

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 65

**ETUDE DE LA RACHIANALGESIE MORPHINIQUE
DANS LA CHIRURGIE ABDOMINALE LOURDE
ETUDE PROSPECTIVE DE 50 PATIENTS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Wafae EL OTMANI

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Morphine - Injection intrathécale - Analgésie - Douleur postopératoire.

JURY

Mr. A. AZZOUZI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

PRESIDENT & RAPPORTEUR

Mr. A. EL HIJRI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

CO-RAPPORTEUR

Mr. B. LEKEHAL

Professeur de Chirurgie Vasculaire

Mr. A. MOUSSAOUI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

JUGES

Mr. M. ALILOU

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ اللَّهُ عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَلَّى
الْعَطِيَّة

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء
من كل واء و سقم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines :

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek * Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
28. Pr. BENS Aid Younes Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor* Médecine Interne
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

| | | |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. | Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrie |
| 56. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

| | | |
|-----|-------------------------------------|---|
| 63. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. | Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. | Pr. BERRAHO Amina | Ophthalmologie |
| 72. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophthalmologie |
| 75. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. | Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. | Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

| | | |
|-----|----------------------------|------------------------|
| 84. | Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 85. | Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 86. | Pr. BENSOUDA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 87. | Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 88. | Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |

- | | | |
|--------------|-------------------------------------|------------------------------|
| 89. | Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 90. | Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 91. | Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 92. | Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 93. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 94. | Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 95. | Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 96. | Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 97. | Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. | Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 99. | Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |
| Mars 1994 | | |
| 100. | Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 101. | Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 102. | Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 103. | Pr. BENJAAFAR Noureddine | Radiothérapie |
| 104. | Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. | Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. | Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies |
| Métaboliques | | |
| 108. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. | Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 110. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. | Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. | Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. | Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 115. | Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 116. | Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 117. | Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 118. | Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 119. | Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 120. | Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 121. | Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 122. | Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 123. | Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 124. | Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. | Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. | Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Mars 1994 | | |
| 127. | Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 128. | Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 129. | Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |

| | | |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 130. | Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 131. | Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 132. | Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 133. | Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. | Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 135. | Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 136. | Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 137. | Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 138. | Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 139. | Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 140. | Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

| | | |
|------|-------------------------------------|----------------------------|
| 141. | Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 142. | Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 143. | Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 144. | Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 145. | Pr. BEDDOUCHE Amokrane* | Urologie |
| 146. | Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 147. | Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 148. | Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 149. | Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 150. | Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. | Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. | Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. | Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé |

Publique et Hygiène

| | | |
|------|---------------------------------|---|
| 154. | Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. | Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 156. | Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 157. | Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. | Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 159. | Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. | Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. | Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

| | | |
|------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 162. | Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 163. | Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 164. | Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. | Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 166. | Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. | Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. | Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. | Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |

- | | | |
|------|--------------------------|--------------------------|
| 170. | Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. | Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. | Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. | Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. | Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. | Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | | |
|------|---------------------------|-------------------------|
| 176. | Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. | Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 178. | Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. | Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. | Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 181. | Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. | Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. | Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. | Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. | Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. | Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. | Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. | Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. | Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. | Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. | Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. | Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. | Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. | Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. | Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | | |
|------|------------------------------|--------------------------|
| 196. | Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 197. | Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 198. | Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 199. | Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 200. | Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 201. | Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 202. | Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. | Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 204. | Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | | |
|------|----------------------|-----------------------|
| 205. | Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 206. | Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 207. | Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
213. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANYAzzedine Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
220. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
222. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne
- 227.
228. Novembre 2000
229. Pr. AIDI Saadia Neurologie
230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
231. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
232. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
233. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
234. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
236. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
237. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
238. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
241. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
242. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
243. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
244. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
245. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie
247. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
248. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

| | | |
|------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 249. | Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 250. | Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 251. | Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 252. | Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| 253. | Pr. BENABDELJILIL Maria | Neurologie |
| 254. | Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 255. | Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 256. | Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 257. | Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 258. | Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 259. | Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 260. | Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 261. | Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 262. | Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 263. | Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 264. | Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 265. | Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 266. | Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 267. | Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 268. | Pr. DRISSE Sidi Mourad* | Radiologie |
| 269. | Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 270. | Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 271. | Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 272. | Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 273. | Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophtalmologie |
| 274. | Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 275. | Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 276. | Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 277. | Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 278. | Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 279. | Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 280. | Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 281. | Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 282. | Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 283. | Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 284. | Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 285. | Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 286. | Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 287. | Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| 288. | Pr. NABIL Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 289. | Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 290. | Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 291. | Pr. SABBAAH Farid | Chirurgie Générale |
| 292. | Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 293. | Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |

| | | |
|---------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 294. | Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |
| Décembre 2002 | | |
| 295. | Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 296. | Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 297. | Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 298. | Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 299. | Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 300. | Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies |
| Métaboliques | | |
| 301. | Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 302. | Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 303. | Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 304. | Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 305. | Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 306. | Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 307. | Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 308. | Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 309. | Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 310. | Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 311. | Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 312. | Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 313. | Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 314. | Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 315. | Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 316. | Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 317. | Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 318. | Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 319. | Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 320. | Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 321. | Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 322. | Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 323. | Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 324. | Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 325. | Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 326. | Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 327. | Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 328. | Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 329. | Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 330. | Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 331. | Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 332. | Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 333. | Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 334. | Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |
| 335. | Pr. ZRARA Ibtisam* | Anatomie Pathologique |

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

| | | |
|------|--------------------------------|------------------------------------|
| 336. | Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| 337. | Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| 338. | Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 339. | Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 340. | Pr. BENRAMDANE Larbi* | Chimie Analytique |
| 341. | Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 342. | Pr. BOULAADAS Malik faciale | Stomatologie et Chirurgie Maxillo- |
| 343. | Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 344. | Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 345. | Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 346. | Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 347. | Pr. EL HANCHI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 348. | Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 349. | Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 350. | Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 351. | Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 352. | Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 353. | Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 354. | Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 355. | Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 356. | Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 357. | Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 358. | Pr. SAADI Nozha | Gynécologie Obstétrique |
| 359. | Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 360. | Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 361. | Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 362. | Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

| | | |
|------|---------------------------------|------------------------------------|
| 363. | Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 364. | Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 365. | Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 366. | Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 367. | Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 368. | Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 369. | Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 370. | Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 371. | Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 372. | Pr. BENHALIMA Hanane Faciale | Stomatologie et Chirurgie Maxillo |
| 373. | Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 374. | Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |

| | | |
|------|--------------------------------|---------------------------------|
| 375. | Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 376. | Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 377. | Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 378. | Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 379. | Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 380. | Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 381. | Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 382. | Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 383. | Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 384. | Pr. KENDOOUSSI Mohamed* | Cardiologie |
| 385. | Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 386. | Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 387. | Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 388. | Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 389. | Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 390. | Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 391. | Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

| | | |
|------|------------------------------|-------------------------------|
| 423. | Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. | Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. | Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. | Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427. | Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. | Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. | Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. | Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. | Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. | Pr. CHEIKHAOUI Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. | Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. | Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |
| 435. | Pr. ESSAMRI Wafaa | Gastro-entérologie |
| 436. | Pr. FELLAT Ibtissam | Cardiologie |
| 437. | Pr. FAROUDY Mamoun | Anesthésie Réanimation |
| 438. | Pr. GHADOUANE Mohammed* | Urologie |
| 439. | Pr. HARMOUCHE Hicham | Médecine Interne |
| 440. | Pr. HANAFAI Sidi Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 441. | .Pr. IDRIS LAHLOU Amine | Microbiologie |
| 442. | Pr. JROUNDI Laila | Radiologie |
| 443. | Pr. KARMOUNI Tariq | Urologie |
| 444. | Pr. KILI Amina | Pédiatrie |
| 445. | Pr. KISRA Hassan | Psychiatrie |
| 446. | Pr. KISRA Mounir | Chirurgie – Pédiatrique |
| 447. | . Pr. KHARCHAFI Aziz* | Médecine Interne |
| 448. | .Pr. LAATIRIS Abdelkader* | Pharmacie Galénique |
| 449. | .Pr. LMIMOUNI Badreddine* | Parasitologie |

| | | |
|------|-------------------------|-----------------------|
| 450. | Pr. MANSOURI Hamid* | Radiothérapie |
| 451. | Pr. NAZIH Naoual | O.R.L |
| 452. | Pr. OUANASS Abderrazzak | Psychiatrie |
| 453. | Pr. SAFI Soumaya* | Endocrinologie |
| 454. | Pr. SEKKAT Fatima Zahra | Psychiatrie |
| 455. | Pr. SEFIANI Sana | Anatomie Pathologique |
| 456. | Pr. SOUALHI Mouna | Pneumo – Phtisiologie |
| 457. | Pr. TELLAL Saida* | Biochimie |
| 458. | Pr. ZAHRAOUI Rachida | Pneumo – Phtisiologie |

Octobre 2007

| | | |
|------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 458. | Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila | Anatomie pathologique |
| 459. | Pr. EL MOUSSAOUI Rachid | Anesthésie réanimation |
| 460. | Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid | Anesthésier réanimation |
| 461. | Pr. LALAOUI SALIM Jaafar * | Anesthésie réanimation |
| 462. | Pr. BAITE Abdelouahed * | Anesthésie réanimation |
| 463. | Pr. TOUATI Zakia | Cardiologie |
| 464. | Pr. OUZZIF Ez zohra* | Biochimie |
| 465. | Pr. BALOUCH Lhousaine * | Biochimie |
| 466. | Pr. SELKANE Chakir * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 467. | Pr. EL BEKKALI Youssef * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 468. | Pr. AIT HOUSSA Mahdi * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 469. | Pr. EL ABSI Mohamed | Chirurgie générale |
| 470. | Pr. EHIRCHIOU Abdelkader * | Chirurgie générale |
| 471. | Pr. ACHOUR Abdessamad* | Chirurgie générale |
| 472. | Pr. TAJDINE Mohammed Tariq* | Chirurgie générale |
| 473. | Pr. GHARIB Nouredine | Chirurgie plastique |
| 474. | Pr. TABERKANET Mustafa * | Chirurgie vasculaire périphérique |
| 475. | Pr. ISMAILI Nadia | Dermatologie |
| 476. | Pr. MASRAR Azlarab | Hématologie biologique |
| 477. | Pr. RABHI Monsef * | Médecine interne |
| 478. | Pr. MRABET Mustapha * | Médecine préventive santé publique et |
| | hygiène | |
| 479. | Pr. SEKHSOKH Yessine * | Microbiologie |
| 480. | Pr. SEFFAR Myriame | Microbiologie |
| 481. | Pr. LOUZI Lhoussain * | Microbiologie |
| 482. | Pr. MRANI Saad * | Virologie |
| 483. | Pr. GANA Rachid | Neuro chirurgie |
| 484. | Pr. ICHOU Mohamed * | Oncologie médicale |
| 485. | Pr. TACHFOUTI Samira | Ophtalmologie |
| 486. | Pr. BOUTIMZINE Nourdine | Ophtalmologie |
| 487. | Pr. MELLAL Zakaria | Ophtalmologie |
| 488. | Pr. AMMAR Haddou * | ORL |
| 489. | Pr. AOUIFI Sarra | Parasitologie |
| 490. | Pr. TLIGUI Houssain | Parasitologie |
| 491. | Pr. MOUTAJ Redouane * | Parasitologie |

| | | |
|------|------------------------|--------------------------|
| 492. | Pr. ACHACHI Leila | Pneumo phtisiologie |
| 493. | Pr. MARC Karima | Pneumo phtisiologie |
| 494. | Pr. BENZIANE Hamid * | Pharmacie clinique |
| 495. | Pr. CHERKAOUI Naoual * | Pharmacie galénique |
| 496. | Pr. EL OMARI Fatima | Psychiatrie |
| 497. | Pr. MAHI Mohamed * | Radiologie |
| 498. | Pr. RADOUANE Bouchaib* | Radiologie |
| 499. | Pr. KEBDANI Tayeb | Radiothérapie |
| 500. | Pr. SIFAT Hassan * | Radiothérapie |
| 501. | Pr. HADADI Khalid * | Radiothérapie |
| 502. | Pr. ABIDI Khalid | Réanimation médicale |
| 503. | Pr. MADANI Naoufel | Réanimation médicale |
| 504. | Pr. TANANE Mansour * | Traumatologie orthopédie |
| 505. | Pr. AMHAJJI Larbi * | Traumatologie orthopédie |

Mars 2009

| | | |
|-----|--------------------------|-----------------------------------|
| Pr. | BJIJOU Younes | Anatomie |
| Pr. | AZENDOUR Hicham * | Anesthésie Réanimation |
| Pr. | BELYAMANI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. | BOUHSAIN Sanae * | Biochimie |
| Pr. | OUKERRAJ Latifa | Cardiologie |
| Pr. | LAMSAOURI Jamal * | Chimie Thérapeutique |
| Pr. | MARMADE Lahcen | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| Pr. | AMAHZOUNE Brahim* | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| Pr. | AIT ALI Abdelmounaim * | Chirurgie Générale |
| Pr. | BOUNAIM Ahmed * | Chirurgie Générale |
| Pr. | EL MALKI Hadj Omar | Chirurgie Générale |
| Pr. | MSSROURI Rahal | Chirurgie Générale |
| Pr. | CHTATA Hassan Toufik * | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| Pr. | BOUI Mohammed * | Dermatologie |
| Pr. | KABBAJ Nawal | Gastro-entérologie |
| Pr. | FATHI Khalid | Gynécologie obstétrique |
| Pr. | MESSAOUDI Nezha * | Hématologie biologique |
| Pr. | CHAKOUR Mohammed * | Hématologie biologique |
| Pr. | DOGHMI Kamal* | Hématologie clinique |
| Pr. | ABOUZAHIR Ali* | Médecine interne |
| Pr. | ENNIBI Khalid * | Médecine interne |
| Pr. | EL OUENNASS Mostapha | Microbiologie |
| Pr. | ZOUHAIR Said* | Microbiologie |
| Pr. | L'kassimi Hachemi* | Microbiologie |
| Pr. | AKHADDAR Ali* | Neuro-chirurgie |
| Pr. | AIT BENHADDOU El hachmia | Neurologie |
| Pr. | AGADR Aomar * | Pédiatrie |
| Pr. | KARBOUBI Lamya | Pédiatrie |
| Pr. | MESKINI Toufik | Pédiatrie |
| Pr. | KABIRI Meryem | Pédiatrie |

| | | |
|-----|------------------------------|----------------------------|
| Pr. | RHORFI Ismail Abderrahmani * | Pneumo-phtisiologie |
| Pr. | BASSOU Driss * | Radiologie |
| Pr. | ALLALI Nazik | Radiologie |
| Pr. | NASSAR Ittimade | Radiologie |
| Pr. | HASSIKOU Hasna * | Rhumatologie |
| Pr. | AMINE Bouchra | Rhumatologie |
| Pr. | BOUSSOUGA Mostapha * | Traumatologie orthopédique |
| Pr. | KADI Said * | Traumatologie orthopédique |

Octobre 2010

| | | |
|-----|-------------------------|------------------------------------|
| Pr. | . AMEZIANE Taoufiq* | Médecine interne |
| Pr. | ERRABIH Ikram | Gastro entérologie |
| Pr. | CHERRADI Ghizlan | Cardiologie |
| Pr. | MOSADIK Ahlam | Anesthésie Réanimation |
| Pr. | ALILOU Mustapha | Anesthésie réanimation |
| Pr. | . KANOUNI Lamya | Radiothérapie |
| Pr. | EL KHARRAS Abdennasser* | Radiologie |
| Pr. | DARBI Abdellatif* | Radiologie |
| Pr. | EL HAFIDI Naima | Pédiatrie |
| Pr. | MALIH Mohamed* | Pédiatrie |
| Pr. | BOUSSIF Mohamed* | Médecine aérologique |
| Pr. | EL MAZOUZ Samir | Chirurgie plastique et réparatrice |
| Pr. | DENDANE Mohammed Anouar | Chirurgie pédiatrique |
| Pr. | EL SAYEGH Hachem | Urologie |
| Pr. | MOUJAHID Mountassir* | Chirurgie générale |
| Pr. | RAISSOUNI Zakaria* | Traumatologie orthopédie |
| Pr. | BOUAITY Brahim* | ORL |
| Pr. | LEZREK Mounir | Ophtalmologie |
| Pr. | NAZIH Mouna* | Hématologie |
| Pr. | LAMALMI Najat | Anatomie pathologique |
| Pr. | ZOUAIDIA Fouad | Anatomie pathologique |
| Pr. | BELAGUID Abdelaziz | Physiologie |
| Pr. | DAMI Abdellah* | Biochimie chimie |
| Pr. | CHADLI Mariama* | Microbiologie |

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | | |
|-----|---------------------------------|---|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* Enseignants Militaires

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur AZZOUZI ABDERRAHIM

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'encadrer ce travail et de présider notre jury malgré le peu de temps dont vous disposez.

Nous reconnaissons vos grandes qualités professionnelles et humaines.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur EL HIJRI AHMED

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

Nous vous remercions pour votre présence et pour l'aide que vous nous avez prodiguée pour la réalisation de cette étude

Vous nous faites l'honneur d'être le co-rapporteur de ce travail et de faire partie de ce jury.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur LEKEHAL BRAHIM

Professeur de Chirurgie Vasculaire

Vous nous faites l'honneur d'accepter d'être membre du jury de thèse, nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté ce juger notre travail

Veillez trouver ici, chez maître, l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur MOUSSAOUI ABDELMAJID

Professeur d'ANESTHÉSIE - REANIMATION

*C'est pour nous un honneur particulier de vous compter
parmi nos juges*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre sincère gratitude
et notre profond respect*

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur ALILOU MUSTAPHA

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

*Nous vous remercions pour l'aide que vous avez apportée à
la réalisation de ce travail et vous témoignons notre
reconnaissance et profonde gratitude.*

DEDICACES

A mes chers parents,

C'est grâce à vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, j'espère répondre aux espoirs que vous avez fondés en moi

Pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices et votre soutien au cours de ces années dans les moments de joie, mais aussi dans les moments difficiles,

Rien ne saurait exprimer la reconnaissance que j'ai à votre égard, Je vous rends hommage par ce travail. Avec tout mon amour.

A mes frères Yassine et Youssef,

Je ne peux exprimer en quelques mots tous mes sentiments d'amour envers vous, je vous remercie pour votre présence, votre aide et vos encouragements.

A la princesse Rime, ma petite sœur adorée, mon amie,

Je te remercie pour tous les moments de bonheur que tu m'offres, ta tendresse infinie et le soutien que tu m'apportes dans les moments les plus difficiles.

A mes grands-parents,

A la mémoire de mon grand-père Saleh MCHACHED,

A toute la famille EL OTMANI,

A toute la famille MCHACHED.

