

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

ANNEE: 2017

THESE N°:303

EFFICACITE ET EFFETS SECONDAIRES
DE LA MORPHINE INTRATHECALE EN CHIRURGIE
SOUS OMBILICALE : 100UG VS 75UG :
ETUDE PROSPECTIVE COMPARATIVE DE 100 PATIENTS
ET REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Ayoub EL BAKAL

Né le 17 Août 1991

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Morphine – Rachianesthésie – Analgésie postopératoire – Effets secondaires.

JURY

Mr. L. AMHAJJI

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Mr. M. A. HACHIMI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. J. LOUASTE

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Mr. M. AWAB

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAC
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i><u>Clinique Royale</u></i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation

Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie



Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIQUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zooteknie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
**SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER**



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed Abbar

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
Khalid SAIR
Professeur de chirurgie viscérale
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech
En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération***



A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelouahed BAITE
Professeur d'Anesthésie Réanimation
Directeur de l'E.R.S.S.M
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.***



A

***Monsieur le Médecin Colonel
BOUSNANE Abdelaziz
Commandant du groupement formation
et instruction ERSSM
En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération***

A mes très chères parents
EL BAKAL MOHAMMED
BOUATAOUN KHADIJA

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer
à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.*

*Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours
pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.*

*Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre
dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues
années d'étude.*

*Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont
j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.*

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

*A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant
qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je
puisse vous combler à mon tour.*

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A ma très chère sœur LAYLA ELBAKAL

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, que dieu te garde toi ton mari IBRAHIM MOUALIJ et le petit OMAR

A mes grands-parents,

*A la mémoire de mon grand-père BOUATAOUN AHMED
et ma grande mère ELBAKAL FATIMA*

A MES COUSINS

*KAMAL, ABDELALI, YOUSSEF, HOUDA, HIND, SARA,
OUMAIMA, NABIL, MOHAMMED, SAMIR,
et a tous les autres*

A toute la famille ELBAKAL

A toute la famille BOUATAOUN

A une personne très spéciale

SALOUA ELKARAOUI

***A mes ami(e)s : RACHAD, TALAL, MOUAD, YAHYA, SIMO,
AYOUB, YOUSSEF, KAMAL, AMINE, SAAD***

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

***A toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail***

***A tous ceux à qui je pense
et que j'ai omis de citer.***



Remerciements

***A notre maître et président de jury Monsieur
le Médecin Colonel LARBI AMHAJJI,
Professeur d'enseignement
supérieur en chirurgie Traumatologique et orthopédique
Chef du service de chirurgie traumatologique et orthopédique
de HMMI -MEKNES***

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur.
J'ai pour vous l'estime et le respect qu'impose votre compétence,
votre sérieux et votre richesse d'enseignement. Veuillez trouver,
cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute
considération et ma profonde gratitude.*

A notre maître et Rapporteur de thèse

*Monsieur le Médecin Colonel MOULAY AHMED HACHIMI,
Professeur agrégé en Anesthésie Réanimation, chef du pôle d'anesthésie
réanimation et des urgences de HMMI - MEKNES*

*Pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant
d'encadrer ce travail doctoral.*

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous
avez déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence
à toutes les étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous
vous remercions pour vos efforts inlassables.*

Veuillez accepter ma profonde reconnaissance.

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Médecin Colonel JAMAL L'OUASTE,
Professeur agrégé en chirurgie Traumatologique
et orthopédique

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre travail.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail*

*Veillez trouver, cher maitre, l'expression de notre très haute
considération et notre profonde gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse monsieur
ALMAHDI AWAB Professeur agrégé
en Anesthésie Réanimation*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse.*

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma grande estime
et de mon profond respect.*

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect
et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*

A notre maitre professeur LOUTID JAWAD

De l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

*Merci pour vos efforts inlassables, votre soutien indéfectible, votre
compétence et disponibilité pour l'élaboration de ce travail*

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même
que le témoignage de mon profond respect.*

Au Dr LOTFI BIBICH De l'HMMI DE Meknès

*Veillez accepter nos remerciements pour votre soutien et notre
admiration pour vos qualités et votre compétence*

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADH	: Hormone antidiurétique
AL	: Anesthésiques locaux
AMPA	: Amino-hydroxy-méthyl- propionic acid
AMPC	: Adénosine monophosphate cyclique
CIDN	: Contrôle Inhibiteur Diffus induit par la Nociception
DPO	: Douleur postopératoire
EVA	: Echelle visuelle analogue
HBP	: Hypertrophie bénigne de la prostate
HTA	: Hypertension artérielle
IT	: Intrathécale
LCA	: Ligament croisé antérieur
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
NDMA	: N-méthyl-D-aspartate
NVOP	: Nausées et vomissements postopératoires
PA	: Pression artérielle
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAS	: Pression artérielle systolique
PCA	: Patient controlled analgesia
RA	: Rachianesthésie
RAU	: Rétention aigue d'urine
RTUV	: Résection Trans-Urétrale de Vessie
RTYP	: Résection Trans-Urétrale de prostate
SGPA	: Substance grise périaqueducale
SNC	: System nerveux central
SpO₂	: Saturation pulsée en oxygène
VIP	: Vasoactive intestinal peptide
WDR	: Wide dynamic range neuron

