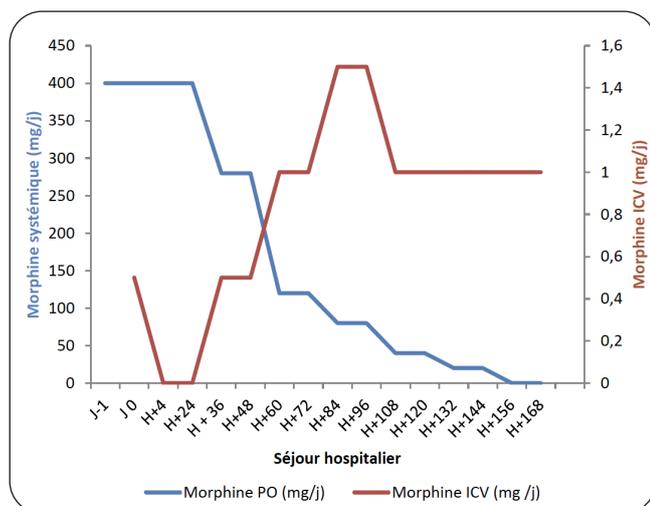


Figure 2. Dosage de morphine par voie systémique et par voie intracérébroventriculaire au cours de l'hospitalisation. Ce graphique montre le sevrage de morphine par voie systémique (courbe bleue) en relation avec l'injection de morphine intracérébroventriculaire (ICV) (courbe rouge). Sevrage obtenu au 7^{ème} jour (J0 étant le jour opératoire) moyennant une adaptation quotidienne du dosage de morphine ICV.

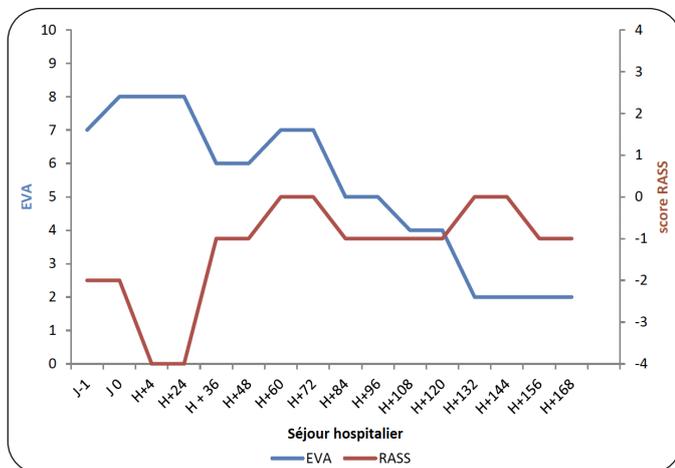


Figure 3. Evolution des scores EVA et RASS au cours de l'hospitalisation (J0 représente le jour opératoire). Évolution des scores de douleur sur l'échelle visuelle analogique (EVA) et de sédation sur l'échelle de Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) au cours de l'hospitalisation. A noter un RASS à -4 en postopératoire immédiat et un score EVA qui passe de 8 à 2 durant l'hospitalisation.

ne présentait plus de vomissements. Grâce à ces mesures, il a pu regagner son domicile, soulagé de ses douleurs et encadré par une équipe mobile de soins palliatifs. La famille avait bénéficié, au préalable, de séances d'informations sur l'usage du dispositif mis en place. Un suivi quotidien par une équipe d'infirmières spécialisées avait été planifié pour s'assurer de la stabilité du patient et pour prévenir tout problème technique. Il succomba à sa maladie 8 jours plus tard à domicile, confortable et entouré de sa famille.

DISCUSSION

Les opioïdes sont l'un des piliers du traitement des douleurs néoplasiques (13). Malheureusement, leurs effets indésirables sont nombreux, proportionnels à la dose administrée et peuvent altérer la qualité de vie des patients. L'administration de morphine ICV représente une alternative intéressante lorsque l'administration d'opioïdes par voie orale et/ou lorsque

les autres options thérapeutiques ont atteint leurs limites.

L'efficacité de la morphine ICV est connue de longue date (14). En 2005, Ballantyne et coll. ont réalisé une revue de la littérature dans le but de comparer les techniques d'infusion de morphine par voie ICV, péridurale ou intra-rachidienne en termes d'efficacité, d'effets secondaires et de complications chez des patients oncologiques et algiques (15). Ils n'avaient pas tenu compte de la composition de la solution administrée. La satisfaction, en termes de réduction de la douleur, était de 73 %, 72 % et de 62 % avec les trois voies d'administration, respectivement. Il est intéressant de noter que les patients non soulagés étaient plus nombreux lorsque les voies intrarachidienne (11 %) et péridurale (13 %) étaient utilisées par rapport à l'infusion ICV (7 %).