*A Nawal El hannoumi, Sofia Zbadi, Zineb Boumart,
Mes chères amies d'enfance, vous partagerez toujours une partie de
ma vie et de mon cœur.*

*A Hanane Zine,
Ma meilleure amie, merci pour ton amour et ton soutien.*

*A Ghizlane Zouiri et Meryem Ennafiri
Mes très chères amies et collègues
Merci pour votre amitié.*

*A Rabab Lahbib,
Merci pour ta gentillesse et ta générosité.*

*A Zeyneb Ennafiri
Merci pour ton assistance et ta serviabilité*

*A Mohammed Khassal et Ahmed Bayhass Karkazan
En témoignage de mon amitié.*

*A Aicha Sayegh, Rim Ghfir, Narjiss Badrane,
Brahim El ahmadi,*

*A mes collègues Dr. Youssef Motiaa, Dr. Hamza Slimani,
Dr. Nora Boutarbouch, Dr. Abdellah Tazi*

A Mr. Ahmed Khatouti

A Kouloud Boussouni et Meryem Benoulaïd

A Wifak Bengari

A toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, particulièrement :

Dr. Zineb Andaloussi

Dr. Si Mohammed Andaloussi

DR. Med Mamoun Cheikh Saadbouh

A tous les internes du CHU Ibn Sina Rabat

*A tous les anesthésistes réanimateurs DU CHU IBN SINA
RABAT*

Hommage aux patients de l'étude

Table des Matières

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| MATERIELS ET METHODES | 3 |
| 1- Présentation de l'étude :..... | 4 |
| 2- Méthodes :..... | 4 |
| RESULTATS | 8 |
| 1. Caractéristiques démographiques :..... | 9 |
| 1.1. Sexe :..... | 9 |
| 1.2. Classe ASA :..... | 9 |
| 2. Types de chirurgie : | 9 |
| 3. Intensité de la douleur postopératoire :..... | 10 |
| 4. Doses supplémentaires de morphine :..... | 11 |
| 5. Tolérance de la rachianalgésie :..... | 15 |
| 5.1. Evolution de la pression artérielle systolique (PAS) :..... | 15 |
| 5.2 Evolution de la pression artérielle diastolique (PAD) :..... | 15 |
| 5.3. Fréquence cardiaque :..... | 16 |
| 5.4. Fréquence respiratoire :..... | 17 |
| 5.5. Saturation pulsée en oxygène :..... | 17 |
| 5.6. Effets secondaires :..... | 18 |
| 5.7. Satisfaction :..... | 20 |
| DISCUSSION | 21 |
| I. Historique de l'analgésie morphinique par voie intrathécale : | 22 |
| II. Rappels physiologiques :..... | 24 |
| 1. Les endomorphines :..... | 24 |
| 2. les récepteurs des opioïdes :..... | 24 |
| 2.1. Récepteurs μ (OP3) et sous types :..... | 26 |
| 2.2. Récepteurs δ (OP1) :..... | 26 |
| 2.3. Récepteurs κ (OP2) :..... | 26 |
| 2.4. L'ORL-1 ou NOR (nociceptin opioid receptor) :..... | 26 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3. | Distribution des récepteurs morphiniques :..... | 27 |
| 3.1. | Localisation supra spinale :..... | 27 |
| 3.2. | Localisation médullaire :..... | 28 |
| 4. | Fonctions des récepteurs :..... | 29 |
| 4.1. | Récepteurs μ :..... | 29 |
| 4.2. | Récepteurs δ :..... | 29 |
| 4.3. | Récepteurs κ :..... | 29 |
| 5. | Mécanismes d'action des récepteurs opioïdes :..... | 30 |
| 5.1. | A l'étage spinal :..... | 30 |
| 5.1.1. | Transmission du message et neurotransmetteurs :..... | 30 |
| 5.1.2. | Mécanisme neuronal :..... | 32 |
| 5.1.3. | Interactions avec d'autres systèmes :..... | 33 |
| 5.2. | Au niveau supraspinal :..... | 34 |
| 5.2.1. | Contrôle médullaire d'origine supraspinal :..... | 34 |
| 5.2.2. | Contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception :..... | 34 |
| III. | Pharmacologie des morphiniques en intrathécal :..... | 36 |
| 1. | Le liquide céphalorachidien (LCR) :..... | 36 |
| 2. | Pharmacocinétique des morphiniques dans le LCR :..... | 37 |
| 2.1. | Poids moléculaire (PM) :..... | 37 |
| 2.2. | Liposolubilité :..... | 37 |
| 2.3. | Liaison protéique :..... | 38 |
| 3. | Clairance et métabolisme :..... | 38 |
| IV. | Effets indésirables des morphiniques par voie intrathécale :.. | 40 |
| 1. | Le prurit :..... | 40 |
| 2. | Motricité intestinale :..... | 41 |
| 3. | Nausées et vomissements :..... | 43 |
| 4. | Rétention urinaire :..... | 44 |
| 5. | Effets cardiovasculaires :..... | 45 |

| | |
|---|----|
| 6. Neurotoxicité et complications de la ponction médullaire:..... | 46 |
| 7. Dépression respiratoire :..... | 46 |
| 8. Autres effets secondaires:..... | 51 |
| 8.1. Réactivation herpétique :..... | 51 |
| 8.2. Manifestations oculaires :..... | 51 |
| 8.3. Thermorégulation:..... | 51 |
| 8.4. Anaphylaxie :..... | 52 |
| 8.5. Hypertonie musculaire :..... | 52 |
| 8.6. Sédation :..... | 52 |
| 8.7. Rétention hydrique :..... | 52 |
| V. Avantages de la morphine intrathécale :..... | 54 |
| VI. Analgésie morphinique intrathécale :..... | 55 |
| VII. Morphine par voie intrathécale et chirurgie :..... | 58 |
| 1. Chirurgie majeure avec douleur intense à sévère :..... | 58 |
| 2. Chirurgie avec douleur modérée à intense :..... | 59 |
| 3. Exemples de chirurgies : | 60 |
| 3.1. Obstétrique :..... | 60 |
| 3.2. Chirurgie abdominale :..... | 60 |
| 3.3. Chirurgie orthopédique :..... | 61 |
| 3.4. Chirurgie thoracique :..... | 61 |
| 3.5. Chirurgie cardiaque :..... | 62 |
| 3.6. Chirurgie pédiatrique | 63 |
| 3.7. Chirurgie de l'aorte abdominale :..... | 63 |
| CONCLUSION | 65 |
| RESUMES..... | 67 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 71 |

INTRODUCTION

La douleur postopératoire doit être considérée comme un effet indésirable prévisible de la chirurgie. Son retentissement certain sur la qualité de vie et le vécu du patient, l'inconfort et l'expérience émotionnelle désagréable qui lui sont associés rendent nécessaire une analgésie postopératoire systématique et efficace.¹

Malgré une variabilité interindividuelle dans la perception de la douleur, certaines chirurgies sont potentiellement algiques, d'où l'intégration de l'analgésie postopératoire dans l'activité anesthésique et parmi les objectifs prépondérants de la qualité des soins. Les règles générales de prescription des antalgiques sont définies dans le cadre de protocoles standardisés de traitement et de surveillance de la douleur postopératoire.²

L'analgésie morphinique par voie sous-arachnoïde s'est développée depuis plus de 30 ans, surtout en obstétrique. En chirurgie, les données pratiques concernant l'utilisation intrathécale de morphine en analgésie postopératoire sont beaucoup moins nombreuses.³

Malgré une amélioration de la qualité des soins périopératoires, la chirurgie majeure nécessite une convalescence prolongée. Le nouveau concept de réhabilitation postopératoire nécessite une bonne prise en charge de la douleur postopératoire. Cette dernière prolonge la durée de convalescence, retarde la récupération fonctionnelle et peut être source de séquelles fonctionnelles parfois définitives.^{4,5} Des études récentes démontrent l'effet bénéfique d'une analgésie multimodale sur les durées d'hospitalisation après chirurgie orthopédique ou colique ainsi que sur la réduction des complications postopératoires.^{6,7} Récemment, l'association rémifentanyl morphine intrathécale a été évaluée dans cette indication en montrant l'absence de prolongation de la ventilation postopératoire.⁸ La difficulté de gestion d'une analgésie péridurale a fait préférer certains auteurs l'injection sous-arachnoïdienne de morphine dans la prise en charge de la douleur postopératoire.

L'objectif de ce travail est d'évaluer, sur une période de 48 heures post opératoires, l'efficacité et la tolérance de la rachianalgésie morphinique après une anesthésie générale chez des patients programmés en chirurgie abdominale lourde.

MATERIELS ET METHODES

1- Présentation de l'étude :

C'est une étude prospective, observationnelle, réalisée au service de Réanimation Chirurgicale – Bloc opératoire central de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Cinquante patients candidats à une chirurgie abdominale lourde ont été inclus de manière ouverte et non contrôlée.

Les critères d'exclusion ont été les malformations rachidiennes, la chirurgie coelioscopique ainsi que toutes les contre-indications à la ponction périmédullaire (troubles de l'hémostase, sepsis, neuropathie évolutive ...).

2- Méthodes :

La rachianalgésie était réalisée juste avant l'induction anesthésique. Elle consistait en une injection intrathécale d'une dose de 0,25 mg de morphine au niveau L3-L4 ou L4-L5 (figure1).

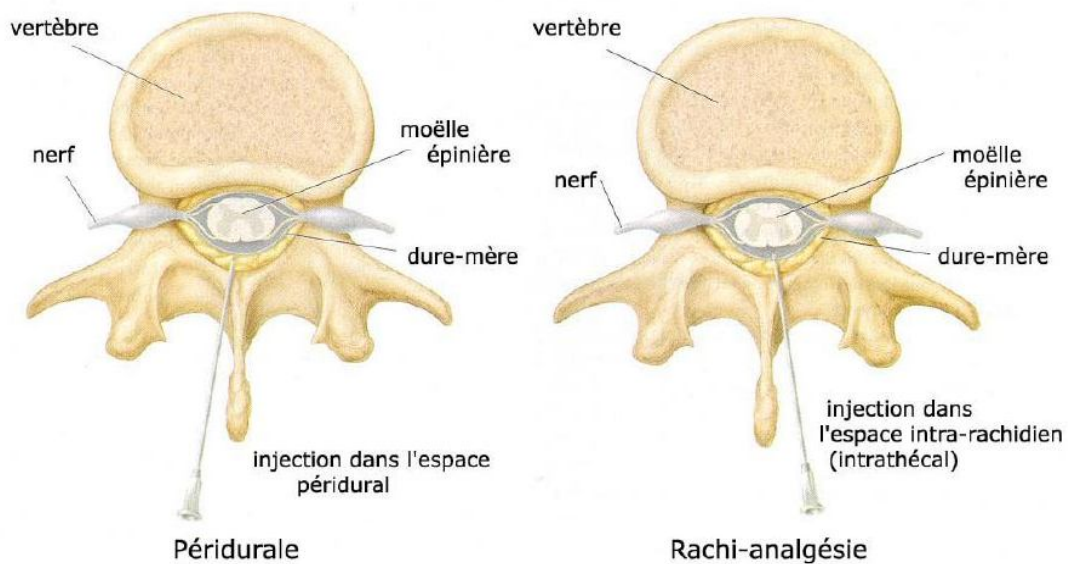


Figure 1 : Schéma anatomique montrant la différence de sites d'injection entre la rachianalgésie et la péridurale.

En postopératoire, les patients étaient admis en réanimation où ils recevaient systématiquement une analgésie postopératoire à base de paracétamol (1g toutes les 6 heures), associée éventuellement au kétoprofène ou au néfopam. L'extubation était réalisée après réveil, décurarisation et réchauffement du patient.

Pour chaque patient, dès le moment d'extubation H0, différents paramètres ont été recueillis sur une fiche d'exploitation (figure2). Ces paramètres ont évalué d'une part, l'efficacité et la tolérance de la rachianalgésie à la morphine, et d'autre part, la satisfaction du patient et les besoins additionnels en morphine :

- L'efficacité de la rachianalgésie a été évaluée par la cotation de la douleur postopératoire sur une échelle numérique (EN) de 0 à 10,
- la tolérance à l'injection intrathécale de morphine a été évaluée par les paramètres hémodynamiques et respiratoires (tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et saturation pulsée en oxygène (SpO₂)).
- Les effets indésirables recueillis ont été le prurit, les nausées et vomissements postopératoires (NVPO), la détresse respiratoire, et la reprise du transit.
- La satisfaction du patient a été classée en 3 niveaux : très satisfait, satisfait et non satisfait.

Ces paramètres ont été transcrits à l'extubation du patient (H0), à la première heure (H1); puis toutes les deux heures jusqu'à la huitième heure, ainsi qu'aux douzième, vingt-quatrième et quarante-huitième heures postopératoires. (figure2)

Nom :
Diagnostic :

NE :
Dosage :

| | | | | | | | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| H0 | H1 | H2 | H4 | H6 | H8 | H12 | H24 | H48 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Efficacité | Score de douleur EN | | | | | | | | | |
| Tolérance | Pression artérielle (mmHg) | | | | | | | | | |
| | Fréquence cardiaque | | | | | | | | | |
| | Fréquence respiratoire | | | | | | | | | |
| | SpO2 (%) | | | | | | | | | |
| Effets secondaires | Prurit | | | | | | | | | |
| | NVPO | | | | | | | | | |
| | Détresse respiratoire | | | | | | | | | |
| | Reprise du transit | | | | | | | | | |
| Satisfaction du patient | Très satisfait | | | | | | | | | |
| | Satisfait | | | | | | | | | |
| | Non satisfait | | | | | | | | | |
| Besoins en morphine | Dose IV (mg) | | | | | | | | | |

Figure 2: Exemple de la fiche d'exploitation de la rachianalgésie à la morphine.

RESULTATS

Les résultats sont exprimés en effectifs, pourcentages et moyennes.

1. Caractéristiques démographiques :

Cinquante patients ont bénéficié d'une rachianalgésie intrathécale à la morphine.

1.1. Sexe :

Les hommes représentaient 54% (n = 27) et les femmes 46% (n = 23).

1.2. Classe ASA :

Tous les patients étaient ASA 1 ou ASA 2.

2. Types de chirurgie :

Concernant le type de chirurgie, la chirurgie vasculaire représentait 34% (n = 17) des interventions :

- pontage aorto-fémoral : 14% (n = 7)
- pontage aorto-bi-iliaque : 20% (n = 10).

La chirurgie colorectale représentait 20% (n = 10) des cas, et celle du pancréas 16% (n = 8) (figure3).

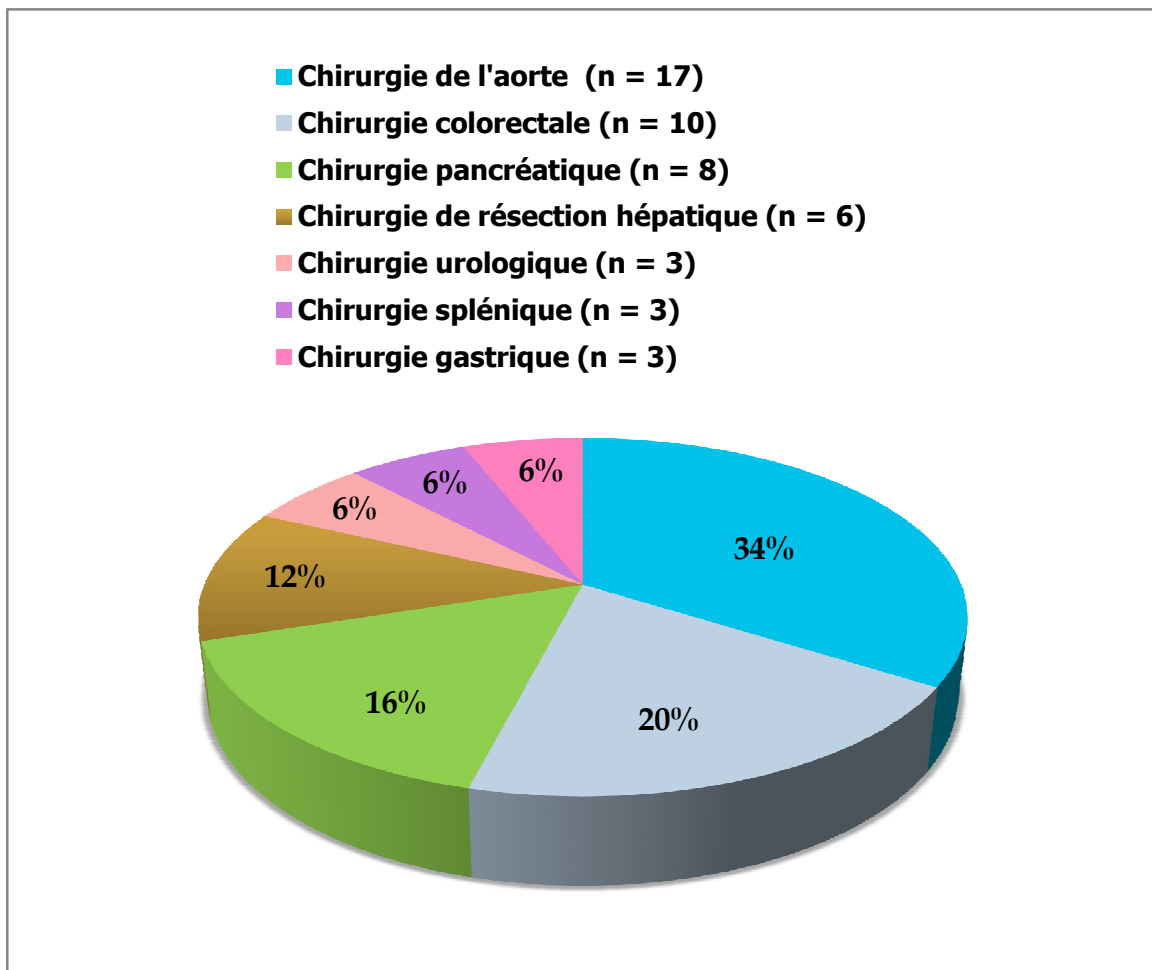


Figure 3 : Répartition en fonction du type de chirurgie

3. Intensité de la douleur postopératoire :

Au réveil, le score de douleur était de 0 chez 64% des cas (n = 32), inférieur ou égal à 3 chez 20% (n = 10) et supérieur ou égal à 4 chez 16% des cas (n = 8).

Un score supérieur à 4/10, y compris à distance du réveil, était considéré comme un échec de la rachianalgésie.

L'évolution du score de la douleur chez ces patients est représentée sur la figure 4.

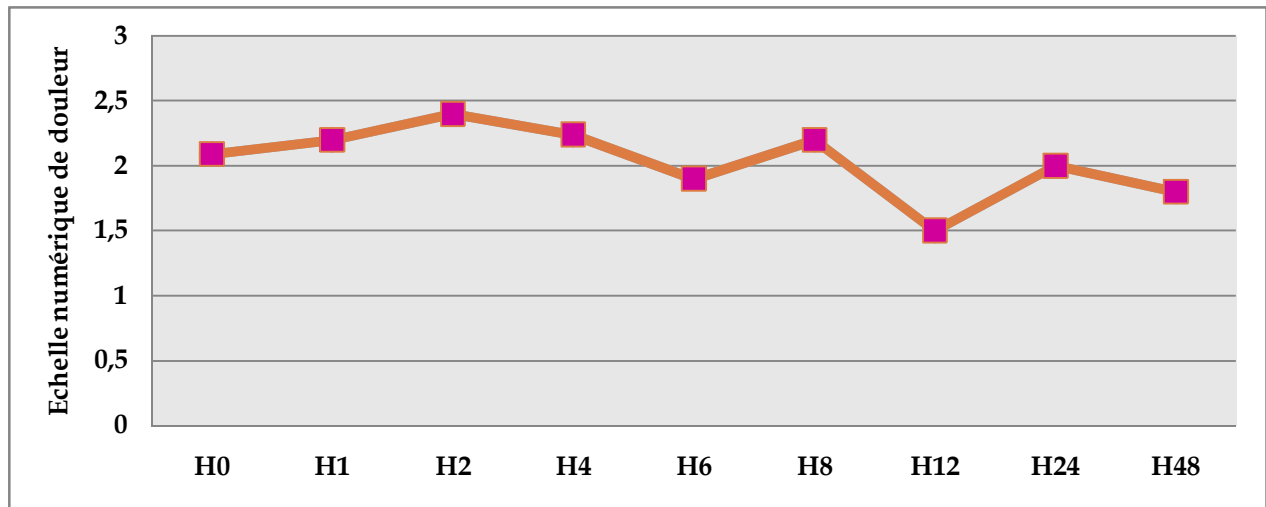


Figure 4 : Evolution du score de douleur pendant 48 h après l'extubation (valeurs moyennes)

4. Doses supplémentaires de morphine (figure5) :

44% des patients (n = 22) n'ont pas nécessité une administration supplémentaire de morphine après l'extubation (figure5).

Des doses ≥ 4 mg étaient considérées comme fortes et étaient nécessaires chez 15 patients.

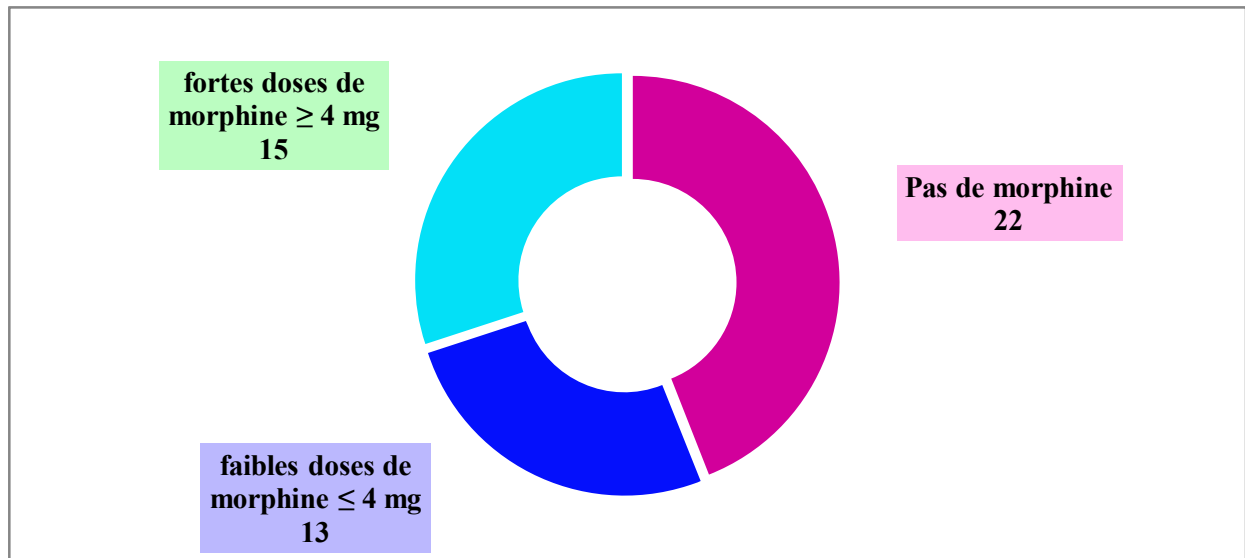


Figure 5: Besoins en morphine supplémentaire.

Le plus grand nombre de patients ayant reçu une première injection intraveineuse de morphine se situe entre la 8^{ème} et la 24^{ème} heures postopératoires (figure 6).

7 patients seulement ont reçu une première injection de morphine durant les deux premières heures, contre 15 entre la 8^{ème} et la 24^{ème} heures et un après 24 h.