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : technique d'injection intrathécale du produit anesthésique.....	6
Figure 2 : Exemple de la fiche d'exploitation de la rachianesthésie à la morphine.	9
Résultats	10
Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.....	11
Figure 4 : répartition des patients selon la catégorie d'âge	12
Figure 5 : répartition des patients selon le type de chirurgie.....	14
Figure 6 : Evolution des valeurs moyennes de pression artérielle systolique.	17
Figure 7 : Evolution des valeurs moyennes de pression artérielle diastolique.	18
Figure 8 : Evolution des valeurs moyennes de la fréquence cardiaque	19
Figure 9 : Evolution des valeurs moyenne de la fréquence respiratoire	19
Figure 10 : Evolution des valeurs moyenne de la SpO2	20
Figure 11 : délai de la première demande d'analgésie.....	21
Figure 12 : Evolution de la douleur post-opératoire chez les patients des 2 groupes.....	22
Figure 13 : répartition des patients opérés selon la satisfaction analgésique.....	23
Figure 14 : rachianesthésie, données anatomiques du rachis lombaire.....	26
Figure 15 : profil analgésiques des opiacés injectés en intrathécale (morphine vs fentanyl).....	28
Figure 16 : Papaver somniferum ou pavot à opium	34
Figure 17 : Représentation schématisée de la corne dorsale de la moelle. Connexions.....	44
du neurone de premier ordre avec les interneurons et les neurones convergents	44
(WDR). Les neurotransmetteurs des interneurons comprennent le GABA, les enképhalines, la dynorphine.	44
Figure 18 : Récepteurs présynaptiques et postsynaptiques de la corne dorsale.....	46
Figure 19 : Interprétation hypothétique de l'activité des neurones de la corne dorsale :.....	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents pathologiques :.....	13
Tableau 2 : répartition selon l'indication chirurgicale.....	15
Tableau 3 : effets secondaires liées à la morphine :	20
Tableau 4 : Comparaison des moyennes de l'EVA chez les patients des 2 groupes.....	22
Tableau 5 : Localisation et ligands des différents récepteurs opioïdes.....	37
Tableau 6 : Modes d'action comparés des opiacés et des anesthésiques locaux	41
Tableau 7 : Action Clinique des récepteurs opioïdes.....	42
Tableau 8 : Caractéristiques physicochimiques des différents morphiniques.....	52
Tableau 9 : Intensité et durée de la douleur postopératoire en fonction du type de Chirurgie	67

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I.PRESENTATION DE L'ETUDE.....	4
II. CRITERE D'INCLUSION	4
III. CRITERES D'EXCLUSION	4
IV. METHODES.....	5
1. La consultation pré-anesthésique.....	5
2. Au bloc opératoire	5
3.En post-opératoire.....	7
4.Méthode de mesure.....	8
RESULTATS	10
I.CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES	11
1.Répartition des patients selon le sexe	11
2.Répartition des patients selon la classe d'âge	12
3.Répartition des patients selon la classification ASA	13
4.Répartition selon les antécédents.....	13
II. INDICATION CHIRURGICALE.....	14
1.Répartition des patients selon le type de chirurgie	14
2.répartition des patients selon l'indication chirurgicale	15
3.Répartition des patients selon l'efficacité du bloc	16
4.Répartition des patients selon la durée de l'intervention	16
III. TOLERANCE DE LA RACHIANALGESIE	17
1. Evolution de la pression artérielle selon le Protocol	17
2. Fréquence cardiaque	19
3. Fréquence respiratoire	19
4. Saturation pulsée en oxygène	20
5. Effets secondaires selon le Protocol	20
IV. EFFICACITE DE LA RACHIANESTHESIE MORPHINIQUE.....	21
1.Répartition des patients selon le temps de la première demande en analgésie.....	21
2.Evolution de l'intensité de la douleur en fonction des protocoles.....	22
3.Satisfaction :	23

DISCUSSION	24
I. LA RACHIANESTHESIE	25
1. Introduction	25
2. Anatomie.....	26
3. Produits utilisés	27
4. Indications de la rachianesthésie	30
5. Contre-indication à la rachianesthésie	30
6. Complications	32
II. LA MORPHINE INTARHECHALE	33
1. Introduction	33
2. Histoire de l’analgésie morphinique par voie spinale.....	35
3. Rappels Physiologiques	36
3.1. Les endomorphines	36
3.2 Les récepteurs des opioïdes.....	36
3.3 Distribution des récepteurs morphiniques	39
3.4 Fonctions des récepteurs (tableau7):.....	41
3.5 Mécanismes d’action des récepteurs opioïdes :	43
III. PHARMACOLOGIE DES MORPHINIQUES EN INTRATHECAL	50
1. Le liquide céphalorachidien (LCR)	50
2. Pharmacocinétique des morphiniques dans le LCR.....	51
2.1. Poids moléculaire (PM)	51
2.2. Liposolubilité	51
2.3. Liaison protéique.....	52
3. Clairance et métabolisme	52
IV. EFFETS INDESIRABLES DES MORPHINIQUES PAR VOIE INTRATHECALE	54
1. Le prurit	54
2. Nausees et vomissements.....	55
3. Motricité intestinale	56
4. Rétention urinaire	58
5. Dépression respiratoire	59
6. Effets cardiovasculaires	62
7. Autres effets secondaires.....	63

V. LA DOULEUR POST OPERATOIRE.....	66
1. Définition	66
2. Physiopathologie de la douleur post-opératoire aiguë	68
3. Conséquences cliniques	70
4. L'évaluation de la douleur postopératoire	71
Conclusion	75
Résumés	77
Bibliographie	81



Introduction

- La douleur postopératoire est considérée comme un effet indésirable prévisible de la chirurgie, dont le retentissement est certain sur la qualité de vie et le vécu du patient, l'inconfort et l'expérience émotionnelle désagréable qui sont associés à cette douleur 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 est parmi les objectifs prépondérants de la qualité des soins. (2)
- La rachianesthésie (RA) reste une technique anesthésique simple, sécurisante et moins onéreuse, pour les interventions sous ombilicales.
- La technique s'est améliorée et a trouvé un regain d'intérêt grâce aux nouvelles aiguilles et aux nouveaux produits (3,4)
- En associant des adjuvants, et particulièrement la morphine, l'anesthésie intrathécale procure une analgésie post opératoire prolongée et réduit par voie de conséquence la consommation d'antalgiques en dépit des effets secondaires. (5, 3)
- L'objectif de ce travail est d'évaluer, sur une période de 4 mois, l'efficacité et la tolérance de la morphine intrathécale, à la dose de 100 µg et de 75 µg, chez des patients programmés pour une chirurgie sous ombilicale sur une durée de 24 heures post opératoires



Matériels et méthodes

I. PRESENTATION DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle réalisée au service de Réanimation chirurgicale – Bloc opératoire de l'Hôpital Militaire My ISMAIL de MEKNES, sur une période de 4 mois (Février à mai 2017), Le nombre de patients a été fixé à 100, Tous programmés pour une chirurgie sous ombilicale.