La sélection des patients pouvant bénéficier d'un cathéter ICV doit être minutieusement réfléchi et répondre à des critères stricts. De nombreux travaux sur ce sujet alimentent la littérature (11, 16-19). Il en ressort certaines conditions pour poser l'indication. Tout d'abord, la sélection des patients repose sur leur accord et l'absence de contre-indications générales à la chirurgie. La procédure doit s'intégrer dans une stratégie globale de prise en charge pluridisci-

plinaire du patient oncologique. Ensuite, cette douleur néoplasique, de nature nociceptive et/ou neurogène, doit être chronique et insupportable malgré un traitement optimal mis en place par une équipe spécialisée en algologie (20). Elle doit être localisée à l'étage susdiaphragmatique. Une procédure invasive non chirurgicale, comme par exemple une infiltration loco-régionale ou une radiothérapie antalgique, doit avoir échoué à soulager la douleur. Enfin, il faut aussi tenir compte de l'espérance de vie des patients. En effet, cette technique comporte des risques de complications secondaires sévères comme, par exemple, la survenue d'une méningite ou d'un arrêt respiratoire. Dès lors, il est indispensable d'apprécier la balance bénéfices/risques liée à l'usage de ce dispositif en fonction de l'espérance de vie du patient. Le bénéfice optimal est obtenu lorsque l'espérance de vie est inférieure à trois mois après mise en place du cathéter ICV. Toutes ces données doivent être analysées par l'équipe soignante afin de valider l'indication.

Après revue de la littérature, nous avons décidé d'utiliser une solution composée de morphine 0,2 mg ml⁻¹, de clonidine 3 µg ml⁻¹ et de bupivacaïne 0,5 mg ml⁻¹. En effet, Sjöberg et coll. ont montré l'avantage de l'adjonction de bupivacaïne à une solution intrathécale de morphine en raison d'une épargne morphinique réduisant les effets indésirables induits par cette dernière (21, 22). La bupivacaïne administrée à cette concentration jouerait un rôle d'adjuvant. Par ailleurs, l'usage de clonidine présente de multiples atouts. En interagissant au niveau central via les récepteurs alpha-2-adrénergiques pré- et post-synaptiques, elle va moduler la perception de la douleur (23). De cette manière, son effet antalgique, additionné à ceux de la bupivacaïne et de la morphine, va permettre de réduire encore davantage les doses de morphine nécessaires. Elle va aussi limiter la riposte sympathique liée au sevrage morphinique en réduisant l'activité noradrénergique. Mastenbroek et coll. ont récemment confirmé l'avantage d'une solution balancée intra-rachidienne de bupivacaïne, de morphine et de clonidine (24). Ils retrouvaient, avec ce mélange, un profil de sécurité plus élevé pour une efficacité clinique satisfaisante.

En ce qui concerne la morphine, on retrouve, dans la littérature, diverses posologies de départ comprises entre 0,25 mg et 2 mg par jour pour l'initiation de l'infusion de morphine ICV (11, 17-19). A partir de ces sources, nous avons choisi d'administrer une posologie initiale de 0,1 ml h⁻¹ de notre mélange, soit 0,48 mg de morphine par jour. Progressivement, nous avons sevré la morphine systémique et pris le

relais antalgique par la morphine ICV, comme décrit dans la **Figure 2**, en veillant à l'absence d'effets indésirables.

Les effets indésirables et incidents peuvent être en rapport avec le dispositif implanté, d'une part, et/ou secondaires aux thérapeutiques administrées, d'autre part (**Tableau I**). Parmi les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées dans la littérature, on retrouve une confusion dans 13 %, une somnolence dans 11 %, et une dépression respiratoire dans 4,3 % des cas. Bien que beaucoup d'effets secondaires de l'administration de morphine ICV soient communs à la voie orale, leur prévalence est, quant à elle, différente. Les symptômes tels que constipation, nausée, vomissement, démangeaison et rétention urinaire sont, en effet, moins fréquemment retrouvés par voie ICV en comparaison à l'administration péridurale, intrarachidienne ou orale (**Tableau I**) (15, 25). Par ailleurs, Smith et coll. ont mesuré dans le LCR les différentes concentrations de morphine et de ses métabolites (morphine-3-glucuronide et morphine-6-glucuronide) avant et après administration ICV de morphine. Après 24h d'administration ICV, et malgré des taux de morphine dans le LCR en moyenne 50 fois supérieurs aux concentrations basales, aucun événement de dépression respiratoire nécessitant de la naloxone n'a été constaté et le taux de constipation a été réduit (26). Il existe, également, des complications dont la prévalence n'est pas connue, comme l'apparition d'une hypothermie, de crise d'épilepsie ou d'hyperglycémie.