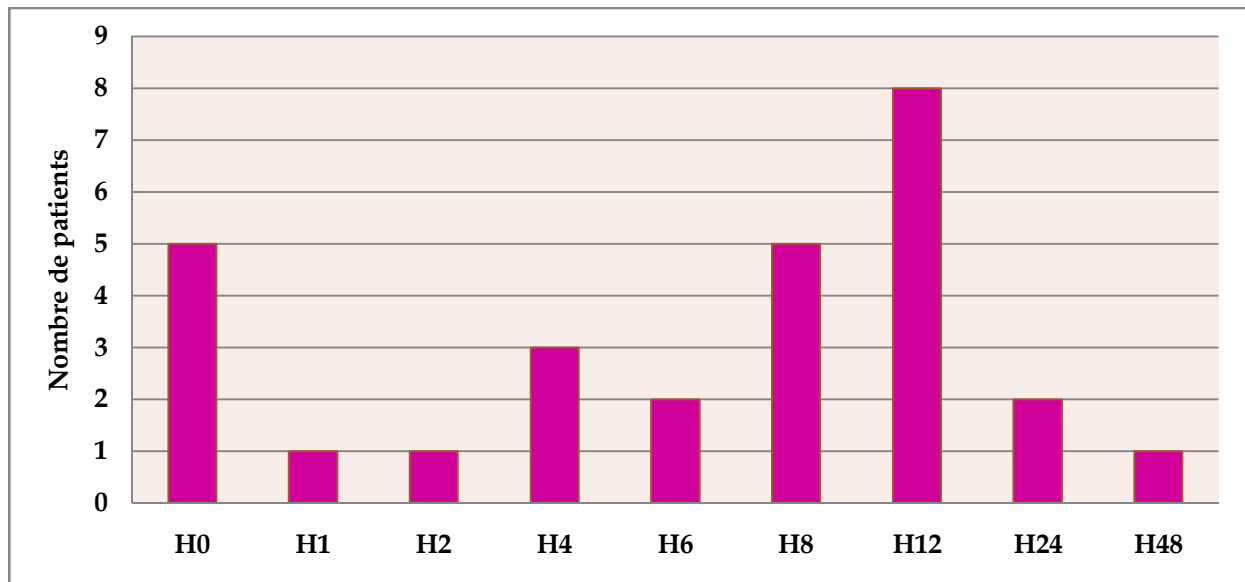


Figure 6: Chronologie de l'usage de morphine en postopératoire.

La figure 7 représente l'évolution dans la période postopératoire du nombre de patients (exprimé en pourcentage) n'ayant pas reçu de morphine. Ce nombre est maximal au moment de l'extubation H0, et diminue progressivement pour atteindre sa valeur minimale au bout de 24 heures.

22 patients (44%) n'ont nécessité aucune injection intraveineuse de morphine pendant les 48 heures postopératoires. La consommation moyenne de morphine administrée dans le groupe ayant reçu la morphine en postopératoire était de 12,37 mg.

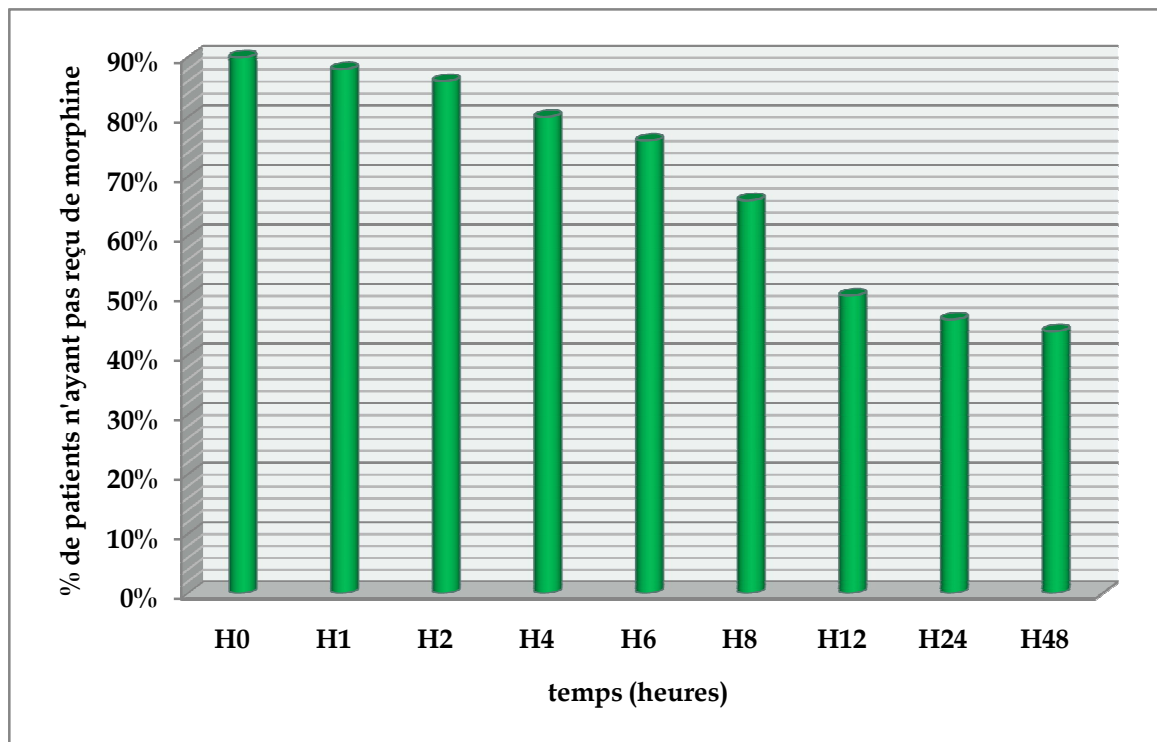


Figure 7: Evolution dans le temps du pourcentage de patients n'ayant pas reçu de morphine depuis l'extubation.

5. Tolérance de la rachianalgésie :

5.1. Evolution de la pression artérielle systolique (PAS) (figure8) :

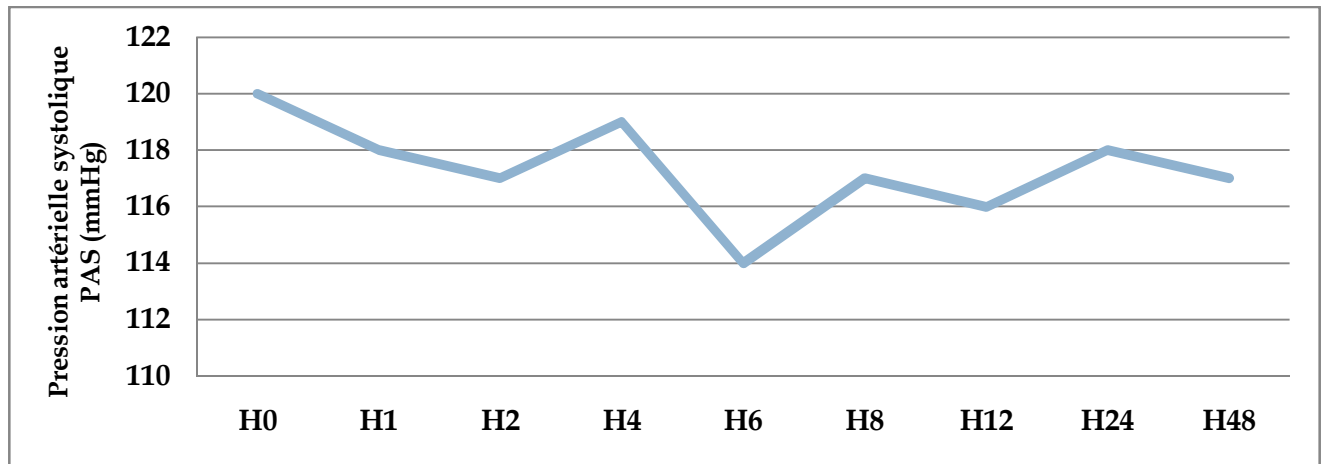


Figure 8 : Evolution des valeurs moyennes de pression artérielle systolique.

5.2. Evolution de la pression artérielle diastolique (PAD) (figure9):

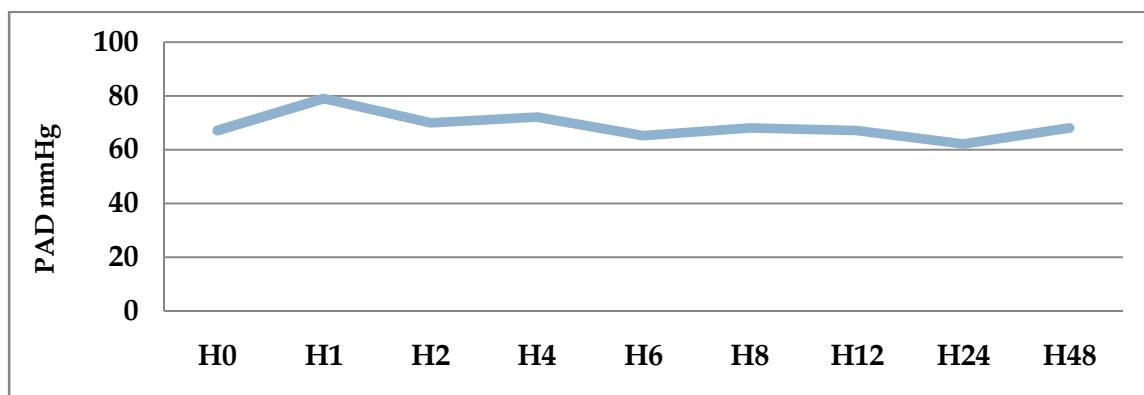


Figure 9 : Evolution des valeurs moyennes de pression artérielle diastolique.

Les variations des chiffres de pression artérielle étaient faibles :

- Entre 114 et 120 mmHg pour la PAS,

- Entre 60 et 80 mmHg pour la PAD.

5.3. Fréquence cardiaque :

La fréquence cardiaque a varié entre 86 et 99 battements par minute. Aucun épisode de tachycardie n'a été noté (figure 10).

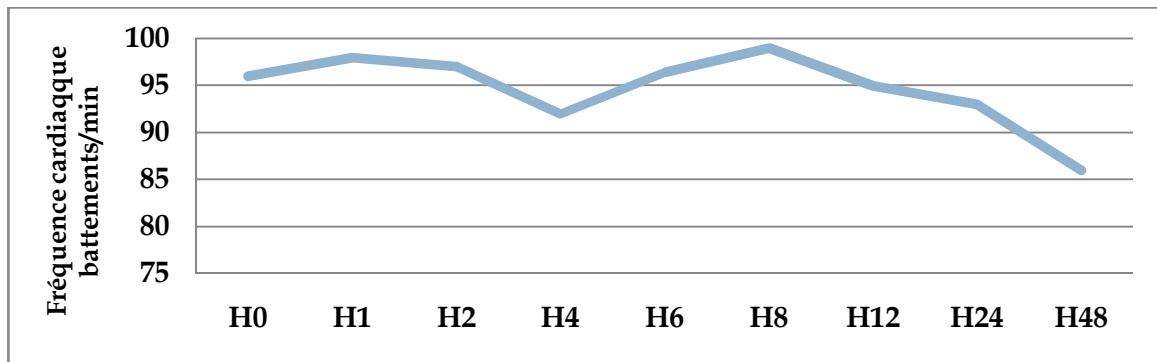


Figure 10: Evolution dans le temps de la fréquence cardiaque

5.4. Fréquence respiratoire :

Tous les patients ont gardé une fréquence respiratoire stable durant les 48 heures post-rachianalgésie (figure 11).

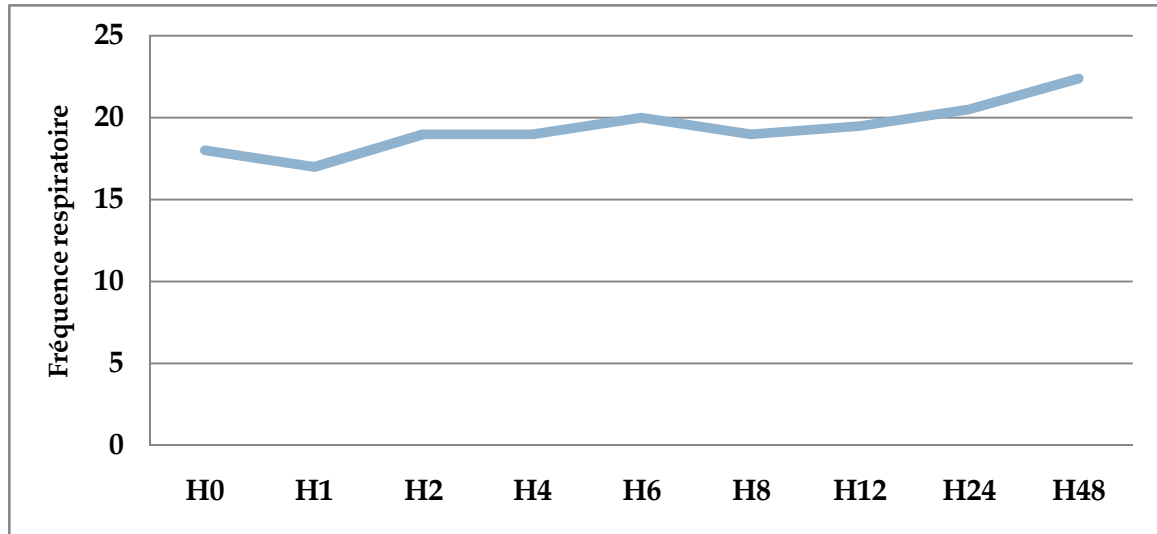


Figure 11 : Evolution dans le temps de la fréquence respiratoire.

5.5. Saturation pulsée en oxygène:

Tous les patients ont eu à l'admission et ont gardés une saturation supérieure à 90% pendant les 48 heures de surveillance (Figure 12).

Une désaturation postopératoire a été déterminée par des niveaux de saturation pulsée en oxygène inférieurs ou égaux à 92%. Nous avons noté cinq épisodes de désaturation sans que la valeur de la SpO2 ne soit inférieure à 90%. Les autres patients ont gardé des chiffres supérieurs à 92% pendant les 48 heures postopératoires.

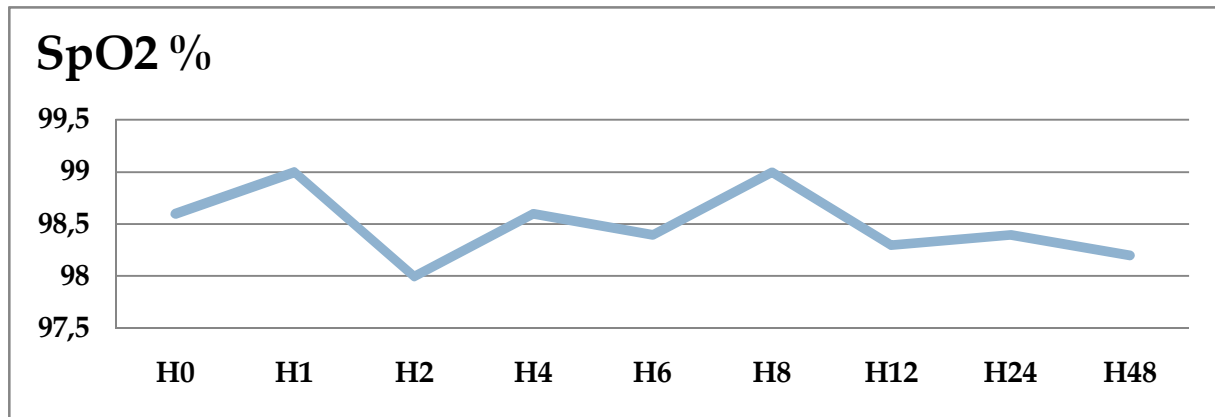


Figure12 : Evolution des valeurs moyennes de la Spo2.

5.6. Effets secondaires :

Aucun cas de détresse respiratoire ni de réintubation postopératoire n'a été décrit.

Les nausées et vomissements postopératoires étaient largement majoritaires avec une fréquence de 24% (n = 12).

La fréquence du prurit était plus faible ; il a été retrouvé chez seulement 6% (n = 6) des patients et était de faible intensité (tableau 1).

Tableau 1 : Effets indésirables de la rachianalgésie a la morphine

| Effets indésirables | Nombre de patients |
|-----------------------|--------------------|
| Prurit | 3 |
| NVPO | 12 |
| Détresse respiratoire | 0 |

31 patients (62%) ont repris leur transit pendant les 48 premières heures (figure13).

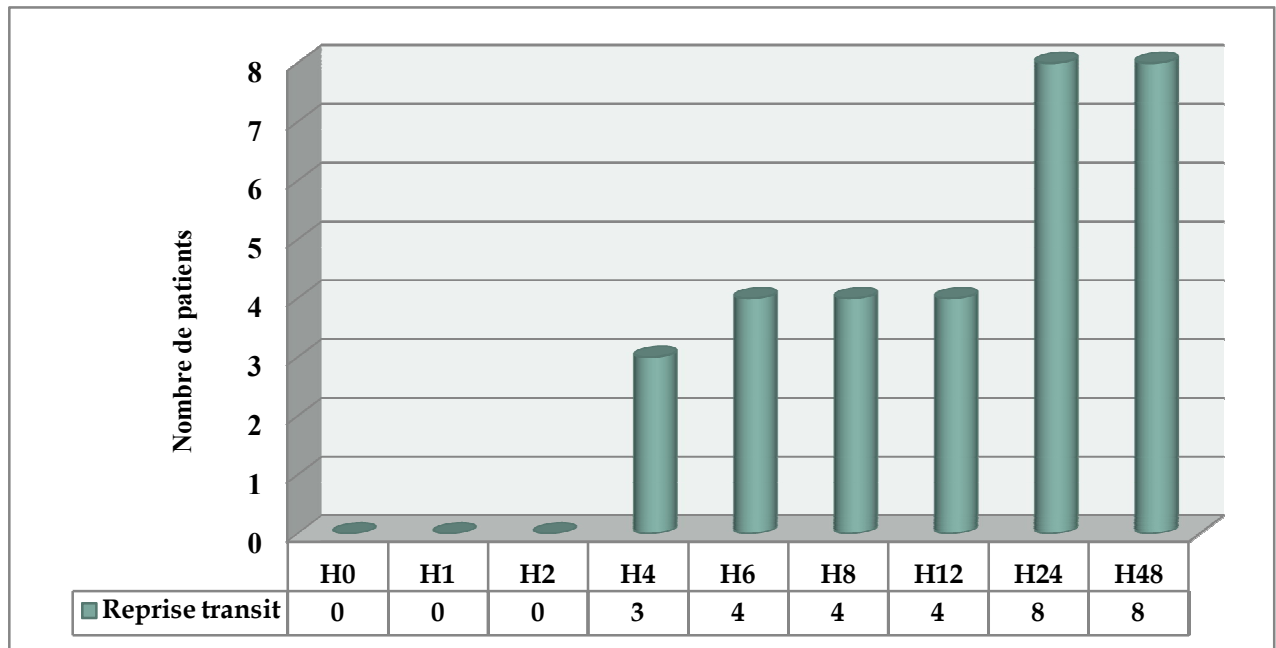


Figure 12 : Nombre de patients ayant repris leur transit en fonction du temps

La survenue d'un globe vésical ; complication fréquente des morphiniques notamment par voie intrathécale, n'a pas été étudiée car tous les patients ont bénéficié de la pose d'une sonde urinaire après l'induction de l'anesthésie.

Enfin, aucun patient n'a présenté une complication neurologique post-ponction rachidienne.

5.7. Satisfaction :

L'histogramme ci-après montre que la majorité des patients étaient satisfaits ou très satisfaits de la qualité de l'analgésie postopératoire. Au réveil, seuls 14 patients (28%) n'étaient pas satisfaits de l'analgésie procurée par la morphine intrathécale (figure14).