II. CRITERE D'INCLUSION

- les patients âgés de 15ans et plus, programmés pour une chirurgie
- Sous ombilicale
- les patients vus en consultation d'anesthésie et acceptant d'adhérer à
- l'étude.
- L'absence de contre-indication à la ponction périmédullaire ou à l'utilisation de la morphine et/ou à la bupivacaïne.

III. CRITERES D'EXCLUSION :

- Refus du patient.
- Chirurgie non programmée.
- Contre-indication à la ponction perimedullaire ou à l'utilisation de la morphine et/ou à la bupivacaïne.
- Echec de la technique.
- Age inférieur à 15 ans.

IV. METHODES :

L'étude s'est déroulée en 3 phases :

1. La consultation pré-anesthésique :

- Tous les patients de l'étude ont été vus en consultation pré-anesthésique (et
- Répondaient aux critères d'inclusion). Ils ont tous fait l'objet d'un interrogatoire et d'un examen physique.
- Nous avons obtenu le consentement éclairé chez tous les patients.
- Nous avons mis en place 2 protocoles, ainsi les patients ont été randomisés en 2 groupes :
 - Un groupe A sous l'association morphine 100 µg+12,5 mg de bupivacaïne hyperbare 0,5% .
 - Un groupe B sous l'association morphine 75µg +12,5 mg de bupivacaïne hyperbare 0,5% .

2. Au bloc opératoire :

- Tous les patients ont fait l'objet d'un monitoring : Pression artérielle , fréquence respiratoire , Pouls et Saturation pulsée en oxygène.
- Une voie veineuse périphérique de bon calibre a été posée par laquelle une solution de sérum salé 0,9%.
- Préparation du matériel de ponction :
 - une aiguille de RA à biseau, de type pointe de crayon pour prévenir les céphalées post-ponction

- Un flacon ou une ampoule d'anesthésique local
 - Une seringue de 10cc pour la solution anesthésique locale.
 - Le nécessaire pour l'hygiène et l'asepsie : champ d'isolation, pansement occlusif, compresses, gants stériles, solution antiseptique.
 - Les drogues anesthésiques, le plateau d'intubation, l'atropine et l'éphédrine prêt.
- La rachianesthésie a été effectuée en position assise, les avant bras fléchis en appui sur les cuisses, en utilisant soit une aiguille 22G ou 25G par voie médiane, au niveau de L3 – L4 ou L4 – L5
 - La morphine a été diluée à la dose de 100 µg et 75µg par ml de solution.

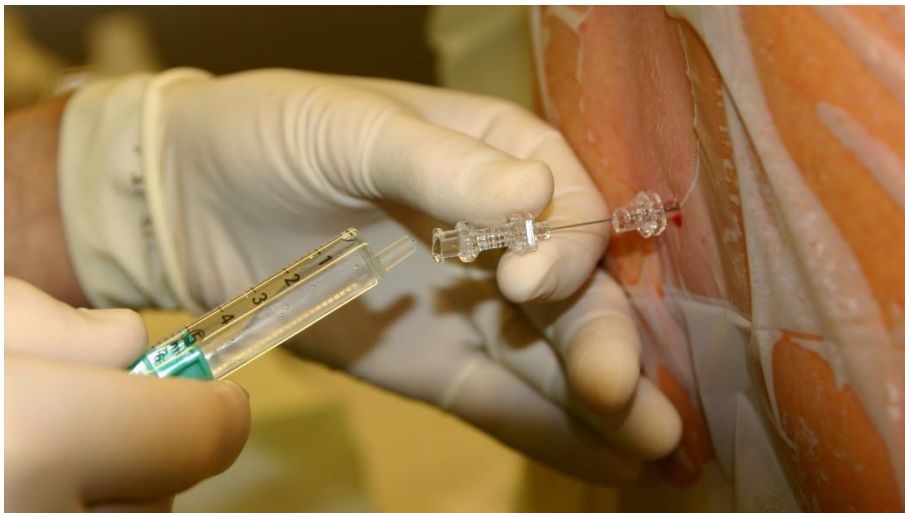


Figure 1 : technique d'injection intrathécale du produit anesthésique

3. En post-opératoire

- Dès la sortie du bloc opératoire, tous nos patients ont bénéficiés d'une
- Surveillance régulière pendant les 24 premières heures post- opératoire
- Pour chaque patient, différents paramètres ont été recueillis sur une fiche d'exploitation préalablement établi, 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 en antalgique (figure2) :
 - L'efficacité de la rachianalgésie a été évaluée par le délai de la première demande en analgésie et la cotation de la douleur postopératoire sur une échelle visuelle analogique (EVA) cotée de 0 à 10,
 - la tolérance à la l'injection intrathécale de la morphine a été évaluée par les paramètres hémodynamiques et respiratoires (tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et saturation pulsée en oxygène).
 - Les effets indésirables recherchés étaient le prurit, les nausées et vomissements postopératoires (NVPO), la détresse respiratoire, le retard de reprise du transit, et la rétention urinaire.
 - La satisfaction du patient a été classée en 3 niveaux : très satisfait, satisfait et non satisfait.

4. Méthode de mesure :

- L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS avec un taux de signification statistique $p < 0,05$
- Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et les variables qualitatives en effectifs ou en pourcentage.



Résultats

Les résultats sont exprimés en effectifs, pourcentages et moyennes.

I. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES :

Cent patients ont bénéficié d'une rachianalgésie intrathécale à la morphine

1. Répartition des patients selon le sexe :

- Les hommes représentaient 76% (n =76) et les femmes 24% (n = 24).
- Le sexe ratio était de 3,16 en faveur du sexe masculin

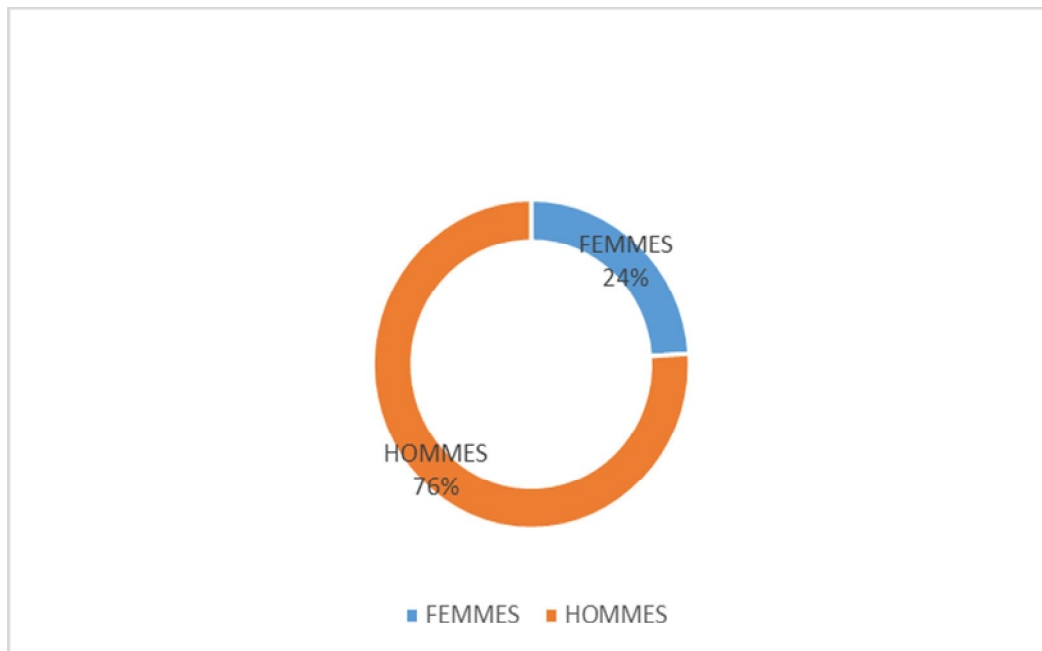


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition des patients selon la classe d'âge

- L'âge moyen était de 46 ans avec des extrêmes de 16 ans et 85ans.
- La catégorie la plus représentée était celle des patients âgés de 30 ans à 60 ans (figure 4)

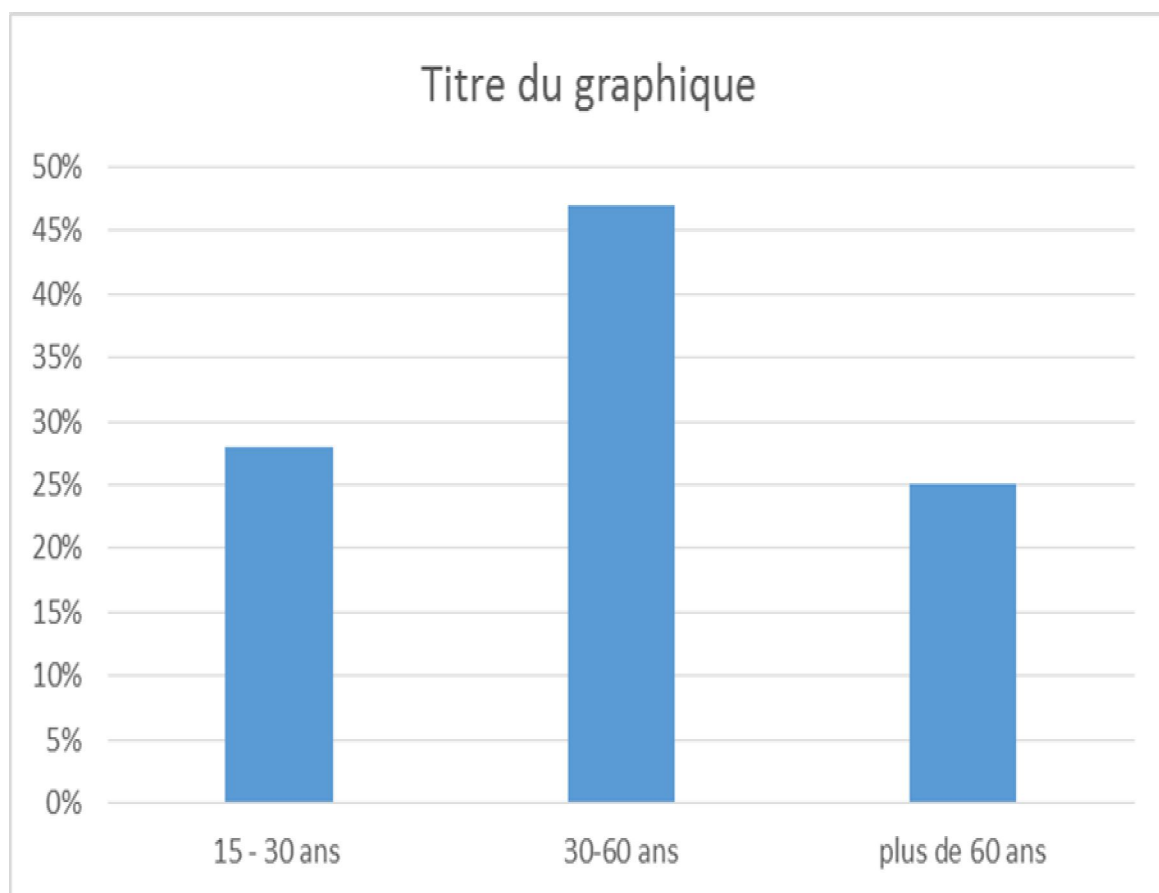


Figure 4 : répartition des patients selon la catégorie d'âge

3. Répartition des patients selon la classification ASA :

- - La majorité des patients étaient ASA I (94 %), le reste était ASA II (6%)

4. Répartition selon les antécédents

- 37 % (n = 37) des patients adhérent à l'étude ne présentaient aucun antécédent pathologique .
- Les pathologies les plus retrouvés chez les patients ont été classés comme suit (tableau 1) :

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents pathologiques :

Antécédents	Pathologies	Nombre de cas
Médicaux	HTA	14
	Goutte chronique	1
	HBP	4
	Coliques néphrétiques	2
	Diabète type 2	18
	Sciatalgie	2
	Métrorragies	3
	Cardiopathie ischémique	4
	Fibrose pulmonaire	1
Chirurgicaux	RTUV	3
	RTUP	4
	Appendicectomie	4
	Ostéosynthèse de fracture	5
	Cure d'hernie inguinale	3
	Arthroscopie	2
	Cholécystectomie	3
	Amputation	1
	Hémoroidéctomie	1
	Fistule anale	1
Toxiques	Tabagisme chronique	26
	Alcoolisme chronique	2