En ce qui concerne notre patient, la perte de conscience et la dépression respiratoire, survenues immédiatement en période postopératoire, peuvent être mises sur le compte d'un état post-anesthésique associé à un surdosage en opioïdes. En effet, cette intoxication peut s'expliquer par la poursuite du traitement antalgique habituel du patient jusqu'au jour de l'intervention et le démarrage peropératoire de l'administration ICV. Il est également possible que la purge du cathéter avec la solution antalgique ait abouti à l'administration involontaire d'un bolus de morphine. Lors de cet incident, un simple arrêt de la morphine ICV, sous surveillance rapprochée, a permis une reprise de conscience et une normalisation de la respiration, sans devoir recourir à l'administration de naloxone ou à un quelconque moyen de support ventilatoire. Concernant la naloxone, certains auteurs rapportent son usage en cas de dépression respiratoire après administration de morphine ICV. Dans ces circonstances, elle permet un retour à une ventilation spontanée, sans pour autant annihiler l'effet antalgique de la morphine (27,

Tableau I. Complications liées à la mise en place d'un cathéter intracérébroventriculaire et effets indésirables pouvant être rencontrés en cas d'usage de morphine par voie orale ou intracérébroventriculaire. Ce tableau montre que les complications liées à l'infusion de morphine ICV peuvent être de différentes natures. D'une part sont citées les principales complications d'ordre technique secondaires au dispositif implanté, d'autre part les effets indésirables pouvant être liés à la morphine administrée par cette voie. On compare ici la prévalence de ces effets secondaires en fonction du mode d'administration.

Complications techniques		Mauvais placement du cathéter	
		Hématome intracérébral	
		Fuite de LCR	
		Débranchement accidentel	
		Infection cutanée	
		Méningite	
		Défaillance de pompe	
		Prévalence selon voie d'administration	
		ICV	PO
Complications liées à l'administration de morphine	Somnolence	11 %	13 %
	Dépression respiratoire	4,3 %	2 %
	Nausée - vomissement	6 %	10 %
	Constipation	4 %	23 %
	Rétention urinaire	1,3 %	23 %
	Démangeaisons	2,25 %	10 %

LCR : liquide céphalo-rachidien. ICV : intracérébroventriculaire. PO : *per os*

28). L'adaptation ultérieure des doses de morphine *per os* et par voie ICV a été réalisée sur base d'une évaluation biquotidienne de l'état de confort et de l'absence d'effets indésirables du patient (Figures 2 et 3). Notons également que le patient n'a présenté aucun effet indésirable au niveau hémodynamique et, plus spécifiquement, nous n'avons pas observé d'épisodes d'hypotension artérielle.

La mise en place et la manipulation du cathéter ICV peuvent être une source d'incidents. Il n'existe, actuellement, pas de recommandations formelles sur la procédure d'implantation et de manipulation de ce système. Cependant, afin de standardiser la procédure et de réduire les risques liés à la manipulation du cathéter ICV, une réunion d'experts américains et européens, menée par I. Slavc, a établi un consensus sur la conduite à tenir (29). Outre la gestion du dispositif par des intervenants spécifiquement formés, il en ressort, principalement, des mesures strictes d'asepsie lors de toute manipulation du cathéter dès sa mise en place.

Afin de permettre le retour à domicile dans des conditions optimales, l'infirmière du patient a été formée pour manipuler le système, reconnaître une défaillance technique et les signes cliniques de surdosage médicamenteux. Elle était aidée, dans cette tâche, par l'équipe mobile

de soins palliatifs (équipe DELTA). Les proches du patient ont également bénéficié de séances d'information. Malgré le sevrage complet de l'antalgie morphinique *per os*, une analgésie de secours par comprimé de morphine était prévue en cas de dysfonctionnement aigu de la pompe, permettant par là même d'éviter un syndrome de sevrage brutal.

L'administration de morphine ICV est une technique connue, mais probablement sous-exploitée. Elle permet, lorsque l'indication est bien posée, de soulager de manière efficace des patients échappant à une prise en charge antalgique conventionnelle, tout en diminuant drastiquement les effets secondaires des dérivés opioïdes. Cette technique apporte, donc, une solution aux patients oncologiques souffrant de douleurs insupportables et leur permet de bénéficier d'une fin de vie dans leur cadre familial, apaisé de leurs douleurs.