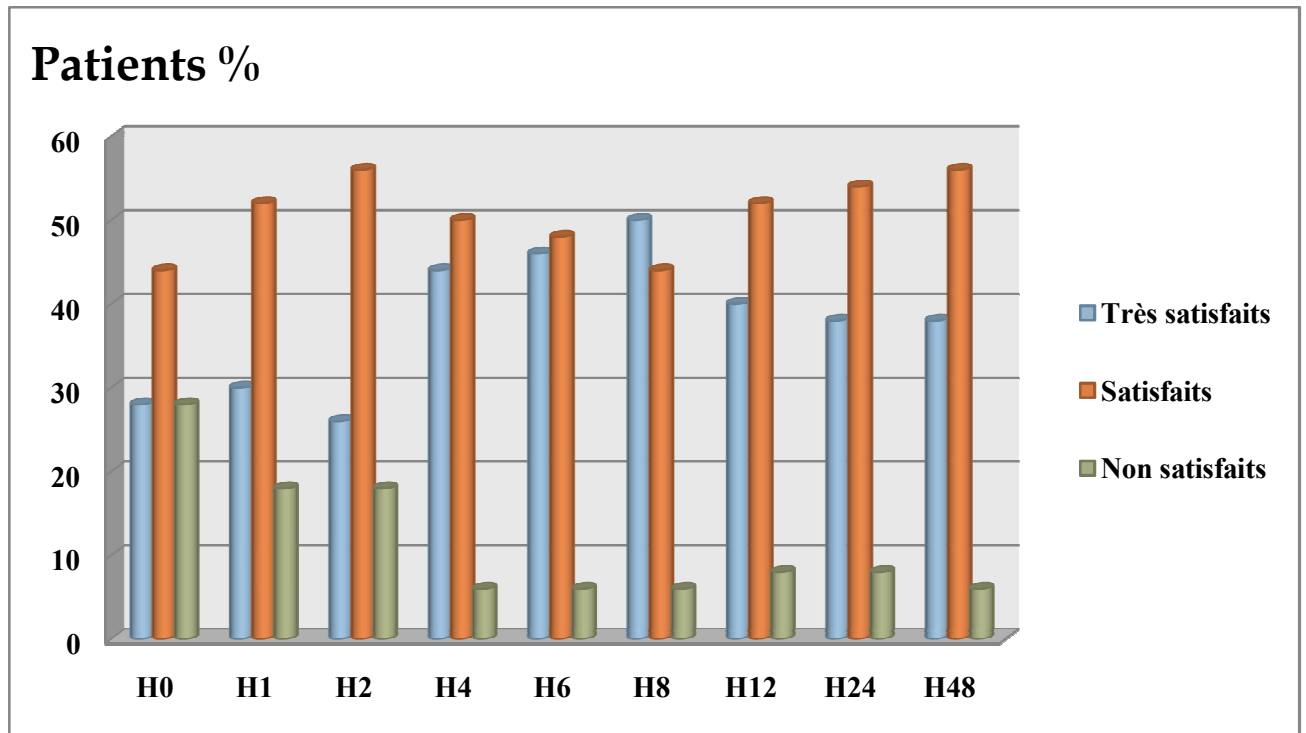


Figure 13 : Histogramme représentant la satisfaction des patients de l'analgésie postopératoire.

DISCUSSION

I. Historique de l'analgésie morphinique par voie intrathécale :

L'opium est utilisé depuis l'antiquité pour soulager la douleur. Son action antalgique est liée essentiellement à l'un de ses alcaloïdes : la morphine, isolée en 1803 par Serturner. Si les effets de la morphine sont connus depuis longtemps, ce n'est que depuis la découverte de récepteurs morphiniques spécifiques au niveau des cornes postérieures de la moelle et grâce aux progrès de la biologie moléculaire qu'une meilleure connaissance des mécanismes d'action et des implications fonctionnelles a pu être réalisée.

Avant l'avènement de l'injection de morphine par voie spinale comme technique d'analgésie, c'est d'abord la rachianesthésie qui a connu un essor considérable. En effet, la rachianesthésie est une des plus anciennes techniques d'anesthésie loco-régionale à avoir été décrite, et ce voilà plus de cent ans par un chirurgien allemand, August Bier (1861 – 1949).⁹

En 1845, Francis Rynd (1801-1861) sera le premier à réaliser une injection périnerveuse d'un opiacé pour soulager une douleur chronique avec un certain succès, reconnaissant ainsi le rôle des fibres nerveuses dans le processus de transmission de la douleur mais aussi suscitant toute une nouvelle approche thérapeutique.¹⁰ La cocaïne est le premier anesthésique local isolé et utilisé en clinique humaine.

August Bier a ensuite réalisé chez cinq patients opérés de chirurgie abdominale pariétale,¹¹ les premières injections intrathécales de cocaïne. Dans son article décrivant cette technique novatrice, Bier avance trois points essentiels et toujours d'actualité :

- La rachianesthésie ne peut être efficace qu'en cas de reflux franc de liquide céphalorachidien par l'aiguille de ponction ;
- Les céphalées dues à la ponction dure-mérienne constituent le principal écueil de cette technique ;
- L'intensité de ces céphalées est sans doute directement liée à l'importance de la fuite liquidienne.

Très vite, la rachianesthésie connaîtra un succès fulgurant, lié à sa simplicité de réalisation. Les années vingt virent une utilisation extensive de la rachianesthésie pour des

chirurgies sous-ombilicales le plus souvent,¹² mais aussi pour des actes chirurgicaux réalisés sur le cou voire l'extrémité céphalique, grevés de complications hémodynamiques dramatiques.¹³

Les progrès dans la compréhension des mécanismes neurophysiologiques de la douleur en particulier au niveau spinal ; La théorie du gate control et les progrès de la neuropharmacologie avec la mise en évidence de récepteurs aux opiacés et de leurs ligands spécifiques conduiront à l'administration des opiacés par cette voie pour traiter des douleurs d'origine néoplasiques rebelles aux antalgiques usuels.¹⁴ La durée moyenne de l'analgésie obtenue est alors de trois heures, il montre également que les doses de 0,5 mg et 1mg sont équivalentes en terme d'efficacité analgésique.

Wang suggère alors la possibilité d'appliquer ces techniques à la prise en charge de la douleur postopératoire. Depuis, les indications de la morphine intrathécale se sont multipliées. En effet, la durée et l'efficacité de l'analgésie obtenue par cette voie se sont avérées être nettement supérieures et à posologie moindre que par voie systémique, sans entraîner de bloc moteur ni sympathique.

A partir de là, toute une ère de recherches et de thérapeutiques s'ouvre pour la voie spinale, facilitée entre autres par sa simplicité technique. Les travaux de Yaksh en 1976 chez l'animal ont permis d'envisager le concept d'analgésie périmédullaire.¹⁵ Néanmoins, l'usage en clinique d'opiacés par voie intrathécale est moins documentée que leur utilisation par voie péridurale.¹⁶

II. Rappels physiologiques :

1. Les endomorphines :

Les endorphines ou « morphines endogènes », mis en évidence par Hugues,¹⁷ sont des peptides endogènes à activité morphinomimétique. Les morphiniques miment l'action normalement dévolue aux endorphines.

Les endorphines exercent leur action en se liant aux récepteurs des opioïdes. Elles appartiennent à trois grandes familles qui dérivent d'un précurseur commun dont la structure est bien définie.

- La proenképhaline ou proenképhaline A, à l'origine des enképhalines métabolisées et ayant une action antalgique fugace.
- La pro-opiomélanocortine (ou POMC) d'où sont issues les Béta-endorphines.
- La prodynorphine (ou proenképhaline B) ; précurseur des dynorphines.

2. Les récepteurs des opioïdes :

C'est Kosterlitz en 1972, et Pert et Snyder en 1973¹⁸ qui découvrent l'existence de récepteurs spécifiques aux opioïdes dans le système nerveux central (SNC), caractérisés par leur liaison spécifique, saturable et réversible aux morphiniques.

Les opioïdes agissent en se liant à un récepteur pré et/ou post-synaptique spécifique du SNC, normalement activé par les endorphines. Ces récepteurs sont situés tant au niveau supraspinal que médullaire.

Il existait classiquement trois types de récepteurs : Mu (μ ou OP3), Delta (δ ou OP1), Kappa (κ ou OP2) et au moins huit sous-types. Récemment a été identifié un nouveau type de récepteur : le récepteur orphelin aux opiacés ou ORL-1 (opioid receptor like).

De nombreuses observations suggèrent l'existence de sous-types de récepteurs. Ceux-ci pourraient correspondre en fait à différents états d'un même récepteur, dépendant de son couplage avec les protéines G et du mécanisme de transduction du signal intracellulaire. Les différentes caractéristiques des récepteurs μ , δ , κ sont regroupées dans le tableau 2 :

Tableau 2: Localisation et ligands des différents récepteurs opioïdes. (D'après Mansour, Pasternak 1995).

| | μ (Chen 1993) | δ (Fukuda 1993) | κ (Miami 1993) |
|-------------------------------------|--|------------------------|--|
| Nombre d'acides aminés | 398 | 372 | 380 |
| Site de régulation | Glycosylation | | |
| Agonistes endogènes | endorphine | enképhaline | Dynorphine |
| Agonistes exogènes sélectifs | Morphine, DAGO | DADLE, DPDPE | – |
| Antagoniste sélectif | CTOP | naltrindole | Naltrexone |
| Localisation ARNm | Thalamus Striatum Locus coeruleus | Cortex striatum | Hypothalamus Noyau accumbens Substance noire |
| Co-localisation | Noradrénaline dans le locus coeruleus Interneurone GABA dans l'hippocampe | | Dopamine dans la substance noire Acétylcholine dans le striatum |
| Antagoniste non sélectif | Naloxone | | |

DAGO: D-Ala2, MePhe4, Gly-ol5 enkephalin; **DADLE:** D-Ala2, D-Leu5-Enkephalin; **DPDPE:** D-Penicillamine (2, 5)-enkephalin; **CTOP:** Cys2, Tyr3, Orn5, Pen7 Amide; **GABA:** acide gamma-amino-butérique

2.1. Récepteurs μ (OP3) et sous types :

Ils sont codés par le gène MOR-1 qui présente entre 50 et 70% d'homologie avec les gènes codant pour les récepteurs δ , κ et ORL-1.

Les récepteurs μ 1 (OP3A) seraient prédominants dans l'effet analgésique par renforcement des systèmes inhibiteurs descendants.

Les récepteurs μ 2 (OP3B) seraient à l'origine de la dépression respiratoire, de la dysphorie et de l'action spinale des morphiniques. Un récepteur μ 3 est suspecté sur la base de la mise en évidence d'agonistes équivalents à la morphine substituée en position 6 : morphine 6 β glucuronide (M6BG). La naltrexone antagonise de manière spécifique la M6BG.

2.2. Récepteurs δ (OP1) :

Dont la stimulation modulerait l'activité des récepteurs μ .

2.3. Récepteurs κ (OP2) :

Responsables d'une analgésie à un degré moindre, voire même de certaines actions induites par la stimulation des récepteurs μ et δ .

2.4. L'ORL-1 ou NOR (nociceptin opioid receptor) :

Un seul agoniste lui est connu pour l'instant : la nociceptine ou orphanine. Il présente 65% d'homologie avec les trois récepteurs classiques. Ses actions sont mal connues. Il pourrait être responsable d'une analgésie au niveau spinal et d'une hyperalgésie au niveau supraspinal.

3. Distribution des récepteurs morphiniques :

Les récepteurs morphiniques sont situés aussi bien dans le SNC que périphérique, principalement dans deux zones distinctes, la substance grise périaqueducule et la corne dorsale de la moelle. Ils sont également présents dans de nombreux tissus.

3.1. Localisation supra spinale :

Les récepteurs morphiniques sont présents au sein de structures très variées, expliquant la multitude des manifestations cliniques observées.

- **Les récepteurs μ (OP3)** : moins nombreux à l'étage supra spinal que dans la moelle, ils sont principalement présents dans les structures de contrôle des messages nociceptifs :
 - Ilots de striatum,
 - Couches I et III du cortex cérébral,
 - Hippocampe,
 - Noyaux thalamiques,
 - Partie réticulée de la substance noire,
 - Locus coeruleus.
- **Les récepteurs δ (OP1)** surtout présents dans :
 - Les couches I, II, et VI du cortex
 - Le striatum
- **Les récepteurs κ (OP2)** dans :
 - Le noyau accumbens (noyau caudé)
 - L'hippocampe
 - Le striatum

D'autres localisations existent, expliquant certains effets secondaires :

- Le noyau du faisceau solitaire où arrivent les afférences du nerf vague et du nerf glosso-pharyngé, expliquant la modification des réflexes du nœud sinusal, la dépression de la toux et la diminution des sécrétions gastriques,
- L'area postrema à l'origine des nausées et vomissements,
- L'infundibulum hypothalamique où se trouvent les neurones sécréteurs de vasopressine.

3.2. Localisation médullaire :

Les récepteurs opioïdes médullaires sont principalement localisés dans les couches les plus superficielles de la corne postérieure de la moelle, à l'extrémité des terminaisons des fibres non myélinisées de type C, et faiblement myélinisées A δ conduisant les influx nociceptifs. On les retrouve dans la zone marginale de Waldeyer (couche I de Rexed) et la substance gélatineuse de Rolando (couche II de Rexed) de la corne dorsale de la moelle.

L'action spécifique des morphiniques sur les fibres thermo-algiques A δ et C et le fait qu'ils épargnent toute autre fibre (β , A α , A β), explique que contrairement aux anesthésiques locaux, ils n'entraînent pas de bloc sympathique et n'entravent pas la force musculaire ni la sensibilité discriminative lors de leur injection intrathécale (tableau 3).

Tableau 3: Modes d'action comparés des opiacés et des anesthésiques locaux.¹⁹

| | Opiacés | Anesthésiques locaux |
|---------------|---|--|
| Site d'action | Corne dorsale Substance gélatineuse | Racines nerveuses |
| Type de bloc | Pré et post-synaptique Inhibition dépolérisation neuronale | Blocage de conduction le long de la membrane |
| Modalités | Bloc sélectif de la conduction douloureuse | Bloc sympathique, moteur et sensitif |

4. Fonctions des récepteurs (tableau4):

4.1. Récepteurs μ :

Les agonistes des récepteurs μ bloquent les réponses aux stimuli nociceptifs, qu'ils soient mécaniques, thermiques ou chimiques. Leur action implique des récepteurs situés non seulement dans les structures centrales (spinales et supraspinales) mais aussi à la périphérie.

Les récepteurs μ sont impliqués dans de nombreuses autres fonctions physiologiques :

- La dépression respiratoire induite par les agonistes μ serait liée à une diminution de la sensibilité des centres de commande à l'hypercapnie et s'exprime par une réduction des volumes respiratoires.

- Selon l'espèce animale, les agonistes μ déclenchent une hyperthermie ou une hypothermie.
- Les agonistes μ ont également un impact sur les fonctions cardio-vasculaires le transit intestinal, la mémoire, les fonctions immunitaires ...

4.2. Récepteurs δ :

Impliqués dans l'analgésie, l'intégration motrice, la motilité intestinale, l'olfaction, la respiration, les fonctions cognitives. La stimulation des récepteurs delta médullaires est responsable d'une analgésie au niveau spinal, d'une dépression respiratoire secondaire à une bradypnée et participe à l'inhibition du transit intestinal.

4.3. Récepteurs κ :

Impliqués dans la nociception, la diurèse et les sécrétions neuroendocrines :

- S'il est assez largement admis que des sites spinaux sont à l'origine des effets analgésiques des agonistes κ , l'existence de sites supraspinaux est controversée.
- L'effet diurétique des agonistes κ semble lié à une inhibition de la sécrétion de vasopressine.

Tableau 4: Action Clinique des récepteurs opioïdes.

| Récepteurs | Action |
|------------|---|
| $\mu 1$ | Analgésie supraspinale ; dépression respiratoire ; Bradycardie ; myosis ; hypothermie |
| $\mu 2$ | Analgésie spinale ; dépression respiratoire ; bradycardie ; iléus, euphorie |
| δ | Analgésie spinale ; tachycardie ; iléus ; régulation des récepteurs μ |
| κ | Analgésie spinale ; dépression respiratoire ; myosis ; sédation ; inhibition sécrétion ADH |

5. Mécanismes d'action des récepteurs opioïdes :

Schématiquement, on peut proposer un mode d'action à deux étages différents.

5.1. A l'étage spinal :

5.1.1. Transmission du message et neurotransmetteurs :

Le message douloureux recueilli par les nocicepteurs périphériques est véhiculé jusqu'à la corne dorsale par les fibres A δ et C, constituant le neurone de premier ordre. Au niveau de la corne dorsale, il existe un système complexe de neurones captant et transmettant le signal par l'intermédiaire de synapses.

Le neurone de deuxième ordre peut être spécifique de la nociception ou bien un neurone à large gamme réceptive (WDR : Wide-Dynamic Range neuron) encore neurone convergent. Les neurones à convergence recevant en plus de l'information non spécifiquement douloureuse. Puis le message douloureux est transmis vers le système nerveux central par des voies ascendantes constituées de ces neurones de deuxième ordre (figure 15).

Les récepteurs sont divisés en deux grandes catégories.

- Les récepteurs ionotropiques, liés à un canal ionique
- Les récepteurs métabotropiques, couplés à une protéine G et à l'adényl-cyclase.

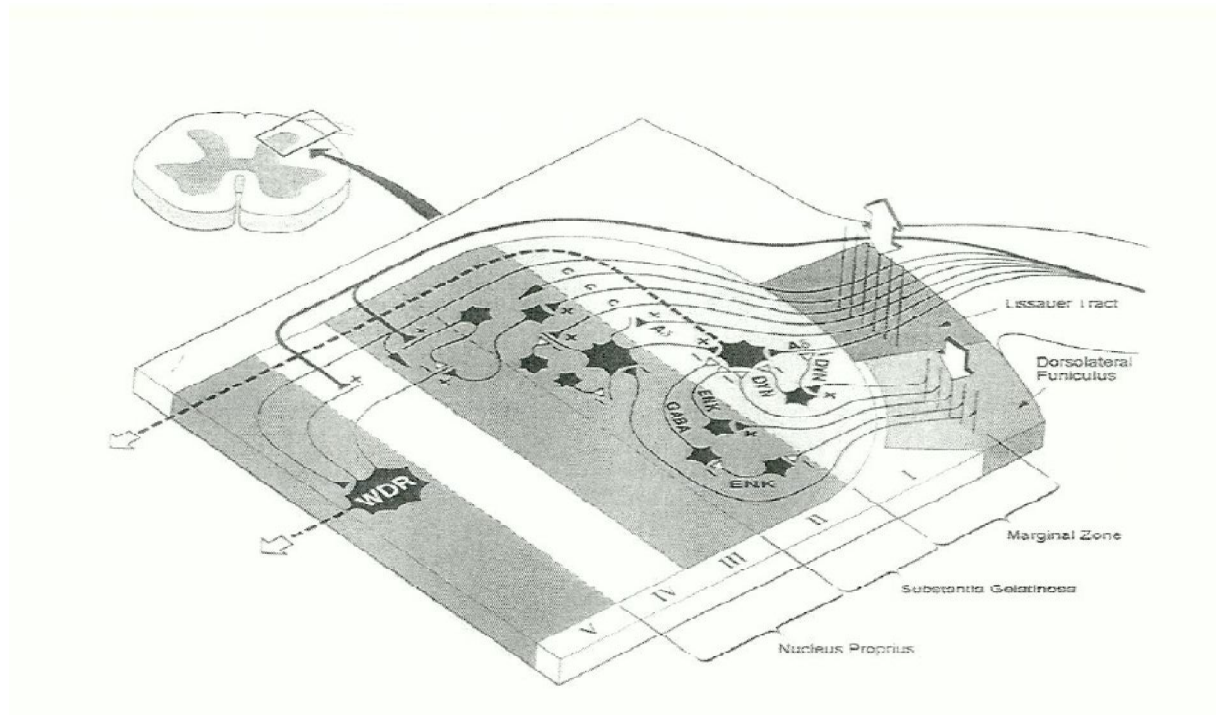


Figure 15: Représentation schématique de la corne dorsale de la moelle. Connexions du neurone de premier ordre avec les interneurones et les neurones convergents (WDR). Les neurotransmetteurs des interneurones comprennent le GABA, les enképhalines, la dynorphine.

Lors d'une stimulation douloureuse, les neurotransmetteurs sont relargués dans la synapse et provoquent la transmission du message via les voies ascendantes spinothalamiques, spinoréticulaires et spinomésencéphaliques. Les acides aminés excitateurs tels que le glutamate, la substance P, des neuropeptides (vasoactive intestinal peptide (VIP)), la cholécystokinine, la neurokinine A, la calcitonin gene-related peptide (CGRP), sont exprimés et synthétisés dans les terminaisons des neurones de premier ordre.

La substance P (NK1), identifiée par Von Euler en 1931 semble être le principal neurotransmetteur de la douleur. Elle appartient à la famille des neurokinines. Sa libération dans la synapse est inhibée par l'injection intrathécale de morphine.

En périphérie, la substance P est un puissant vasodilatateur et possède une action diurétique.

Le glutamate permet également une activation du neurone de deuxième ordre médiée par les récepteurs ionotropiques de type AMPA (amino-hydroxy-méthyl- propionic acid) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Le récepteur NMDA est de base obstrué par un ion magnésium. Un stimulus nociceptif intense et répété déplace l'ion magnésium et laisse le canal ouvert à une entrée massive de calcium. L'antagonisme de ce récepteur enrayer les mécanismes de sensibilisation centrale et de tolérance aux morphiniques qui ne seront pas décrits ici.

5.1.2. Mécanisme neuronal :

Au niveau neuronal, les récepteurs morphiniques sont couplés à une protéine G (second messenger). L'activation des récepteurs opioïdes par fixation du morphinique entraîne une transformation structurale de la protéine G. Celle-ci module l'activité enzymatique de l'adényl-cyclase en diminuant le taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et permet l'ouverture des canaux K^+ .

Les récepteurs κ fonctionnent selon le même principe mais en bloquant les courants calciques. L'hyperpolarisation induite par l'ouverture des canaux potassiques va diminuer l'excitabilité neuronale. Au niveau de la terminaison, le potentiel d'action généré est de durée

plus courte et moins fréquent. Une inhibition contemporaine des canaux calciques est responsable du blocage de transmission du message douloureux (figure16). Ceci explique en partie, la capacité qu'ont les inhibiteurs calciques de potentialiser l'analgésie induite par les morphiniques.