II. INDICATION CHIRURGICALE

1. Répartition des patients selon le type de chirurgie :

- Les indications opératoires étaient réparties entre 5 types de chirurgie, avec une domination de la chirurgie traumatologique et orthopédique,

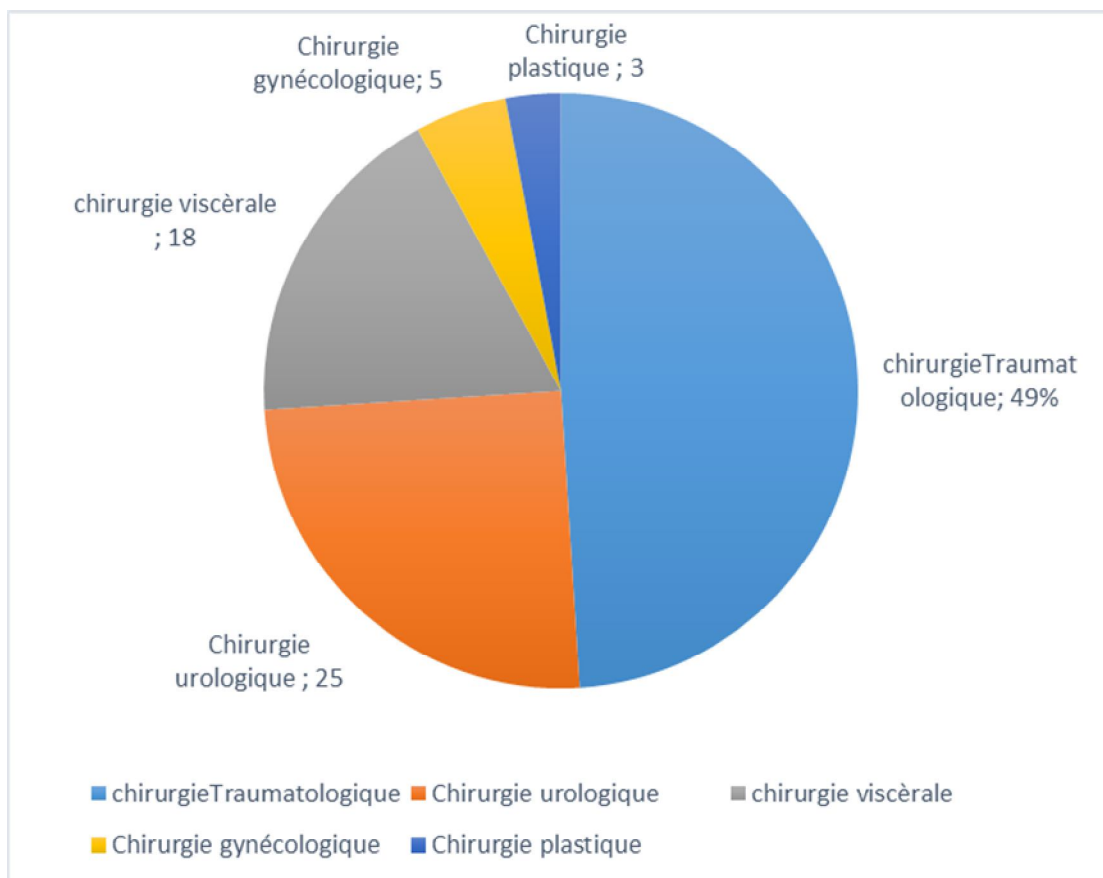


Figure 5 : répartition des patients selon le type de chirurgie

2. répartition des patients selon l'indication chirurgicale : (tableau 2)

Tableau 2 : répartition selon l'indication chirurgicale

Spécialité	Nombre de cas	Pourcentage	Indication chirurgicale	Nombre de cas
Chirurgie traumatologique	49	49%	Fracture de l'avant pied	3
Arthroscopie du genou			8	
Fracture bimaleolaire			7	
Fracture de jambe			4	
Ablation de matériel			6	
Abcès de la cuisse			1	
Rupture du tendon d'achil			1	
Rupture du ICA			6	
Fracture du col du fémur			9	
Amputation			4	
Chirurgie urologique	25	25%	RTUP	3
Montée de sonde JJ			1	
RTUV			7	
Varicocèle			4	
cystoscopie			5	
hydrocèle			4	
tumeur testiculaire			1	
Chirurgie viscérale	18	18%	Hernie inguinale	8
Fissure anale			1	
fistule anale			4	
abcès anal			2	
hérnie ombilicale			1	
Appendicéctomie			3	
Chirurgie gynécologique			5	5%
Chirurgie plastique	3	3%	Plastie de brulure	3

3. Répartition des patients selon l'efficacité du bloc :

- le bloc sensitivomoteur été complet dans 95 % des cas, 5% on nécessités une sédation de complément.

4. Répartition des patients selon la durée de l'intervention

- la durée moyenne d'intervention étant de 68,9 min (extrêmes allant de 30 à 200 min)

III. TOLERANCE DE LA RACHIANALGESIE : GROUPE A / GROUPE B

1. Evolution de la pression artérielle selon le Protocol :

- Aucun cas d'instabilité hémodynamique n'a été noté, les variations des moyennes des chiffres de pression artérielle restaient faibles :
- Entre 130 et 140 mmHg pour la PAS,
- Entre 65 et 75 mmHg pour la PAD