CONCLUSION

Le cas clinique présenté ici nous a permis d'illustrer que l'administration ICV d'une solution balancée de morphine, de bupivacaïne et de clonidine était sécuritaire et efficace, pour autant qu'elle soit réalisée dans un environ-

nement spécialisé. Le risque de complications dans les 24 premières heures justifie une surveillance rapprochée, que ce soit en unité de soins post-anesthésiques, dans un middle-care, ou une unité de soins intensifs. La période post-opératoire permet d'adapter le dosage de morphine ICV et de sevrer la morphine orale sous surveillance adéquate. Au cours de l'hospitalisation, il est nécessaire d'anticiper la sortie afin de former et de coordonner la famille, l'équipe de soins mobile et le médecin généraliste pour préparer la gestion du dispositif à domicile.

BIBLIOGRAPHIE

- Leavens ME, Stratton Hill C, Cech DA, et al. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. *J Neurosurg* 1982;**56**:241-5.
- Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;**5**:649-55.
- Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med* 2001;**8**:1153-7.
- Nisbet AT, Mooney-Cotter F. Comparison of selected sedation scales for reporting opioid induced sedation assessment. *Pain Management Nursing* 2009;**10**:154-64.
- Minto C, Schnider T, Egan T, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model Development. *Anesthesiology* 1997;**86**:10-23.
- Schnider T, Minto C, Gambus P, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;**88**:1170-82.
- Baumgärtner U, Buchholz HG, Bellosevich A, et al. High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage* 2006;**30**:692-9.
- Tsou K, Jang CS. Studies on the site of analgesic action of morphine by intracerebral micro-injection. *Sci Sin* 1964;**13**:1099-109.
- Yaksh TL, Rudy TA. Narcotic analgesics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques. *Pain* 1978;**4**:299-359.
- Tafari JA, Lazorthes Y, Danet B, et al. Human brain and spinal cord scan after intracerebroventricular administration of iodine-123 morphine. *Int J Rad Appl Instrum B* 1989;**16**:505-9.
- Staquet S, Dupouiron D, Nader A, et al. Intracerebroventricular pain treatment with analgesic mixtures including ziconotide for intractable pain. *Pain Physician* 2016;**19**:E905-E15.
- Smith TJ, Staats PS, Deer T, 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.
- Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**7**:CD012592.
- Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Intracerebroventricular opioids for intractable pain. *Br J Clin Pharmacol* 2012;**74**:34-41.
- Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**1**:CD005178.
- Cramond T, Stuart G. Intraventricular morphine for intractable pain of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993;**8**:465-73.
- Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, et al. Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery* 1996;**39**:57-61.
- Lazorthes YR, Sallerin BA, Verdié JC. Intracerebroventricular administration of morphine for control of irreducible cancer pain. *Neurosurgery* 1995;**37**:422-8.
- Lu SL, Wang JL, Weng RZ, Wang QA. Clinical application of a patient-controlled apparatus for ventricular administration of morphine in intractable pain: report of 28 cases. *Neurosurgery* 1991;**29**:73-5.
- World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization;1996.
- Sjoberg M, Nitescu P, Appelgren L, Curelaru I. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in patients with refractory cancer pain. Results from a morphine:bupivacaine dose regimen of 0.5:4.75 mg/ml. *Anesthesiology* 1994;**80**:284-97.
- Sjoberg M, Appelgren L, Einarsson S, et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in refractory cancer pain. Results from the first series of 52 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;**35**:30-43.
- Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995;**61**:391-9.
- Mastenbroek TC, Kramp-Hendriks B, Kallewaard JW, et al. Multimodal intrathecal analgesia in refractory cancer pain. *Scand J Pain* 2017;**14**:39-43.
- Glare P, Declane W, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2006;**23**:229-35.
- Smith MT, Wright AW, Williams BE, et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronid in patients before and after initiation of intracerebroventricular morphine for cancer pain management. *Anesth Analg* 1999;**88**:109-16.
- Nurchi G. Use of intraventricular and intrathecal morphine in intractable pain associated with cancer. *Neurosurgery* 1984;**15**:801-3.
- Langlade A, Serrie A, Sandouk P, et al. Levels of morphine and metabolites in CSF during respiratory depression after intraventricular morphine injection. *Pain* 1991;**44**:175-8.
- Slavc I, Cohen-Pfeffer JL, Gururangan S, et al. Best practices for the use of intracerebroventricular drug delivery devices. *Mol Genet Metab* 2018;**124**:184-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Defresne, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège, Belgique.
Email : adefresne@chuliege.be