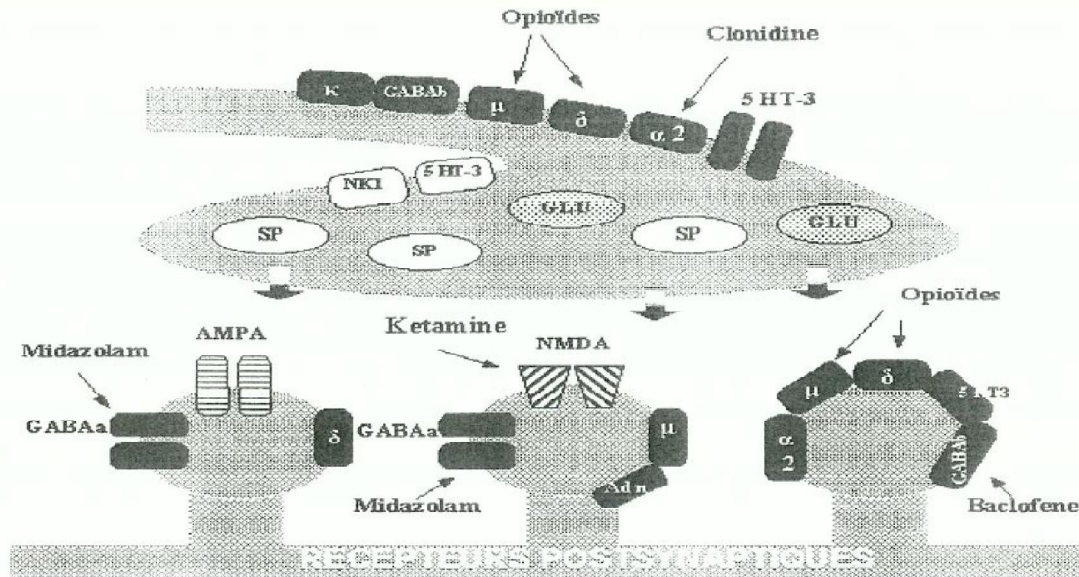


Figure 16: Récepteurs présynaptiques et postsynaptiques de la corne dorsale.⁴⁴

5.1.3. Interactions avec d'autres systèmes :

De nombreux récepteurs non morphiniques sont présents au niveau de la synapse du neurone afférent et sont également impliqués dans la nociception. Certains d'entre eux trouvent déjà une application clinique : la stimulation des récepteurs α_2 adrénergiques inhibe la transmission douloureuse de la même manière que la morphine. Les agonistes α_2 comme la clonidine sont capables de potentialiser l'analgésie morphinique aussi bien à l'étage spinal que supraspinal.

En anesthésie, les effets de la clonidine sont mis à profit pour procurer sédation, stabilité hémodynamique, et réduction de la posologie des agents administrés.

La morphine induit également une libération d'adénosine qui pourrait avoir une action analgésique au niveau spinal. L'administration de calcium en intrathécal, à travers une libération d'adénosine, pourrait potentialiser l'effet de la morphine.

5.2. Au niveau supraspinal :

5.2.1. Contrôle médullaire d'origine supraspinal :

L'activation de systèmes inhibiteurs descendants dans la moelle et la substance grise périaqueducule (SGPA) est un autre mécanisme évoqué dans le blocage du message nociceptif. La stimulation de la SGPA entraîne une analgésie. Les neurones de la SGPA se projettent sur le noyau raphé magnus du bulbe qui se projette lui-même vers la moelle dorsale par l'intermédiaire du funiculus dorsolatéral.

Une partie des effets antalgiques pourrait provenir de l'activation des neurones enképhalinergiques médullaires. La morphine va bloquer la transmission en inhibant le relargage spontané de GABA au niveau des interneurons de la corne dorsale. Cette inhibition est elle-même sous la dépendance de l'activation de la phospholipase A2 et du métabolisme de l'acide arachidonique ce qui explique en partie la synergie entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les morphiniques.

L'autre voie d'activation de ces systèmes inhibiteurs descendants peut être expliquée par l'efficacité clinique du tramadol. Le tramadol est un puissant agoniste μ et qui possède un effet monoaminergique central. Cette molécule inhibe le recaptage de la noradrénaline et facilite le relargage de la sérotonine ; deux neurotransmetteurs des voies descendantes.

5.2.2. Contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception

L'action supraspinale des morphiniques serait liée à une activation ou à un renforcement des contrôles inhibiteurs descendants, issus de la SGPA. Ces contrôles bloquent la transmission du message douloureux.

Les informations nociceptives sont véhiculées en partie par les neurones convergents. Ceux-ci reçoivent une grande quantité d'informations nociceptives et somesthésiques.

L'activité de ces neurones est fortement inhibée par une stimulation nociceptive. Le mécanisme est nommé Contrôle Inhibiteur Diffus induit par la Nociception (CIDN).

Après stimulation nociceptive, le CIDN pourrait filtrer les informations reçues, en faisant émerger le signal douloureux du reste des informations.

La morphine bloque le CIDN en restaurant le « bruit de fond » somesthésique, noyant ainsi l'information douloureuse. Les centres supérieurs ne détectent plus la nature nociceptive du message (figure17).

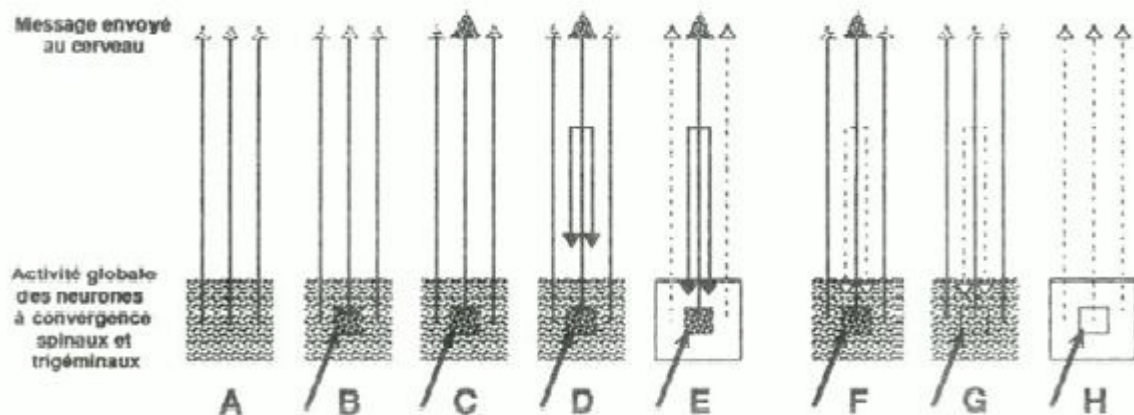


Figure 17: Interprétation hypothétique de l'activité des neurones de la corne dorsale.

En l'absence de stimulation nociceptive, les neurones à convergence envoient au cerveau les informations somesthésiques de base (A). Lors du stimulus, les neurones à convergence et les neurones nociceptifs (B) émettent un message vers les centres supraspinaux (C). Activation des CIDN (D) qui vont inhiber l'activité somesthésique de base. Le contraste entre bruit de fond et message nociceptif est augmenté (E). La morphine à faible dose bloque les CIDN et restaure le bruit de fond (F). Le contraste entre stimulation nociceptive et non nociceptive est ainsi diminué. Par voie intrathécale, la morphine agit directement sur les neurones de la corne dorsale et réduit davantage le contraste (G).²⁰

III. Pharmacologie des morphiniques en intrathécal :

1. Le liquide céphalorachidien (LCR) :

Le LCR est contenu dans les deux ventricules cérébraux, dans les espaces sous-arachnoïdiens et spinaux. Son volume est compris entre 120 ml et 150 ml et son renouvellement s'effectue trois fois par nycthémère. Les deux tiers de la sécrétion s'effectuent au niveau des plexus choroïdes, le reste étant produit au niveau de l'épendyme ventriculaire et les capillaires de l'espace sous-arachnoïdien.

Le LCR migre des cavités ventriculaires vers les citernes de la fosse postérieure par les trous de Magendie et Luschka situés au niveau du toit du 4^{ème} ventricule, puis gagne les espaces sous-arachnoïdiens entourant le cerveau et la moelle pour se collecter à la convexité des hémisphères cérébraux.

Le transit, à partir de la région lombaire vers les hémisphères se fait entre 3 et 6 heures.

La résorption du LCR a lieu essentiellement à la partie supérieure de la convexité des hémisphères, au niveau des granulations de Pacchioni. Les autres sites de résorption sont les cavités ventriculaires, la grande citerne, les gaines des nerfs rachidiens et les lymphatiques péri-duraux. Enfin, il gagne la circulation générale par les sinus veineux. Cette résorption est complète en 24 heures.

La migration des morphiniques dans le LCR n'est influencée ni par les changements de position, ni par la baricité des solutions injectées. Cette migration est responsable des effets secondaires d'origine centrale et d'une partie des effets analgésiques.

2. Pharmacocinétique des morphiniques dans le LCR :

La captation, la diffusion et l'élimination sont fonction des caractéristiques physico-chimiques des morphiniques. Celles-ci permettent de comprendre, voire de prédire le délai et la durée d'action des opiacés par voie intrathécale.

Les morphiniques se distribuent du LCR vers les structures médullaires et supraspinales selon un gradient de concentration plutôt que par un transfert à partir des artères spinales.

2.1. Poids moléculaire (PM) :

Une substance de PM élevé aura davantage de difficultés à franchir la dure-mère et restera dans le LCR.

2.2. Liposolubilité :

C'est un facteur déterminant car elle est responsable de la latence d'action, l'étendue et la durée des effets. La diffusion passive d'une substance est liée à son degré de liposolubilité. Plus un agent est liposoluble, plus facilement il pénètre dans la moelle à partir du LCR. La morphine, peu liposoluble, sera donc présente dans le LCR à des concentrations très supérieures à celles de la moelle. En revanche, pour les dérivés liposolubles, la concentration médullaire peut être importante et le rapport concentration dans le LCR sur concentration médullaire s'inverse. Ils se fixent donc plus facilement et du fait de leur dissociation rapide des récepteurs, ils sont éliminés avec une vitesse plus grande, de la moelle et du LCR.

Initialement, 5% de la morphine présente dans le LCR se fixe dans la moelle, alors que les 95% restants sont susceptibles de migrer dans les centres supérieurs. Ceci explique le mécanisme des dépressions respiratoires tardives, dues à la morphine intrathécale.²¹ Les morphiniques liposolubles n'ont pas le temps de migrer, étant réabsorbés auparavant par la circulation. Ceci rend compte d'une durée d'analgésie plus courte.

2.3. Liaison protéique :

Seule la fraction libre des opiacés est biologiquement active. Le LCR étant pauvre en protéines, donc rapidement saturable, la concentration céphalo-rachidienne en morphinique va dépendre de la fraction libre des molécules injectées (tableau 5).

De plus, la densité en protéines varie en fonction d'un gradient céphalo-caudal croissant. Un morphinique administré à un étage haut situé, sera moins lié et aura une puissance d'action plus importante.²¹

Tableau5 : Caractéristiques physicochimiques des différents morphiniques

| | Unités | Morphine | Alfentanil | Fentanyl | Sufentanil |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Poids moléculaire | Dalton | 285 | 416 | 336 | 387 |
| Liposolubilité | Log P | 0 | 2,11 | 2,98 | 3,24 |
| Fraction non ionisée | % | 24 | 89 | 9 | 20 |
| Liaison protéique | % | 35 | 88 | 79 | 91 |
| Clairance | ml/Kg/min | 14,7 | 6,4 | 13 | 12,7 |
| Pénétration médullaire | Par rapport à la morphine | 1 | 10 | 155 | 133 |

3. Clairance et métabolisme

Il n'existe pas de métabolisme significatif des opiacés dans la moelle ni dans le LCR. Etant réabsorbés au travers des villosités arachnoïdes, ils diffusent vers la circulation générale, via les veines épidurales. Leur demi-vie dépend de leur réabsorption systémique qui est proportionnelle à la liposolubilité de la molécule.

Après injection intrathécale, les morphiniques sont retrouvés à des concentrations très élevées dans le LCR et ce de manière dose dépendante,²² la résorption vasculaire initiale étant quasiment inexistante. La concentration en morphine décroît lentement dans le LCR, 2 à 5 heures après l'injection.²³

La concentration des molécules liposolubles, augmente rapidement dans le LCR et dans le plasma, mais de manière transitoire, pouvant expliquer la possibilité de dépression respiratoire précoce.

Le passage plasmatique des morphiniques injectés en intrathécal n'explique pas l'effet analgésique obtenu²⁴. En effet, le pic des concentrations plasmatiques obtenu une heure après injection intrathécale de 0,25 mg morphine est de 4,2 ng/ml,²² soit 10 fois moins que la concentration nécessaire à l'obtention d'une analgésie par voie intraveineuse.

La cinétique du passage des dérivés morphiniques dans la circulation générale est variable selon les individus. Cette variabilité explique les différences observées quant à la durée de l'analgésie obtenue par cette voie (tableau 6). La clairance de la morphine à partir du LCR est faible.²¹ Pour Norberg,²² après l'injection intrathécale de 0,5 mg de morphine, la durée de l'analgésie varie entre 1 heure et 40 heures.

Tableau 6: Délais et durées d'action des morphiniques administrés par voie intrathécale en injection unique.

| Morphinique | Dose unitaire (mg) | Pic d'action (min) | Durée d'action (h) |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Morphine | 0,1 – 0,5 | 45 - 180 | 8 – 24 |
| Sufentanil | 0,003 - 0,015 | 20 - 30 | 4 – 6 |
| Fentanyl | 0,005 – 0,025 | 5 - 30 | 3 - 6 |

IV. Effets indésirables des morphiniques par voie intrathécale :

Les effets indésirables des morphiniques par voie intrathécale ne diffèrent pas de ceux rencontrés lors d'une administration par voie systémique. Les quatre effets secondaires classiques que sont le prurit, les nausées et vomissements, la rétention urinaire et la dépression respiratoire, ne sont pas les seuls rapportés dans la littérature.

1. Le prurit :

Le prurit morphino-induit est une des complications les plus désagréables des morphiniques périmédullaires. Il peut être généralisé, mais le plus souvent il est localisé au niveau de la face, du cou et de la partie supérieure du thorax. Il survient quelques heures après l'injection du morphinique.²⁵

L'incidence du prurit dans la littérature est variable de 0 à 100% selon les auteurs²⁶⁻³² et semble plus fréquent avec la morphine qu'avec les morphiniques de synthèse.^{28,31}

Dans notre étude, l'incidence du prurit a été beaucoup plus faible, de l'ordre de 6%. Ceci peut s'expliquer par la faible posologie de morphine utilisée qui était de 0,25 mg par rapport à celle utilisée dans l'étude de Gwartz (0.55-0.8 mg de morphine associée à 25 µg de fentanyl). Les données de la littérature concernant la relation entre la posologie de morphine injectée en intrathécale et l'incidence du prurit sont contradictoires.^{33,34}

Dans 1% des cas, le prurit peut être sévère. Il peut être rencontré avec tous les morphiniques et semble plus fréquent chez les parturientes, en raison de l'interaction avec les récepteurs opiacés.³⁵

Le mécanisme du prurit semble être indépendant d'une libération d'histamine par les mastocytes. En effet, les antihistaminiques sont en règle peu efficaces.³⁶ La migration de la morphine via le LCR et son interaction avec le noyau du trijumeau en est probablement la cause et explique la localisation préférentielle du prurit au niveau de la face.

Plusieurs traitements ont été proposés dans le prurit morphino-induit. La naloxone à dose faible sans diminuer la qualité de l'analgésie,³⁷ le propofol,³⁸ les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine,³⁹ et la nalbuphine.³³

2. Motricité intestinale :

L'iléus postopératoire est une complication habituelle de la chirurgie abdominale. Il est responsable d'un inconfort pour le patient et peut être source de complications. Sa prolongation est un des facteurs d'augmentation de la durée d'hospitalisation.⁴⁰

La régulation de la motricité intestinale est multifactorielle et l'iléus peut être influencé par des facteurs :

- Peropératoires :
 - L'agression chirurgicale
 - L'hyperactivité sympathique
 - L'hypothermie
 - Le déroulement de l'anesthésie
- Postopératoires :
 - La douleur postopératoire et sa prise en charge
 - Les désordres métaboliques et neuroendocriniens
 - Les complications chirurgicales et infectieuses

Une grande quantité de récepteurs opiacés de type μ_2 est présente le long du tube digestif, principalement au niveau de l'antre gastrique et du premier duodénum. La stimulation de ces récepteurs induit une relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage, une atonie gastrique, une fermeture du pylore et une hyperpression des voies biliaires. Parallèlement les contractions des muscles circulaires deviennent asynchrones et anarchiques, ralentissant ainsi le transit intestinal. De faibles doses de morphine intrathécale sont également responsables d'une inhibition du transit intestinal.^{26,27}

Un mécanisme périphérique est également invoqué dans la genèse de l'iléus induit par les morphiniques. Celui-ci fait intervenir la participation des récepteurs morphiniques du tube digestif et représente le mode d'action principal de l'iléus digestif après administration systémique de morphine.

La réduction des posologies de morphine administrées en postopératoire grâce à l'association à d'autres antalgiques dépourvus d'effets sur le transit intestinal comme les anti-

inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pourrait permettre une reprise plus précoce du transit par rapport à l'administration de morphine seule pendant la période postopératoire.⁴¹ Dans ce cadre, les techniques d'analgésie périmédullaire sont à privilégier.⁶ Si aucune étude n'a évalué la rachianalgésie morphinique dans ce contexte, il est prouvé que l'analgésie péridurale aux anesthésiques locaux facilite la réalimentation précoce et diminue la durée de l'iléus postopératoire.⁴⁰ Dans le cadre d'une prise en charge globale où l'analgésie postopératoire tient une place prépondérante, il est possible de réduire les durées d'hospitalisation en diminuant la durée de l'iléus postopératoire.⁶

Dans notre travail, 31 patients (62%) ont repris leur transit dans les premières 48 heures. Ce résultat, ne tenant pas compte du type de chirurgie ni du sexe ou de l'âge du patient, peut représenter un biais dans l'interprétation des résultats.

3. Nausées et vomissements :

L'incidence des NVPO est proche de celle retrouvée avec la morphine systémique, de l'ordre de 30%.^{26,27} L'étude séparée de l'incidence des nausées et des vomissements, montre une fréquence nettement plus élevée des nausées 20% par rapport aux vomissements 5%.⁴²

Leur incidence est dose dépendante.⁴³ Ils sont plus fréquents chez la femme et surtout liés à l'utilisation de morphine, comparativement aux autres morphiniques.^{25,35}

Leur mécanisme d'apparition est multiple :

- action centrale indirecte sur les récepteurs du centre du vomissement (area postrema, trigger zone),
- sensibilisation des noyaux vestibulaires,
- ralentissement de la vidange gastrique.

Cependant, sur un collectif élevé de patients (n = 400) en chirurgie orthopédique, il a été montré l'absence de corrélation entre l'adjonction d'une dose de 0,2mg de morphine à la bupivacaïne lors d'une rachianesthésie et l'incidence des NVPO.⁴⁴

Dans notre étude, 24% des patients ont présenté des NVPO ; résultat comparable aux données de la littérature. Aucun cas de vomissements incoercibles n'a été relevé. Ces derniers sont en effet rares. Leur incidence est estimée approximativement entre 0,002% et 2%.⁴⁵

4. Rétention urinaire :

L'incidence est difficile à évaluer en raison d'un sondage vésical quasi-systématique chez les patients subissant une chirurgie abdominale majeure. Elle varie selon les auteurs, entre 22 et 45%.³⁵

La rétention urinaire est multifactorielle et dépend notamment du type de chirurgie. Elle survient principalement après chirurgie ano-rectale et pelvienne.⁴⁶ Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme, plus fréquente également avec la morphine par rapport aux autres morphiniques.²⁵ Elle n'est pas dépendante de la dose administrée.^{27,47}

La rétention urinaire est rencontrée plutôt après administration périmédullaire que par voie intraveineuse, et principalement avec la voie intrathécale : 38% versus 13% par voie péridurale.¹⁶ Elle est d'installation rapide, elle apparaît vers la 15^{ème} minute et peut se prolonger une dizaine d'heures.⁴⁷

La rétention urinaire est due à l'action des opiacés sur les récepteurs spécifiques médullaires sacrés, intervenant dans l'innervation parasympathique vésicale.^{27,48} L'activation de ces récepteurs engendre une augmentation du tonus des fibres musculaires circulaires du sphincter vésical et une diminution de la tonicité des fibres longitudinales. De plus, l'action du muscle détrusor nécessaire à l'ouverture du sphincter est inhibée.⁴⁶ Il en résulte une augmentation de la capacité vésicale. En l'absence de sondage urinaire, les fibres musculaires du détrusor vont être étirées par surdistension vésicale. Ces lésions pouvant aboutir à l'atonie vésicale.^{46,35}

La naloxone est efficace pour prévenir et pour lever la rétention urinaire mais les posologies élevées parfois nécessaires pour lever la rétention peuvent aussi réduire la qualité de l'analgésie.⁴⁷

Dans notre travail, compte tenu du type de chirurgie, tous les patients étaient porteurs d'une sonde urinaire. L'incidence de la rétention urinaire après la rachianalgésie morphinique n'a pas été étudiée.