1.1 Evolution de la pression artérielle systolique : (figure 6)

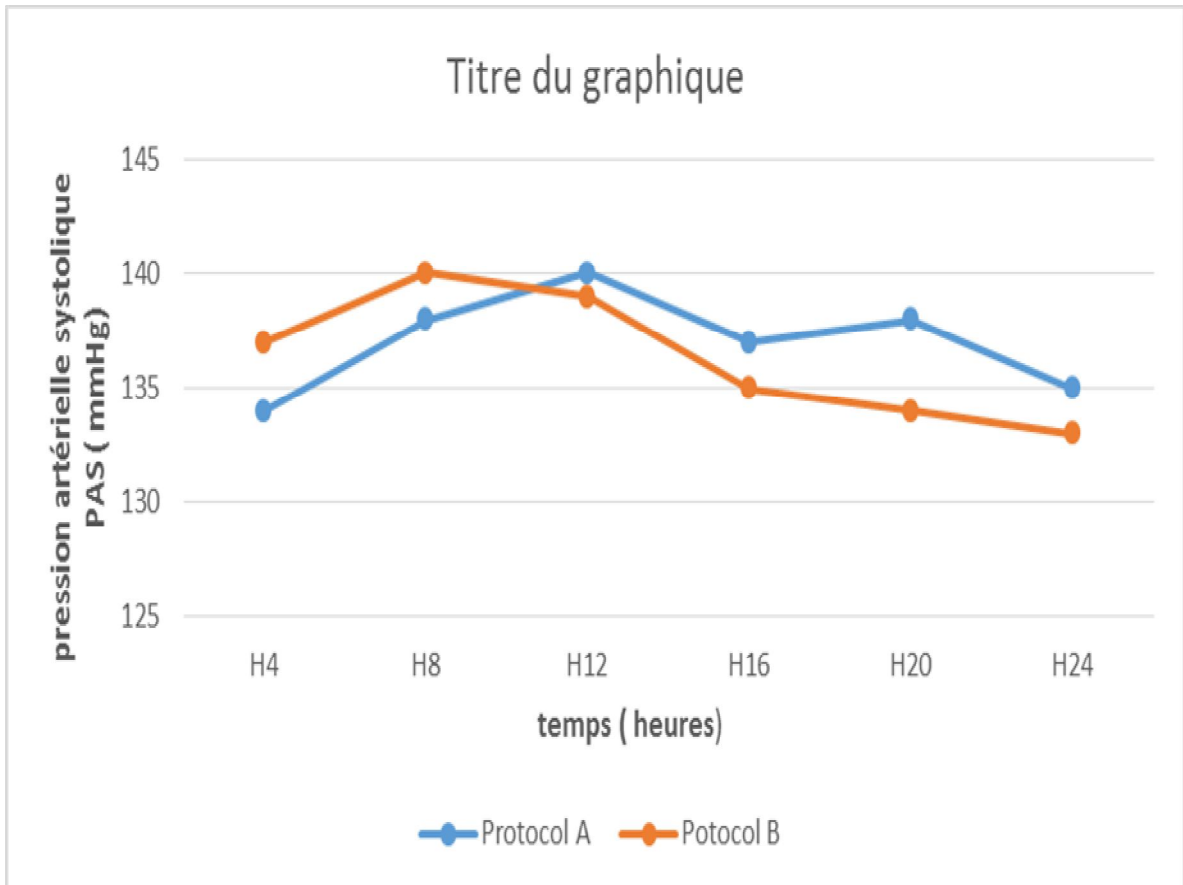


Figure 6 : Evolution des valeurs moyennes de pression artérielle systolique.

1.2 Evolution de la pression artérielle diastolique (figure 7)

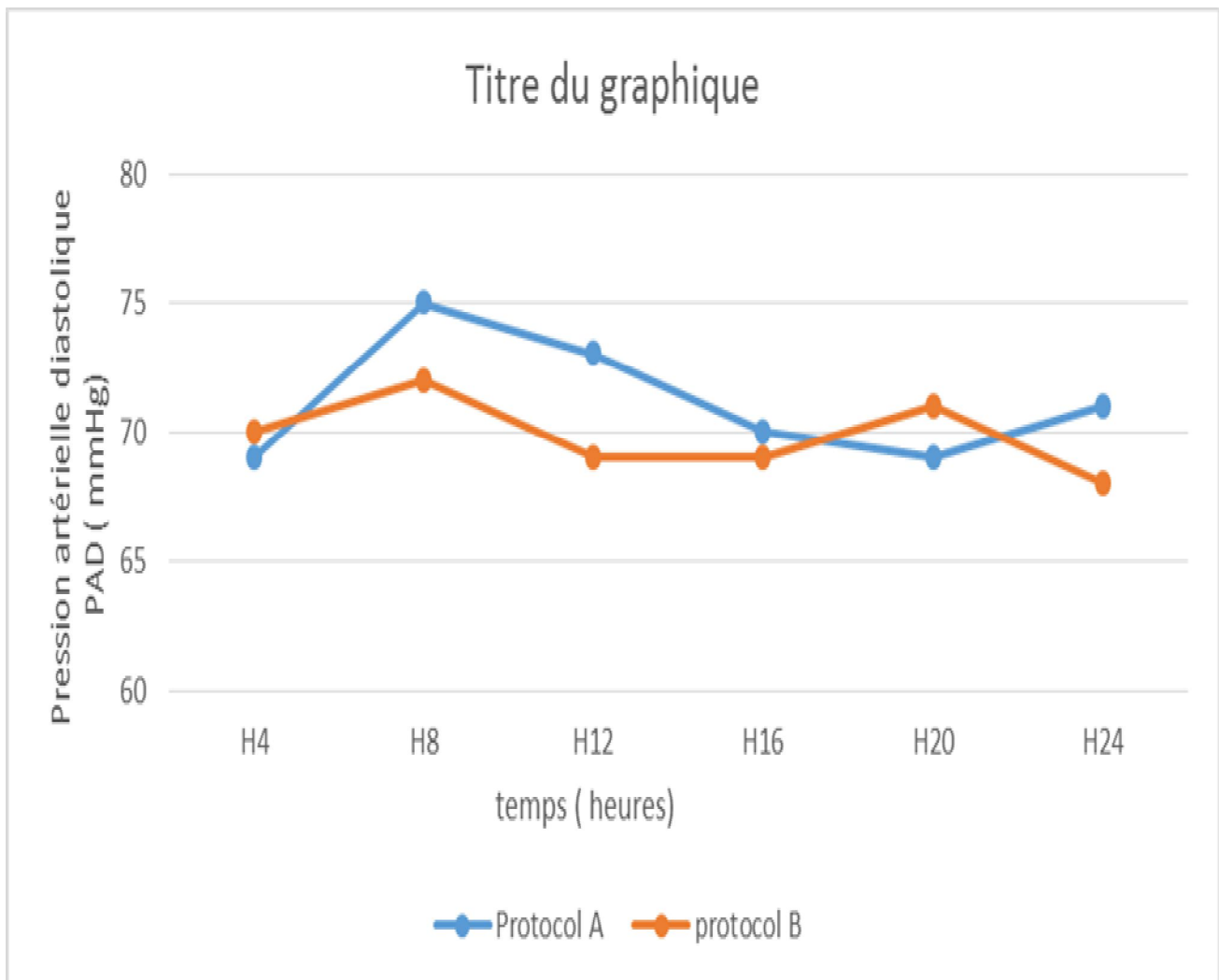


Figure 7 : Evolution des valeurs moyennes de pression artérielle diastolique.