5. Effets cardiovasculaires :

Après injection périmédullaire de morphiniques, il n'a pas été noté de variations de pression artérielle ni de fréquence cardiaque, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. La réponse vasoconstrictrice est conservée.⁴³ Le stress induit par l'agression chirurgicale entraîne la sécrétion d'hormones hypothalamo-hypophysaires et active le système nerveux sympathique. En réponse, la surrénale sécrète du cortisol et des catécholamines qui vont être responsables d'une tachycardie et d'une hypertension. Cette réaction au stress peut persister plusieurs jours. L'intérêt de la morphine est en fait de s'opposer à l'hyperactivité sympathique secondaire à la douleur, en limitant l'augmentation de fréquence cardiaque, de pression artérielle, de consommation en oxygène et des résistances vasculaires systémiques.^{43,49} La morphine intrathécale permet une diminution partielle de la réaction de stress liée à la chirurgie.^{50,51}

Nous avons constaté dans notre étude une stabilité hémodynamique postopératoire avec absence notamment d'épisodes hypertensifs et d'élévations de la fréquence cardiaque. Ces effets persistant même après la levée de l'effet analgésique de la morphine intrathécale. Chez les patients à risque de complications cardio-vasculaires, la stabilité hémodynamique observée pourrait théoriquement être un facteur de réduction de la morbidité cardio-vasculaire postopératoire. Cependant, les études cliniques, contrairement à celles consacrées aux anesthésiques locaux, n'ont pas prouvé clairement un bénéfice de la rachianalgésie morphinique sur la morbidité cardio-vasculaire périopératoire, en raison de la faible taille des échantillons et de l'absence d'études contrôlées.⁵²

6. Neurotoxicité et complications de la ponction médullaire:

Aussi bien chez l'homme que dans les modèles animaux, l'examen histologique de la moelle épinière après des injections répétées de morphine intrathécale ou après une dose élevée, ne révèle pas d'anomalie.^{43,26,53} Il a été rapporté des cas de paralysies après injection intrathécale ou péri-durale de drogues contenant des conservateurs.⁵³ La morphine est l'opiacé le plus couramment utilisé par voie intrathécale sous forme de morphine sans conservateur.¹⁶

Dans notre travail, Nous n'avons noté aucun cas de complication infectieuse neuroméningée, d'hématome péri-médullaire ou de lésion nerveuse. Nous n'avons pas constaté non plus la survenue de céphalées nécessitant le recours à la réalisation de blood-patch.

7. Dépression respiratoire :

La dépression respiratoire est la complication la plus redoutée après l'administration intrathécale de morphiniques.⁵⁴ Quelques mois après l'introduction de la morphine intrathécale en clinique humaine est décrit le premier cas de dépression respiratoire.¹⁹ Elle est d'installation progressive et toujours précédée d'une sédation importante, secondaire à l'hypercapnie.^{47,35}

L'incidence réelle est difficile à estimer. Plus fréquente par voie intrathécale, celle-ci se situe pour Rawal entre 0,1% et 0,3% pour des doses comprises entre 0,2 et 0,8 mg.²⁵ Le risque de dépression respiratoire est de 3% dans l'étude de Gwirtz³² et de 0,7% dans celle d'Abouleish.⁵⁵ Cette incidence est à comparer à celle consécutive à l'administration de morphine systémique 0,9%.³⁵ En fait, 1% des patients bénéficiant d'une PCA morphine nécessite une antagonisation par la naloxone pour une dépression respiratoire.³⁵

Son incidence est variable en fonction de la nature du morphinique et de sa posologie (entre 0,07% et 0,5%).⁵⁶ Elle survient dans quelques minutes à 2 heures après l'administration de morphiniques liposolubles et dans les 6 à 12 heures après administration de morphine. Elle est dose-dépendante, que ce soit dans un modèle animal,⁵⁷ chez le volontaire sain³⁴ ou en période postopératoire. Ce risque dépend également de l'âge du patient, de l'existence d'une pathologie associée (bronchopneumopathie chronique obstructive, obésité, syndrome d'apnées du sommeil). Il est majoré par la prise d'un médicament ayant une action dépressive centrale (sédatif, somnifère).

Les morphiniques, quel que soit leur mode d'administration, diminuent la réponse ventilatoire des centres respiratoires à l'hypoxie et l'hypercapnie et inhibent les motoneurons impliqués dans la respiration, réduisant ainsi le volume courant.⁵⁸ Les études de réponse ventilatoire au CO₂ réalisées chez le sujet volontaire ayant reçu une injection intrathécale de morphine, montrent une dépression dose-dépendante pour des posologies variant de 0,2 à

0,6mg. La PaCO₂ est maximale à la 7^{ème} heure³⁴ et la pente de la courbe de réponse ventilatoire au CO₂ est diminuée entre la 2^{ème} et la 12^{ème} heure (figures 18 et 19).⁵⁹

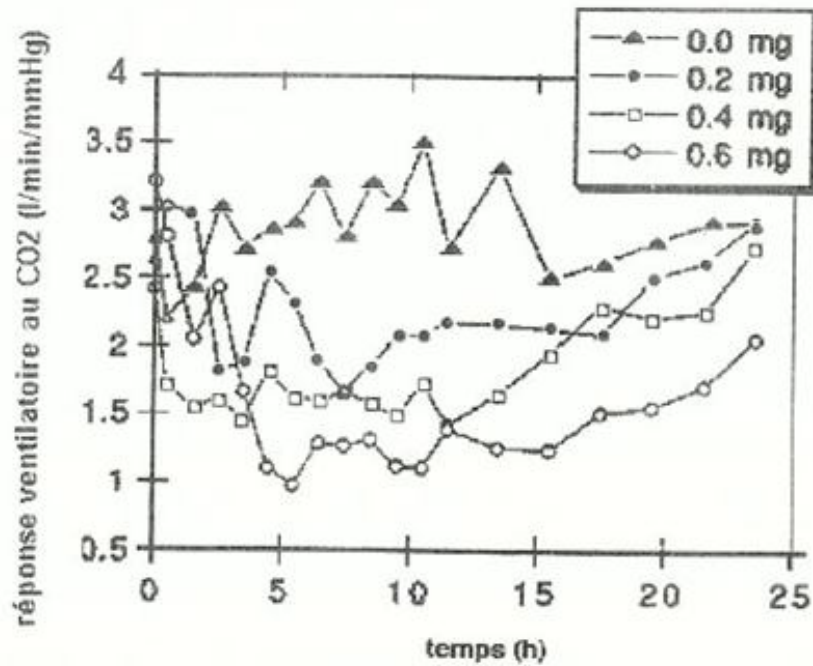


Figure 18: Réponse ventilatoire à l'hypercapnie au cours du temps en fonction de la dose de morphine intrathécale.

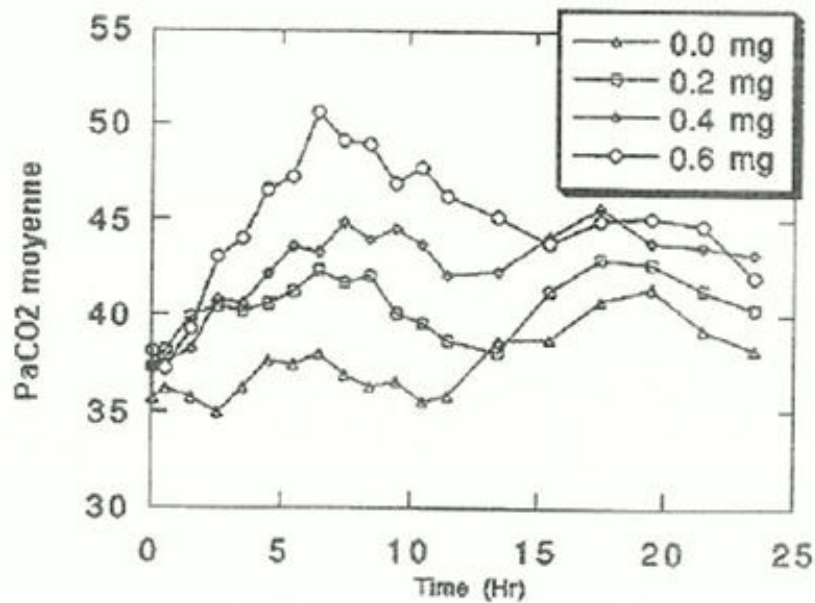


Figure 19: Evolution de la PaCO₂ au cours du temps en fonction de la dose de morphine intrathécale.

Le risque de dépression tardive est plus marqué avec la morphine. Liée à la migration céphalique de la morphine, elle survient après la 6^{ème} heure, le risque persiste jusqu'à la 12^{ème} heure en moyenne.⁴⁷ Aucune dépression respiratoire secondaire à l'injection intrathécale de morphine n'a été décrite après la 24^{ème} heure.²⁶

Bailey⁵⁹ a montré que la dose de 0,3 mg de morphine par voie intrathécale était responsable d'une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie, semblable à celle observée avec la morphine par voie intraveineuse, mais de durée prolongée (figure 20).

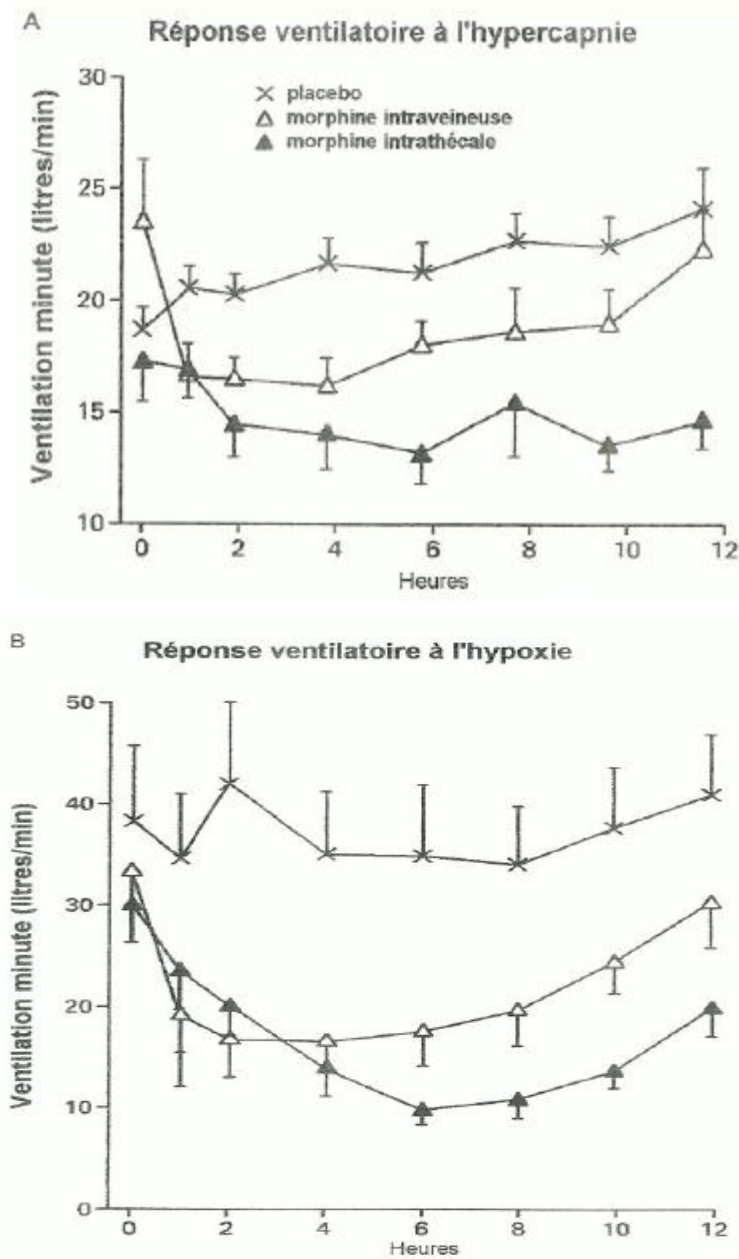


Figure 20: Effets de l'analgésie morphinique sur la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (A) et à l'hypoxie (B) au cours du temps.

En chirurgie orthopédique, Cole⁶⁰ a montré que 0,3mg de morphine intrathécale associée à une analgésie contrôlée par le patient (PCA) à la morphine intraveineuse était

responsable d'une réduction faible mais significative de la SpO₂ moyenne mesurée en continu par rapport à un groupe PCA morphine seule (97% vs 99%). Néanmoins, aucun cas d'hypoxie sévère n'a été retrouvé dans les deux groupes étudiés.

Au total, la morphine intrathécale peut être responsable d'une hypoxie modérée. Les résultats de notre étude rejoignent ce qui est décrit auparavant. Cependant, il est important de rappeler que la dysfonction diaphragmatique secondaire à la laparotomie est responsable d'une amputation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), ce qui entraîne des atelectasies, elles-mêmes à l'origine d'épisodes d'hypoxie postopératoire. Pour les 5 patients ayant présenté une désaturation postopératoire, il est vraisemblable que ce mécanisme en soit en partie responsable.

Il est décrit un certain nombre de facteurs pouvant majorer le risque respiratoire: ^{26,35}

- sujets âgés,
- voie intrathécale comparée à la voie périurale,
- morphine comparée aux dérivés liposolubles,
- pathologie respiratoire préexistante,
- injection de doses élevées,
- médication sédatrice associée.

En cas de dépression respiratoire, la dose de 0,4 mg de naloxone est habituellement efficace. Des doses supérieures à 10 µg/kg exposent au risque de voir diminuer la qualité et la durée de l'analgésie.

La surveillance des patients ayant reçu un morphinique en intrathécal doit être principalement clinique et instrumentale. Bien que l'oxymétrie de pouls puisse être prise en défaut, elle reste une mesure fiable dans la détection des dépressions respiratoires, supérieure à la simple surveillance clinique et aux mesures spirométriques.^{60,61} Cette surveillance doit être systématique pendant les 24 premières heures postopératoires pour des doses de morphine intrathécale supérieures à 0,3 mg.⁴⁷

8. Autres effets secondaires:

8.1. Réactivation herpétique :

En obstétrique, un lien a été trouvé entre l'usage de morphiniques aussi bien en intrathécal que par voie péridurale et la réactivation d'herpès labial. Typiquement, cette réactivation survient deux à cinq jours après une péridurale morphinique. L'éruption a lieu dans le territoire innervé par le nerf trijumeau. Toutefois, chez les parturientes ayant fait une primo-infection, 84% font une récurrence en péri-partum, qu'elles aient ou non reçu des morphiniques par voie périmédullaire.³⁵

8.2. Manifestations oculaires :

Quelques cas cliniques rapportent des épisodes de nystagmus après administration de morphine intrathécale. L'apparition d'un myosis doit faire craindre une dépression respiratoire imminente.

8.3. Thermorégulation:

La migration céphalique des morphiniques explique l'interaction avec les récepteurs opiacés hypothalamiques. Chez l'animal, la morphine intrathécale entraîne une augmentation de la température corporelle, tandis que chez l'homme, l'injection intrathécale de sufentanil est responsable d'une hypothermie.^{19,26,62}

8.4. Anaphylaxie :

Phénomène rare, une anaphylaxie est rapportée dans un cas clinique après injection péridurale de fentanyl. Une exposition préalable avait été documentée et les tests cutanés positifs.²⁶

8.5. Hypertonie musculaire :

La rigidité et l'hypertonie musculaire sont bien connues après injection de morphiniques par voie intraveineuse. Les mêmes phénomènes peuvent être rencontrés après injection intrathécale ou péridurale. Il peut même exister une hyper-réflexivité

ostéotendineuse. La survenue d'une crise tonico-clonique généralisée n'a jamais été rapportée chez l'homme.²⁶

8.6. Sédation :

La somnolence est un effet secondaire fréquent des morphiniques. Elle est retrouvée plus volontiers après utilisation de sufentanil. Le niveau de sédation est fonction de la posologie administrée. Cette sédation peut aller jusqu'au coma, elle représente un marqueur de survenue de dépression respiratoire.

Des manifestations dysphoriques ont été décrites : hallucinations, euphorie, anxiété, qui ne sont pas propres à l'administration périmédullaire des morphiniques.

8.7. Rétention hydrique :

Les morphiniques sont souvent associés à une baisse du débit urinaire. Une oligurie et une rétention hydrique se manifestant par des œdèmes périphériques ont été décrites après administration intrathécale de morphine.²⁶ Une élévation de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) a été impliquée dans ce phénomène.

Philbin a montré qu'en l'absence de stimulation chirurgicale, la morphine n'avait pas d'action sur la sécrétion d'ADH.⁶³ La stimulation chirurgicale elle-même engendre une élévation marquée de cette sécrétion.⁶³ La réaction de l'organisme à la chirurgie induit une libération de catécholamines endogènes, stimule l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien et augmente l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les influx afférents stimulent la sécrétion de corticotropin-releasing factor qui, en retour, entraîne une sécrétion par l'hypophyse de pro-opiomélanocortine (elle-même hydrolysée en ACTH et en β endorphine), de prolactine, de vasopressine et de l'hormone de croissance. Les morphiniques peuvent freiner cette élévation en diminuant la réponse hyperadrénergique au stress induit par la chirurgie (tableau 3), mais cet effet disparaît en postopératoire.

Une diminution de la filtration glomérulaire avec une baisse du débit urinaire après l'administration d'un agoniste morphinique μ peut être également consécutive à la diminution du débit cardiaque et sanguin rénal. Mais si les conditions hémodynamiques restent inchangées, la morphine ne diminue pas la filtration glomérulaire, l'osmolarité ou le débit urinaire. Quant aux agonistes des récepteurs κ , ils peuvent induire au contraire une diminution de la sécrétion d'ADH et augmenter la diurèse.

Il existe également des récepteurs opioïdes au niveau de l'infundibulum hypothalamique où sont situés les corps cellulaires des neurones sécrétant l'ADH. La morphine injectée par voie périnéurale après migration céphalique serait capable de stimuler la sécrétion d'ADH, en dépit d'une analgésie efficace.⁶⁴

V. Avantages de la morphine intrathécale :

L'efficacité, la durée d'analgésie procurée et les effets secondaires induits par l'administration des morphiniques par voie péri-durale sont bien documentés. Peu d'informations similaires sont disponibles pour la voie intrathécale.

Même si l'analgésie procurée est limitée dans le temps, cette technique possède de nombreux avantages :

- Technique de réalisation simple, les échecs sont rares, inférieurs à 10%.⁶⁵
- Voie directe, les morphiniques injectés se retrouvent directement à proximité des sites d'action. La concentration dans le LCR est d'emblée optimale, la pharmacocinétique n'est pas dépendante de la pénétration dans la dure-mère ni de l'accumulation dans les graisses péri-durales.
- Les doses employées sont 10 à 20 fois inférieures à celles utilisées par voie péri-durale.
- Procure une analgésie plus efficace et plus longue que par voie péri-durale.
- Permet de prolonger le délai d'administration d'antalgiques postopératoires.
- Permet une épargne de la consommation de morphine postopératoire.⁶⁶
- Diminue de coût de l'analgésie postopératoire.⁶⁷
- Les patients sont moins sédatisés en postopératoire.²⁶
- Les morphiniques par voie spinale n'entraînent pas de bloc moteur, sensitif ni sympathique. Ce qui peut faciliter une surveillance neurologique postopératoire.⁶⁸ De plus une injection intraveineuse accidentelle ne provoque pas de collapsus cardiovasculaire et une antagonisation des effets secondaires est possible par la naloxone.
- Dispense de la mise en place d'un cathéter et minimise ainsi le risque infectieux postopératoire.
- La morphine intrathécale permet de diminuer partiellement la réaction de stress postopératoire avec une diminution de la cortisolémie^{50,69} mais dans une proportion moindre que la péri-durale aux anesthésiques locaux.

Grâce à cette technique on pourrait s'attendre à une diminution des complications et de la morbidité postopératoires.

VI. Analgésie morphinique intrathécale :

Dans la littérature, l'efficacité de la rachianalgésie morphinique a été évaluée dans plusieurs chirurgies : cardiaque, thoracique, digestive, gynéco-obstétricale... Schématiquement, il a été proposé des doses de 0,1 à 0,2 mg pour les interventions sous-ombilicales, 0,3 mg pour les interventions sus-ombilicales et 0,4 à 0,5 mg pour les interventions thoraciques. Dans notre étude, la dose de morphine injectée en intrathécale était de 0,25 mg, toutes chirurgies comprises. La majorité des patients ont bénéficié d'une chirurgie aortique ou digestive lourde impliquant des voies d'abord larges (laparotomie médiane xyphopubienne ou bi-sous-costale).

Afin d'évaluer les bénéfices et les effets indésirables de la rachianalgésie morphinique dans le contexte chirurgical, une méta-analyse récente⁷⁰ d'essais randomisés et contrôlés a été réalisée. Ont été retenues les études randomisées comparant des patients subissant une chirurgie sous anesthésie générale, recevant de la morphine intrathécale versus un groupe contrôle inactif. 27 études ont été retenues (1205 patients). Deux avantages significatifs en faveur de la morphine intrathécale ont été trouvés: une diminution de la douleur durant les 24 premières heures postopératoires et une diminution de la consommation systémique d'opiacés.