2. Fréquence cardiaque :

- La fréquence cardiaque a variée entre 68 et 89 battements par minute. Aucun épisode de tachycardie n'a été noté (figure 8)

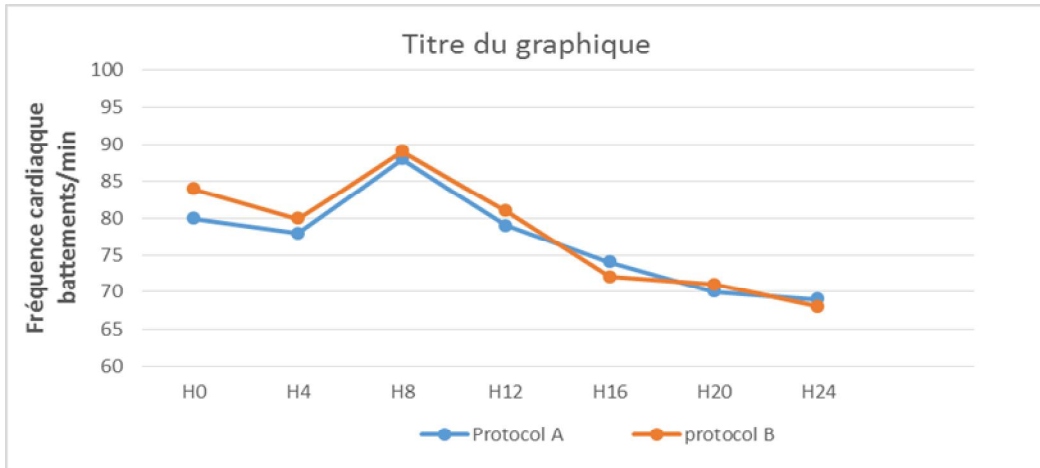


Figure 8: Evolution des valeurs moyennes de la fréquence cardiaque

3. Fréquence respiratoire :

- Tous les patients ont gardé une fréquence respiratoire stable durant les 24 heures post-opératoires

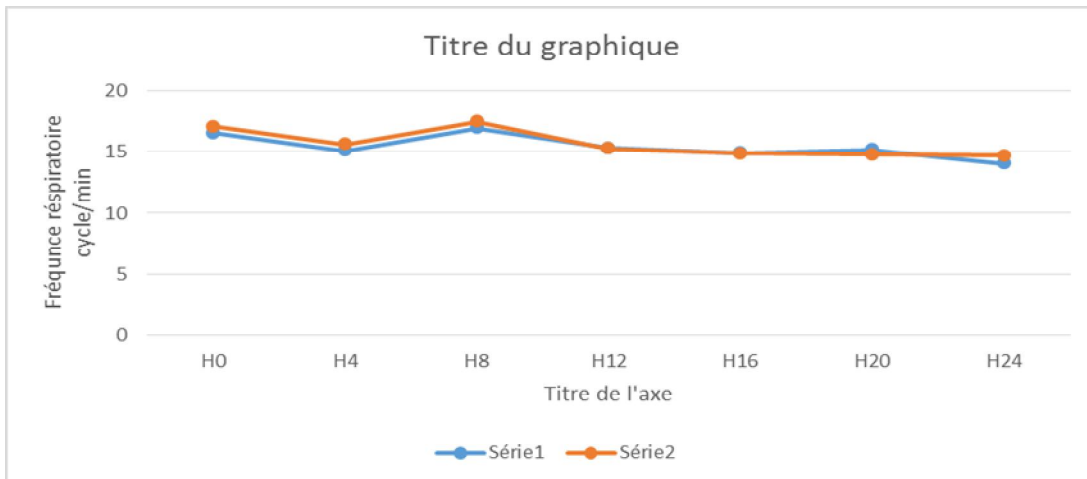


Figure 9 : Evolution des valeurs moyenne de la fréquence respiratoire

4. Saturation pulsée en oxygène:

- Tous les patients ont eu à l'admission et ont gardés une saturation en oxygène supérieure à 96% Pendant les 24 heures de surveillance : (figure 10)