D'autres études attestent que la rachianalgésie permet de réduire le stress chirurgical et facilite les suites opératoires en améliorant l'analgésie. Elle réduirait de 73% les consommations de morphine avec une analgésie améliorée au repos pendant 11 heures et au mouvement pendant 8 heures Elle entraînerait également une réduction importante de la morbidité postopératoire (thromboembolique, respiratoire, ischémique) et de la mortalité postopératoire.⁷¹ Cette étude insiste par contre sur l'importance d'un relais analgésique (non morphinique à la demande ou contrôlé) qui reste nécessaire et doit être anticipé.⁷²

Chez des adultes subissant une chirurgie abdominale majeure ou cardio-thoracique sous anesthésie générale, une dose unique de morphine intrathécale diminuait l'intensité de la douleur postopératoire pendant 24 heures. Ce degré d'efficacité analgésique semble être plus important qu'avec l'utilisation peropératoire de faibles doses de kétamine⁷³ et similaire à celui des AINS en postopératoire et de la péridurale aux anesthésiques locaux^{74,75}

Dans une autre étude de Hasset,⁷⁶ à doses de morphine comprises entre 200 et 300µg, l'analgésie postopératoire était comparable. Par contre, à des doses inférieures (100µg), les scores de douleur postopératoire étaient beaucoup plus élevés et les besoins en morphine plus importants. Les différentes posologies ne s'accompagnaient pas de différence dans l'incidence des effets indésirables

L'analgésie procurée par la rachianalgésie morphinique est d'emblée efficace lors du réveil.⁷⁷ Il est démontré que la morphine intrathécale prolonge le délai de première demande d'antalgique morphinique et diminue la consommation de morphine parentérale postopératoire.^{35,66,67,78,79} Toutefois, certains auteurs reprochent cependant à la rachianalgésie de procurer une analgésie certes efficace mais de courte durée, imposant un relais par morphine intraveineuse dans ce type de chirurgie⁴⁷ et font réserver cette technique aux douleurs postopératoires intenses et inférieures à 24 heures.⁸⁰ Dans notre étude, l'analgésie est satisfaisante puisque 52% des patients n'ont pas nécessité d'administration supplémentaire de morphine durant les 24 premières heures et 44% durant les 48 premières heures postopératoires.

Le choix de l'analgésie multimodale comprenant du paracétamol et des AINS en plus de la rachianalgésie morphinique a l'avantage d'améliorer la qualité de l'analgésie postopératoire et de réduire la consommation postopératoire de morphine. En effet, les AINS permettent une épargne morphinique comprise entre 20 et 30%.⁶

Dans son étude randomisée contre placebo, Gwirtz a montré que l'association d'AINS à la morphine intrathécale potentialise l'analgésie postopératoire en chirurgie urologique majeure : le groupe AINS a reçu moins de morphine intraveineuse supplémentaire en postopératoire par rapport au groupe placebo, sans augmenter l'incidence des effets indésirables ni le saignement.⁸¹

Dans notre étude, les patients recevaient systématiquement du paracétamol, associé éventuellement au néfopam ou au kétoprofène. La consommation moyenne de morphine administrée dans le groupe ayant reçu la morphine en postopératoire était de 12,37 mg. Il est évident qu'en réduisant la consommation postopératoire de morphine, on diminue l'incidence de ses effets indésirables. Dans l'ensemble, la majorité des patients sont satisfaits ou très

satisfaits de la rachianalgésie. Le pourcentage de patients non satisfaits de la rachianalgésie a été de 28% à H0 par rapport à 8% à H24 ce qui pourrait s'expliquer par le fait que l'effet antalgique commence environ 30 à 60 minutes après l'injection de morphine, avec une efficacité maximale après 1 à 2 heures et que certains patients ont été admis en réanimation dans des délais moindres.

En résumé, la rachianalgésie morphinique reste une technique simple, nécessitant peu de moyens pour sa réalisation, avec peu d'effets secondaires graves, amenant à une consommation moindre de morphine par voie IV, et ne nécessitant pas une surveillance de longue durée.

Sur ces résultats ; la rachianalgésie est donc une technique analgésique adaptée dans notre pratique quotidienne, pouvant trouver sa place dans la stratégie analgésique si on sait adapter ses contraintes aux besoins. En effet, si son efficacité en terme d'analgésie est bien reconnue,⁸² il peut lui être opposé un long délai d'installation et une durée analgésique limitée.

Une dose de morphine de l'ordre de 0,25 mg administrée en pré-op permet une analgésie relativement prolongée (durée moyenne de 24 heures) couvrant notamment les 4 à 6 premières heures postopératoires difficilement contrôlables par la seule analgésie parentérale.

VII. Morphine par voie intrathécale et chirurgie

1. Chirurgie majeure avec douleur intense à sévère :

En cas de chirurgie majeure avec douleur prolongée (> 24 h) et intense, la morphine intrathécale a été testée. Ainsi, après thoracotomie, une dose de morphine de 0,5 mg permet, en association avec 50 µg de sufentanil, de réduire de 73 % les consommations de morphine avec une analgésie améliorée au repos pendant 11 heures et au mouvement pendant 8 heures.^{61,77,82} Une étude sur près de 600 patients suggère que l'analgésie morphinique intrathécale (morphine 0,2-0,8 mg) est utilisable facilement sans orienter les patients vers des soins intensifs en fonction de la technique d'analgésie avec une incidence de dépression respiratoire de 3 %.⁶¹

Il semble néanmoins que les bénéfices attendus de l'analgésie péridurale soient supérieurs dans ce contexte avec en particulier une analgésie au mouvement supérieure et un impact sur la morbidité digestive, respiratoire et thromboembolique bien démontré actuellement.^{40,47,61,82,83} De plus, il a été démontré récemment que l'utilisation peropératoire d'anesthésie spinale (péridurale ou rachianesthésie), associée ou non à une anesthésie générale, permettait une réduction importante de la morbidité postopératoire (thromboembolique, respiratoire, ischémique) et de la mortalité postopératoire.

Au total, malgré la simplicité de l'administration intrathécale de morphine, il faut reconnaître que la surveillance en soins intensifs est nécessaire avec ces doses et ce type de chirurgie. Si l'analgésie est meilleure qu'avec une PCA, les bénéfices sur la morbidité périopératoire sont bien inférieurs à ceux obtenus avec une association anesthésique local-morphinique par voie péridurale.

2. Chirurgie avec douleur modérée à intense :

En cas de douleur modérée à intense pendant 24 heures, le problème est avant tout celui de la sécurité permettant le retour dans un service de chirurgie.

Les études de Yamaguchi et al. ont permis, sur des chirurgies peu traumatisantes (cholécystectomie, hystérectomie), de montrer que seules des doses inférieures à 0,1 mg de morphine permettaient potentiellement l'absence d'effets respiratoires notables bien que le nombre de patients inclus ne permette pas d'éliminer ce risque.⁸³ On peut attendre de cette technique une réduction des besoins en morphine postopératoire. Un relais est néanmoins nécessaire et doit être anticipé. Il a été montré en effet que même pour des chirurgies peu douloureuses (cholécystectomie), seuls 58-71 % des patients ne nécessitaient aucun autre analgésique. L'approche la plus simple est de poursuivre une analgésie non morphinique systématique avec un traitement morphinique de secours à la demande ou autocontrôlé. La cholécystectomie cœlioscopique a aussi été testée comme indication de faible dose de morphine intrathécale (0,05-0,1 mg) avec une efficacité analgésique et peu d'effets secondaires.^{79,85} En chirurgie orthopédique, pour une prothèse totale de hanche, une étude suggère la faisabilité de dose de 0,025-0,2 mg de morphine chez 134 patients de plus de 60 ans en moyenne (35 patients par groupe).⁸⁵ La dose optimale semble être à nouveau de 0,1 mg de morphine intrathécale. L'incidence des effets secondaires est élevée avec 70 % de nausées-vomissements, 70 % de rétention urinaire et 40 % de prurit.^{79,86}

On peut légitimement argumenter que, dans ces situations, les techniques d'analgésie balancée et/ou l'utilisation de bloc périphérique ou d'administration intra-abdominale d'anesthésique local semblent simples à réaliser sans le risque respiratoire potentiel. Il ressort de ces diverses études que seule une dose égale à 0,1 mg de morphine intrathécale est potentiellement utilisable sans surveillance spécifique même si seules des séries importantes permettront de confirmer son innocuité chez des patients plus âgés que dans la population obstétricale.^{83,87,88}

3. Exemples de chirurgies :

3.1. Obstétrique :

Abboud³⁷ compare deux doses de morphine intrathécale, 0, 25 mg et 0,1 mg versus placebo lors de césariennes sous rachianalgésie. L'analgésie obtenue est longue, respectivement 18 et 27 heures. Il n'est pas constaté d'effet respiratoire. Ces résultats sont confirmés par Abouleish⁵⁵ pour des doses de 0,2 mg, avec une analgésie de 27 heures.

Palmer,³³ toujours lors de césariennes programmées, compare huit posologies variant de 0,025 mg à 0,5 mg versus placebo. Il retrouve une réduction de la consommation de morphine en PCA sur 24 heures par rapport au groupe contrôle même pour les posologies faibles. Il confirme également que des doses inférieures à 0,1 mg induisent moins de nausées vomissements et sont efficaces sur la douleur. Pour cet auteur, 0,07 mg semble être une dose adéquate dans cette indication, au-delà, l'incidence des effets secondaires augmente. Il est actuellement admis que chez ces patientes jeunes pour des posologies inférieures à 0,1 mg, une surveillance standard en unité d'hospitalisation est adaptée.

3.2. Chirurgie abdominale :

Lors de cholécystectomies coelioscopiques, Motamed évalue l'effet d'une injection intrathécale de morphine sur l'analgésie postopératoire (0,075 mg ou 0,1 mg en fonction de l'âge) par rapport à un groupe contrôle recevant une injection sous-cutanée de sérum physiologique. Dans cette étude, une PCA intraveineuse sert à évaluer précisément la consommation de morphine postopératoire par rapport au groupe contrôle. Une réduction significative des besoins morphiniques postopératoires est constatée dans le groupe morphine intrathécale. L'incidence des effets secondaires est identique dans les deux groupes notamment celle de rétention urinaire.⁷⁹

Yamagushi montre que pour la cholécystectomie par laparotomie, les doses inférieures à 0,1 mg permettent une diminution de l'incidence des effets respiratoires tout en assurant une analgésie satisfaisante.⁸⁷ Il n'existe pas d'étude concernant l'utilisation de morphine intrathécale en chirurgie abdominale lourde, où la durée de la douleur postopératoire semble être un facteur limitant.⁴⁷

3.3. Chirurgie orthopédique :

Slappendel⁸⁶ étudie 143 patients programmés pour une chirurgie prothétique de la hanche sous rachianesthésie à la bupivacaïne, en répartissant quatre groupes recevant de 0,025 mg à 0,2 mg de morphine intrathécale. L'analgésie obtenue est satisfaisante pour les différents groupes. La dose de 0,1 mg semble être mieux adaptée, mais avec une incidence d'effets secondaires très élevée dans la population étudiée. En effet, il note 70% de rétentions urinaires, 70% de nausées vomissements postopératoires, 40% de prurit et 15% de désaturations ($SpO_2 < 90\%$).

Dans une étude randomisée, Boezaart, évalue l'effet de trois doses de morphine intrathécale (0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg) en chirurgie rachidienne de l'adulte. Le meilleur rapport bénéfique / risque est retrouvé pour la dose de 0,3 mg.⁸⁹

3.4. Chirurgie thoracique :

Un travail récent compare rachianalgésie morphinique versus PCA morphine I.V pour l'analgésie postopératoire après thoracotomie. Il est montré que l'injection intrathécale de 0,5 mg de morphine associé à 50 µg de sufentanil, permet une diminution de 73% de la consommation de morphine postopératoire par rapport au groupe contrôle. La durée d'action est supérieure à 11 heures au repos. L'adjonction de sufentanil permet une analgésie de qualité dès le réveil. La rétention urinaire est observée de manière quasi constante.⁷⁷

3.5. Chirurgie cardiaque :

Zarate,⁵² dans le cadre d'un protocole d'extubation précoce en chirurgie cardiaque, évalue deux protocoles anesthésiques différents. Un groupe bénéficiant d'une injection intrathécale de morphine associée à du rémifentanyl peropératoire à la posologie de 0,1µg/kg/min ; le second recevant comme morphinique en peropératoire du sufentanil intraveineux à la dose de 0,3 µg/kg/h. Dans le deux groupes, l'entretien de l'anesthésie est assuré par du desflurane. Il ne montre pas de différence dans le délai d'extubation postopératoire, le groupe sufentanil présente les scores de douleur les plus élevés. Il montre également que dans le groupe morphine intrathécale, les besoins antalgiques postopératoires sont diminués de 80% par rapport au groupe sufentanil.

L'indice de satisfaction des patients est élevé. Il conclut en signalant que l'association morphine intrathécale et rémifentanyl peropératoire permet un bon contrôle de l'analgésie postopératoire dans un programme d'extubation précoce en chirurgie cardiaque.

En chirurgie coronarienne, Shroff lors d'une étude randomisée, compare un groupe recevant 10 µg/kg de morphine intrathécale versus un groupe contrôle recevant 25 à 50 µg/kg de fentanyl en peropératoire (du fentanyl étant injecté en peropératoire dans le groupe morphine intrathécale uniquement s'il existe un défaut d'analgésie). Dans le groupe morphine intrathécale, les délais d'extubation sont inférieurs de douze heures, la durée de séjour en unité de soins intensifs est raccourcie par rapport au groupe contrôle. L'incidence des épisodes d'ischémie myocardique est identique dans les deux groupes.⁹⁰

Chaney évalue le même protocole dans le même type de chirurgie. Il montre au contraire que l'extubation est retardée dans le groupe morphine intrathécale.⁹¹ Ce résultat contraire à celui de Shroff peut s'expliquer par le fait que les deux groupes ont bénéficié d'un protocole anesthésique identique et non pas d'injections itératives de fentanyl en cas de défaut d'analgésie peropératoire.

3.6. Chirurgie pédiatrique

En chirurgie de la scoliose, Goodarzi étudie de façon prospective deux groupes d'enfants âgés de 10 à 16 ans recevant une injection intrathécale comprenant 0,02 mg/kg de morphine et

50µg de sufentanil administrée avant la chirurgie versus sufentanil intraveineux puis morphine en mode PCA.⁹² La durée de l'analgésie est de 14 heures dans le groupe morphine intrathécale. Les pertes sanguines sont diminuées de manière significative dans le groupe morphine intrathécale (27% versus 53%) et sont corrélées à une diminution significative de la pression artérielle moyenne par rapport aux valeurs préopératoires.

Gall, lors d'une étude randomisée en double aveugle en chirurgie du rachis de l'enfant, compare les effets de 2 µg/kg et 5 µg/kg de morphine intrathécale versus placebo.⁶⁶ Après la chirurgie, un relais analgésique de complément est assuré au moyen d'une PCA morphine. Le délai de première administration de morphine par PCA est fonction de la dose de morphine intrathécale administrée. Dans les groupes traités, les scores de douleur sont identiques et la consommation de morphine postopératoire est inférieure au groupe contrôle. L'incidence des effets secondaires est identique dans les trois groupes. Enfin, il note une réduction significative du saignement peropératoire dans le groupe 5 µg/kg.

3.7. Chirurgie de l'aorte abdominale :

La chirurgie ouverte de l'aorte abdominale est une chirurgie sus et sous-ombilicale qui s'accompagne de douleurs postopératoires considérées comme sévères. Les nouvelles approches de la prise en charge postopératoire des patients opérés d'une chirurgie vasculaire⁹³ ont permis de mieux situer la place des différentes techniques d'analgésie postopératoire après la chirurgie de l'aorte. L'analgésie péridurale est une des techniques de référence,⁹⁴ de même que l'analgésie contrôlée par le patient (PCA).⁹⁵

La rachianalgésie morphinique permet d'obtenir une analgésie postopératoire puissante et efficace, mais elle reste moins répandue principalement à cause de ses effets indésirables et de sa durée d'action limitée à 24 heures en moyenne.⁹⁶

L'utilisation de doses plus faibles de morphine, en diminuant le risque de détresse respiratoire, a permis de remettre au goût du jour l'intérêt de la rachianalgésie. Cette dernière présente un intérêt chez les patients atteints de pathologie cardiaque puisqu'une analgésie puissante peut limiter le risque d'ischémie myocardique.

CONCLUSION

La rachianalgésie morphinique en injection unique est une technique fiable et efficace dans la prise en charge de la douleur postopératoire après une chirurgie abdominale lourde. L'analgésie procurée est d'emblée maximale lors de la phase de réveil et est de durée prolongée. Dans cette étude, la dose de 0,25mg de morphine a fourni une analgésie satisfaisante chez plus de la moitié des patients pendant les 24 premières heures postopératoires.

La stabilité hémodynamique observée durant la période postopératoire représente un atout non négligeable de cette technique d'analgésie, notamment chez le patient à risque cardio-vasculaire élevé.

Séduisante également par sa simplicité et son efficacité, elle constitue en association à une analgésie multimodale, une alternative à l'analgésie péridurale qui est techniquement plus lourde et pourvoyeuse de plus de complications.

L'avènement de nouveaux modes d'administration des agents anesthésiques intraveineux (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration) permet certes une extubation précoce, un réveil rapide avec un bon niveau de vigilance, mais du fait de la cinétique rapide de ces agents, un relais analgésique précoce doit être envisagé. L'administration intrathécale de morphine avant l'anesthésie générale, associée aux autres moyens d'analgésie multimodale, offre une analgésie d'emblée maximale et efficace et pourrait ainsi s'intégrer dans le cadre d'un programme de réhabilitation précoce.

Reste qu'une étude à plus grande échelle permettrait davantage de confirmer ces faits.

RESUMES

RESUME

Titre : Etude de la rachianalgésie morphinique dans la chirurgie abdominale lourde
Etude prospective de 50 patients et revue de la littérature

Mots clés : morphine, analgésie, injection intrathécale, douleur postopératoire.

Auteur : Wafae El Otmani

La rachianalgésie morphinique est une technique adéquate pour assurer l'analgésie postopératoire après une laparotomie lourde. L'injection préopératoire intrathécale de morphine assure une analgésie efficace dès le réveil, de longue durée tout en respectant les conditions de sécurité du patient. Le but de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la rachianalgésie morphinique en chirurgie abdominale lourde.

Avant l'induction d'une anesthésie générale, les patients reçoivent une injection intrathécale de 0,25 mg de morphine. Les scores de douleur, les besoins en morphine, les effets secondaires et la satisfaction des patients sont recueillis pendant les 48 heures postopératoires.

50 patients candidats à une chirurgie abdominale lourde ont été inclus dans l'étude ; 27 hommes (54%) et 23 femmes (46%). la chirurgie vasculaire était la plus fréquente (35%) suivie de la chirurgie colorectale (19%) et celle du pancréas (16%). Au réveil, le score de douleur était de 0 chez 32 patients (64%) et inférieur à 3 chez 6 (12%). 22 patients n'ont pas nécessité d'administration supplémentaire de morphine après le réveil. Les paramètres hémodynamiques postopératoires sont restés stables. Aucune complication grave neurologique ou respiratoire n'a été notée. La plupart des patients étaient satisfaits ou très satisfaits de l'analgésie.

La rachianalgésie morphinique est séduisante par sa simplicité et sa fiabilité dans la prise en charge de la douleur postopératoire. La stabilité hémodynamique postopératoire est un avantage non négligeable notamment chez les patients à risque cardiovasculaire élevé. Son association à d'autres moyens pourrait constituer une alternative à la péridurale analgésique à risque plus élevé de complications.

ABSTRACT

Title: Study of spinal morphine in major abdominal surgery

Prospective study of 50 patients and literature review

Keywords: morphine, analgesia, intrathecal injection, postoperative pain.

Author: El Otmani Wafae

The intrathecal morphine is known to be a suitable technique to provide postoperative analgesia in the major abdominal surgery. Intrathecal injection of morphine, performed preoperatively, ensures effective and long term analgesia on emergence phase, and guarantee patient's safety. The purpose of this study is to evaluate the usefulness of spinal morphine in heavy abdominal surgery.

Before induction of general anesthesia, patients receive 0.25 mg of intrathecal morphine. Pain rating scales, intravenous morphine requirements, side effects and patient satisfaction were collected from the waking up phase and evaluated up to the 48th postoperative hour.

The study included 50 patients undergoing major abdominal surgery, 27 men (54%) and 23 women (46%). vascular surgery was the most frequent (35%) followed by colorectal surgery (19%) and pancreatic surgery (16%). During the waking up phase, the pain scale was 0 in 32 patients (64%) and less than 3 in 6 (12%). 22 patients did not require an additional administration of intravenous morphine after waking up. Postoperative hemodynamic parameters were stable. No serious neurological or respiratory complications were noted. Most patients were satisfied or very satisfied with the analgesia provided by spinal analgesia with morphine.

The intrathecal morphine is an interesting technique because of its simplicity and reliability in the management of postoperative pain in major abdominal surgery. Postoperative hemodynamic stability is a significant advantage especially in patients at high cardiovascular risk. Its association with other multimodal analgesia techniques could be an alternative to epidural analgesia which is technically heavier and at higher risk of complications.

ملخص

العنوان : دراسة حول تسكين الألم في جراحة البطن الثقيلة بعد حقن المورفين داخل العمود الفقري
بشأن ٥٠ مريضا مع مراجعة للأدبيات
الكلمات الأساسية: المورفين, الحقن داخل القراب, تسكين الألم, الألم بعد الجراحة
من طرف : العثماني وفاء

تعتبر تقنية حقن المورفين داخل العمود الفقري في جراحة البطن الثقيلة تقنية مناسبة لتسكين الألم بعد العملية الجراحية. تمكن عملية حقن المورفين داخل القراب قبل الجراحة من تسكين الألم بطريقة فعالة، ممتدة في الزمن، مع احترام شروط سلامة المرضى. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم الجدوى من استعمال تقنية حقن المورفين داخل العمود الفقري في جراحة البطن الثقيلة.

ايتم حقن المرضى ب 0.٢٥ ملغراما من المورفين داخل القراب قبل البدء بعملية التخدير. ثم يتم بعد ذلك تجميع المعلومات التالية : درجات الألم، متطلبات المورفين عن طريق الوريد، الآثار الجانبية، ورضا المرضى منذ مرحلة الاستيقاظ من التخدير إلى غاية ٤٨ ساعة بعد العملية الجراحية.

تم تجميع ٥٠ مريضا مرشحا لجراحة البطن الثقيلة، ٢٧ رجلا (٥٤%) و ٢٣ امرأة (٤٦%). كانت جراحة الأوعية الدموية الأكثر شيوعا (٣٥%)، يليها جراحة القولون والمستقيم (١٩%)، وجراحة البنكرياس (١٦%). عند الاستيقاظ ، كانت درجة الألم تقدر ب 0 عند ٢٢ مريضا (٦٤%) و أقل من ٣ عند ٦ مرضى (١٢%). لم يستلزم ٢٢ مريضا أي حقن إضافي للمورفين بعد الاستيقاظ و لم تعرف المؤشرات الحيوية أي اضطراب. لم يلاحظ وجود مضاعفات خطيرة في الجهاز التنفسي أو العصبي للمرضى. معظم المرضى كانوا راضين أو راضين جدا عن نجاعة التسكين بعد العملية الجراحية عند حقن المورفين داخل القراب.

تعتبر تقنية حقن المورفين داخل العمود الفقري في جراحة البطن الثقيلة تقنية مغرية ببساطتها و نجاعتها في تسكين الألم خلال مرحلة ما بعد الجراحة. استقرار المؤشرات الحيوية عند اللجوء لهذه التقنية يعتبر ميزة كبيرة خصوصا بالنسبة للمرضى المعرضين لأمراض القلب و الشرايين. إشراك هذه التقنية مع وسائل تخدير أخرى متنوعة يمكن أن يعتبر بديلا لتقنية التسكين فوق الجافية، و التي تعتبر أثقل من الناحية التقنية وأكثر عرضة للمضاعفات.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **F.aubrun, D. Benhamou, F. Bonnet, M. Bressand, M. Chauvin.** Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant (CC 1997).
- [2] **F. Aubrun, D. Benhamou.** Société française d'anesthésie et réanimation. Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur postopératoire. Groupe d'experts 1999.
- [3] **D.fletcher.** Rachianalgésie en chirurgie. Évaluation et traitement de la douleur 2001 p.45-52. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et Sfar.
- [4] **Kehlet H.** Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. Surg Clin North Am 1999; 79: 431-43.
- [5] **Kehlet H.** Effect of pain relief on the surgical stress response. Reg Anesth 1996; 21 (6S) : 35-7.
- [6] **Kehlet H., holte K.** Effects of postoperative analgesia on surgical outcome. Br. J. Anaesth., 2001, 87 (1), 62-72
- [7] **Wilmore D.W., Kehlet H.** Management of patients for fast-track surgery. BMJ, 2001, 322 (7284), 473-476
- [8] **Zarate E.; Latham P., White P.F., Bossard R., Morse L., Douning L., et al.** fast-track cardiac anesthesia: use of rémifentanil combined with intrathecal morphine as an alternative to sufentanil during desflurane anesthesia. Anesth. Analg., 2000, 91 (2), 283-287
- [9] **Bier A.** Versuche über Cocainisierung des Rückenmarkes. Dstch Zeitschrift Chir 1899, 51 ; 361-369
- [10] **Fink BR.** History of neural blockade on Neural blockade. Cousins and Bridenbaugh, Lippincott, Philadelphie, 1988 : 3-21
- [11] **Hildebrandt A.** Zur Geschichte der Spinalanästhesie. Berl Klin Woch 1906, 2 : 921-922
- [12] **Featherstone HA.** Critical report on one hundred cases of spinal analgesia with tropocaine. Proceed Roy Soc Med Sec Anesth 1923, 17 : 1-10, 24
- [13] **Drury PME.** Anaesthesia in the 1920s. Brit J Anaesth 1998, 80 : 96-103.
- [14] **Wang JK, Nauss LA, Thomas JE.** Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 1979, 50 : 149-151

- [15] **Yaksh T.L., Rudy T.A.** Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, 1976, 192 (4246), 1357-1358
- [16] **Rawal N., Allvin R.** Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe: a 17-nation questionnaire study of selected hospitals. Euro Study Group on Acute Pain. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, 1996, 40 (9), 1119-1126
- [17] **Hugues J., Smith T.W., Fothergill L.A.; Morgan B.A., Morris H.R.** Identification of two related pentapeptides from the brain with potent agonist actions. *Nature*, 1975, 258(5536), 577-579.
- [18] **Pert C.B., Snyder S.** Opiate receptors: demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973, 179 (77), 1011-1014
- [19] **Cousins M.J., Mather L.E.** intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, 1984, 61 (3), 276-310.
- [20] L'analgésie morphinique, aspects neurophysiologiques. In Chauvin M, ed. les morphiniques. Paris : Arnette, 1933 : 25-64.
- [21] **Ummenhofer W.C., Arends R.H., Shen D.D., Bernards C.M.** Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, sufentanil. *Anesthesiology*, 2000, 92 (3), 739-753.
- [22] **Norberg G., Hedner T., Mellstrand T., Dahlstrom B.** Pharmacokinetic aspect of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology*, 1984, 60 (5), 448-454
- [23] **Chauvin M., Samii K., Schermann J.M., Bourdon R., Viars P.** plasma morphine concentration after intrathecal administration of low doses of morphine. *Br. J. Anaesth.*, 1981, 53 (10), 1065-1067.
- [24] **Chauvin M., Samii K., Schermann J.M., Sandouk P., Bourdon R., Viars P.** Plasma pharmacokinetics of morphine after i.m., extradural and intrathecal administration. *Br. J. Anaesth.*, 1982, 54 (8), 843-847.
- [25] **Rawal N., Arner S., Gustafsson L.L., Allvin R.** Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia. *Br. J. Anaesth.*, 1987, 59 (6), 791-799.
- [26] **Chaney M.A.** Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can. J. Anaesth.*, 1995, 42 (10), 891-903.

- [27] **Cousins M.J., Mather L.E.** Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, 1984, 61 (3), 276-310
- [28] **Liu S, Carpenter RL, Neal JM.** Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1474-506.
- [29] **Muller L, Viel E, Veyrat E, Eledjam JJ.** Analgésie postopératoire par voie locorégionale chez l'adulte : techniques périmédullaires et périphériques. Indications, effets indésirables et surveillance. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998 ; 17 : 599-612.
- [30] **Andersen G, Rasmussen H, Rosenstock C, Blemmer T, Engbaek J, Christensen M, et al.** Postoperative pain control by epidural analgesia after transabdominal surgery. Efficacy and problems encountered in daily routine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000 ; 44 : 296-301. (19) (36)
- [31] **Gedney JA, Liu EHC.** Side-effects of epidural infusions of opioid bupivacaine mixtures. *Anaesthesia* 1998 ; 53 : 1148-55.
- [32] **Gwartz K.H., Young J.V., Byers R.S., Alley C., Levin K., Walker S.G., et al.** The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth. Analg.*, 1999, 88 (3), 599-604
- [33] **Palmer C., Emerson S., Volgoropoulos D., Alves D.** Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*, 1999, 90 (20), 437-444.
- [34] **Bailey P.L., Rhondeau S., Schafer P.G., Lu J.K., Timmins B.S., Foster W., et al.** Dose response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology*, 1993, 79 (1), 49-59.
- [35] **Rawal N.** Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surg. Clin. North. Am.*, 1999, 79 (2), 313-314
- [36] **Guignard B., Bossard A.E., Coste C., Sessler D.I., LEBRAULT C., ALFONSI P., et al.** Acute opioid tolerance: intraoperative rémifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000, 93 (2), 409-417

- [37] **Abboud t.K., Dror A., Mosaad P., Zhu J., Mantilla M., SWART F., et al.** Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain: safety, efficacy and ventilatory responses ton carbon dioxide. *Anesth. Analg.*, 1988, 67 (2), 137-143
- [38] **Bourgeat A., Wilder-Smith O.H.G., Salah M., Rifat K.** Subhypnotic doses of propofol relieves pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology*, 1992, 76 (4), 510-512.
- [39] **Borgeat A., Stirmermann H.R.** Odansetran is effective to treat spinal or epidural morphine induced pruritus. *Anesthesiology*, 1999, 90 (2), 432-436.
- [40] **Liu S.S., Carpenter R.L., Mackey D.C., Thirlby R.C., Rupp S.M., SHINE T.S.J., et al.** Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology*, 1995, 83, (4), 757-765.
- [41] **Wilmore D. W., Kehlet H.** Management of patients for fast track surgery. *BMU*, 2001, 322 (7284), 473-476.
- [42] **Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S.** A survey of postoperative nausea and vomiting [see comments]. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-9
- [43] **Carr D. B., Cousins M.J.** Spinal route of analgesia: opioids and future options. In: COUSINS M.J., BRIDENBAUGH P.O. Ed. *Neural blockade in clinical anaesthesia and management of pain.* -3rd ed. –Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. – p. 915-983
- [44] **Weber E.W.G. Slappendel R., Gielen M.J.M., Dirksen R.** Intrathecal addition of morphine to bupivacaine is not the cause of postoperative nausea and vomiting. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 1998, 23 (1), 81-86.
- [45] **Tramer MR.** A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 4-13.
- [46] **Pertek J.P., Haberer J.P.** Effects of anesthesia on postoperative micturition and urinary retention. *Ann; Fr. Anesth. Réanim.*, 1995, 14 (4), 440-351

- [47] **Fischler M.** Rachianalgésie morphinique. In: SOCIETE FRANCAISE D'ANESTHESIE REANIMATION (SFAR). Congrès national d'anesthésie et de réanimation (39, 1997). Conférences d'actualisation 1997. –Paris : Elsevier et SFAR, 1997.-p. 134-135.
- [48] **Malinovsky J.M., Le normand L., Lepage J.Y., Malinge M., Cozian A., Pinaud M., et al.** The urodynamic effects of intravenous opioids and kétoprofène in humans. *Anesth. Analg.* 1998, 87 (2), 456-461.
- [49] **Desborough J.P.** the stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth.* 2000, 85 (1), 109-117.
- [50] **Hall R., Adderley N., Mac Laren C., Mac Intyre A., Barker A., Imrie D., et al.** Does intrathecal morphine alter the stress response following coronary artery bypass grafting surgery? *Can. J. Anaesth.*, 2000, 47 (5), 463-466.
- [51] **Sebel P.S., Aun C., Fiolet J., Noonan K., Savege T.M., Colvin M.P.** Endocrinological effects of intrathecal morphine. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1985, 2 (3), 291-296.
- [52] **Zarate E., Latham P., White P.F., Bossard R., Morse L., Downing L., et al.** fast-track cardiac anesthesia: use of rémifentanil combined with intrathecal morphine as an alternative to sufentanil during desflurane anesthesia. *Anesth. Analg.*, 2000, 91 (2), 283-287.
- [53] **Hodgson P.S., Neal J.M., Pollock J.E., Liu S.S.** The neurotoxicity of drugs given intrathecally (Spinal). *Anesth. Analg.*, 1999, 88 (4), 797-809
- [54] **Ruan X, Couch JP, Liu H, Shah RV, Wang F, Chiravuri S.** Respiratory failure following delayed intrathecal morphine pump refill: a valuable, but costly lesson. *Pain Physician.* 2010 Jul-Aug;13(4):337-41.
- [55] **Abouleish E., Rawal N., Fallon K., Hernandez D.** Combined intrathecal morphine and bupivacaïne for cesarean section. *Anesth. Analg.*, 1988, 67 (4), 370-374.
- [56] **Rathmell JP, Lair TR, Nauman B.** the role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005 ; 101 (5 Suppl) :S30-43.

- [57] **Atchison SR, Durant PA, Yaksh TL.** Cardiorespiratory effects and kinetics of intrathecally injected d-ala2-d-leu5-enkephalin and morphine in unanesthetized dogs. *Anesthesiology* 1986;65:609-16
- [58] **Aubrun LG.** La dépression respiratoire des morphiniques : risques selon la voie d'administration (PCA, péri et SC) et le produit. MAPAR – Communications scientifiques 2009
- [59] **Bailey P.L., Lu J.K., Pace N.L., Orr J.A., White J.L., Hamber E.A., et al.** Effects on intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N. Eng. J. Med.*, 2000, 343 &17), 1228-1234
- [60] **Cole P.J., Craske D.A., Wheatley R.G.** Efficacy and respiratory effects of low-dose spinal morphine for postoperative analgesia following knee arthroplasty. *Br. J. Anaesth.*, 2000, 85 (2), 233-237.
- [61] **Mason N., Gondret R F.** Intrathecal sufentanil and morphine for post-thoracotomy pain relief. *Br. J. Anaesth.*, 2001, 86 (2), 236-240.
- [62] **Ryan KF, Price JW, Warriner CB, Choi PT.** Persistent hypothermia after intrathecal morphine: case report and literature review. *Can J Anaesth.* 2011
- [63] **Philbin D.M., Coggins C.H.** plasma antidiuretic hormone levels in cardiac surgical patients during morphine and halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 1978, 49 (2), 95-98.
- [64] **Korinek A.M., Languille M., Bonnet F., Thibonnier M., Sasano P., Lienhart A., et al.** Effect of postoperative extradural morphine on ADH secretion. *Br. J. Anaesth*, 1985, 57 (4), 407-411.
- [65] **Liu S.S., Mac Donald S.B.** Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 2001, 94 (5), 888-906.
- [66] **Gall O., Aubineau J.V., Berniere J., Desjeux L., Murat I.** Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine after spinal fusion in children. *Anesthesiology*, 2001, 94 (3), 447-452.

- [67] **Gerancher J.C.; Floyd H., Eisenach J.** Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after cesarean delivery. *Anesth. Analg.*, 1999, 88 (2), 346-351.
- [68] **Bernard J.M., Surbled M., Lagarde D., Trennec A.** Analgésie après chirurgie du rachis chez l'adulte et l'adolescent. *Cah. Anaesthesiol.*, 1995, 43 (6), 557-564
- [69] **Sebel p.S., AUN C., Fiolet J., Noonan K., Savege T.M., COLVIN M.P.** Endocrinological effects of intrathecal morphine. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1985, 2 (3), 291-296
- [70] **Meylan.** Le rôle de la morphine intrathécale dans le contrôle de la douleur postopératoire : une revue systématique et méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés. Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2009, no. Méd. 10573
- [71] **Rodgers A, Walker N, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, et al.** Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *Br Med J* 2000; 321 : 1493-7..
- [72] **Fletcher and C.** *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 28, Issue 3, March 2009, Pages e95-e124D.
- [73] **Elia N.** Ketamine And Postoperative Pain--A Quantitative Systematic Review Of Randomised Trials. *Pain* 2005; 113: 61-70
- [74] **Block Bm Ls, Rowlingson Aj, Cowan Ar, Cowan Ja, Jr., Wu Cl.** Efficacy Of Postoperative Epidural Analgesia: A Meta-Analysis. *Jama* 2003; 290: 2455-63
- [75] **Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR:** Does Multimodal Analgesia With Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Or Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors And Patient-Controlled Analgesia Morphine Offer Advantages Over Morphine Alone? Meta-Analyses Of Randomized Trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-304
- [76] **Hassett P, Ansari B, Gnanamoorthy P, Kinirons B, Laffey JG.** Determination of the efficacy and side-effect profile of lower doses of intrathecal

- morphine in patients undergoing total knee arthroplasty. *BMC Anesthesiol.* 2008 Sep 24;8:5.
- [77] **Liu N., Kulman G., Dalibon N., Moutafis M., Levron J.C., Fishler M.** A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus IV morphine patient-controlled analgesia for post-thoracotomy pain. *Anesth. Analg.* 2001, 92 (1), 31-36.
- [78] **Dahl J.B., Jeppesen I.S., Jorgensen H., Wetterslev J., Moiniche S.** Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean with spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1999, 91 (6), 1919-1927.
- [79] **Motamed C., Bouaziz H., Franco D., Benhamou D.** Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine and bupivacaine in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia*, 2000, 55 (2), 118-124.
- [80] SOCIETE FRANCAISE D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION.
Conférence de consensus sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 1998, 17 (6), 445-461.
- [81] **Gwartz K.H., Kim H.C., Nagy D.J., Young J.V., Byers R.S., Kovach D.A., et al.** Intravenous ketorolac and subarachnoid opioids analgesia in the management of acute postoperative pain. *Reg. Anesth.* 1995, 20 (5), 395-401.
- [82] **Gray J., Fromme G., Nauss L., Wang J., Ilstrup D.** - Intrathecal morphine for postthoracotomy pain. *Anesth. Analg.*, 1986 ; 65 : 873-876.
- [83] **Yamaguchi Y, Watanabe S, Fukuda T, Takahashi H, Motokawa K, Ishizawa Y.** Minimal effective dose of intrathecal morphine for pain relief following transabdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1989; 68: 537-40.
- [84] **Pasqualucci A, De Angelis V, Contardo R, Colo F, Terrosu G, Donini A, et al.** Preemptive analgesia: intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 11-20.

- [85] **Slappendel R, Weber EWG, Dirksen R, Gielen MJM, van Limbeck J.** Optimization of the dose of intrathecal morphine in total hip surgery: a dose-finding study. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 822-6
- [86] **Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F.** Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after knee surgery. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 8-15.
- [87] **Yamaguchi H, Watanabe S, Motokawa K, Ishizawa Y.** Intrathecal morphine dose-response data for pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1990 ; 70 : 168-71.
- [88] **Rodgers A, Walker N, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, et al.** Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J* 2000 ; 321 : 1493-7.
- [89] **Boezaart A.P., Eksteen J.A., Spuy G.V., Rossouw P., Knipe M.** intrathecal morphine. Double-blinded evaluation of optimal dosage for analgesia after major lumbar spinal surgery. *Spine*, 1999, 24 (11), 1131-1137.
- [90] **Shroff A., Rooke G.A., Bishop M.J.** effects of intrathecal opioids on extubation time, analgesia, and intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. *J. Clin. Anesth.* 1997, 9 (5), 415-419.
- [91] **Chaney M.A., Furry P.A., Fluder E.M., Slogoff A.** intrathecal morphine for coronary bypass grafting and early extubation. *Anesth. Analg.* 1997, 84 (2), 241-248.
- [92] **Goodarzi M.** the advantages of intrathecal opioids for spinal fusion in children. *Paediatr. Anaesth.*, 1998, 8 (2), 131-134.
- [93] **Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al.** Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *Jama* 2001; 285: 1865-73.
- [94] **Park WY, Thompson JS, Lee KK.** Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001; 234: 560-9; discussion 569-71.

- [95] **Bois S, Couture P, Boudreault D, et al.** Epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia result in similar rates of postoperative myocardial ischemia after aortic surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 1233-9.
- [96] **Samii K, Chauvin M, Viars P.** Postoperative spinal analgesia with morphine. *Br J Anaesth* 1981; 53: 817-20.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية
 - و أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه
 - و أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول
 - و أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - و أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - و أن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - و أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - و أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - و أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.

و الله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 65

سنة : 2012

دراسة حول تسكين الألم في جراحة البطن الثقيلة

بعد حقن المورفين داخل القراب

بصدد 50 مريضا مع مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : وفاء العثماني

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لديبل شهادة الدكتوراه في الطب

**الكلمات الأساسية: المورفين - الحقن داخل القراب - تسكين الألم -
الألم بعد الجراحة.**

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

مساعد مشرف

أعضاء

السيد: عبد الرحيم عزوزي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: أحمد الهجري

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: إبراهيم لكحل

أستاذ في جراحة الأوعية

السيد: عبد المجيد موساوي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: مصطفى عليلو

أستاذ في الإنعاش والتخدير