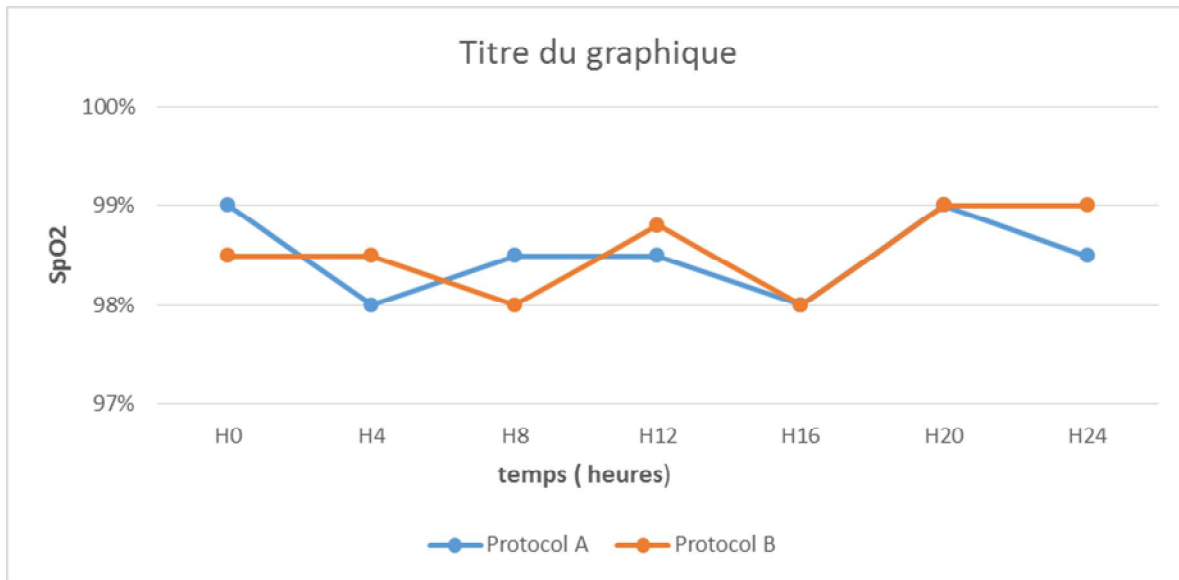


Figure 10 : Evolution des valeurs moyennes de la SpO2

5. Effets secondaires selon le Protocol : (tableau 3)

Tableau 3 : effets secondaires liés à la morphine :

	Protocol A		Protocol B	
	Effectif	Fréquence	Effectif	Fréquence
Prurit	2	4%	1	2%
Rétention aigue d'urine	3	6%	2	4%
Détresse respiratoire	0	0%	0	0%
NVPO	12	24%	8	16%
Hypotension orthostatique	2	4%	1	2%
iléus postopératoire	1	2%	0	0%

IV. EFFICACITE DE LA RA MORPHINIQUE

1. Répartition des patients selon le temps de la première demande en analgésie. (figure11)

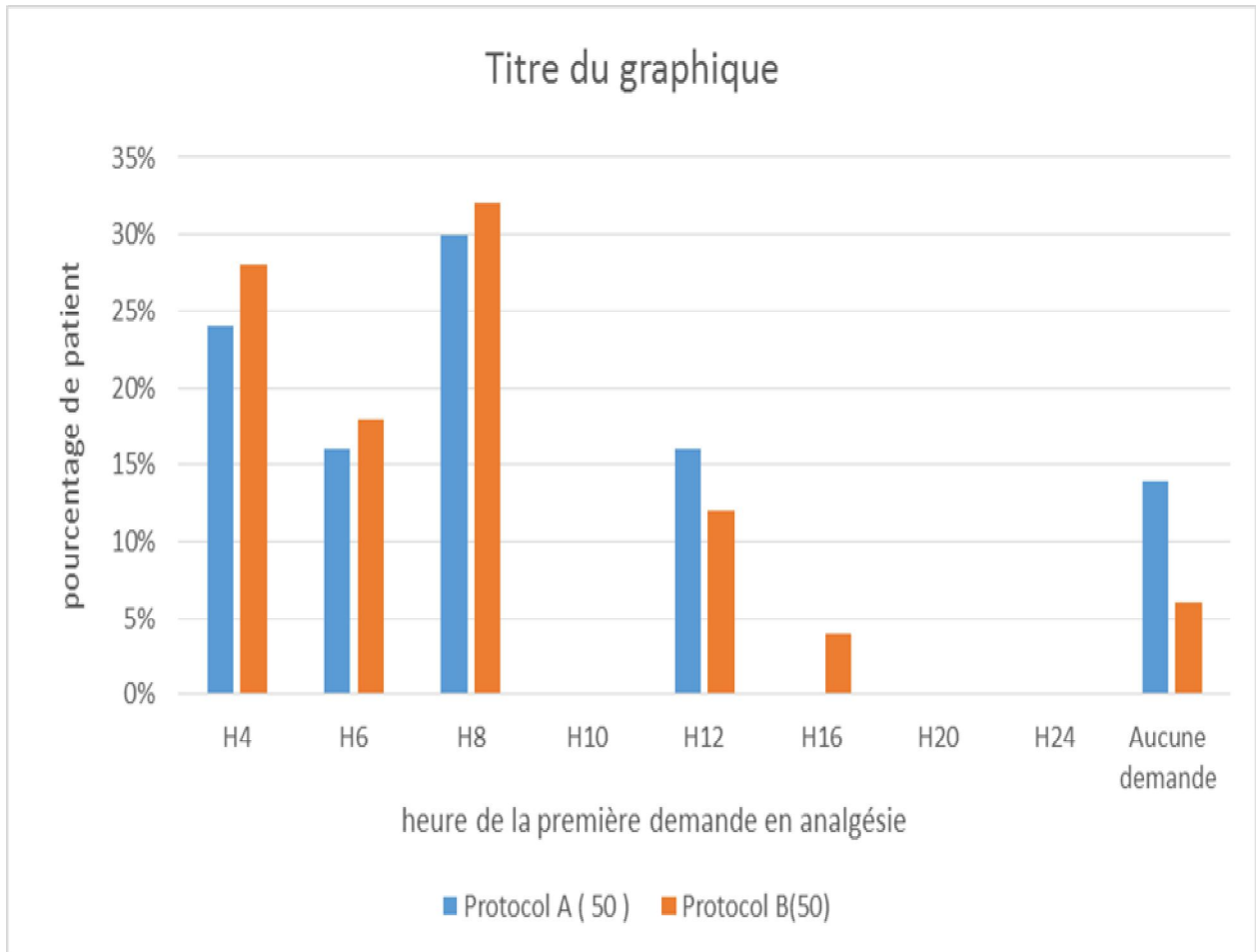


Figure11 : délai de la première demande d'analgésie

2. Evolution de l'intensité de la douleur en fonction des protocoles

L'intensité de la douleur postopératoire était en moyenne légère chez les patients des 2 groupes, avec un score EVA entre 0 et 4. (Tableau 4)

Tableau 4 : Comparaison des moyennes de l'EVA chez les patients des 2 groupes

Heures post-opératoire	EVA moyenne (Groupe A)	EVA moyenne (Groupe B)	Valeur statistique P
H4	0,9	1,38	1,20
H8	3,02	3,16	0,34
H12	2,26	2,34	0,72
H16	1,24	0,96	1,03
H20	0,42	0,52	0,52
H24	0,34	0,53	1,10

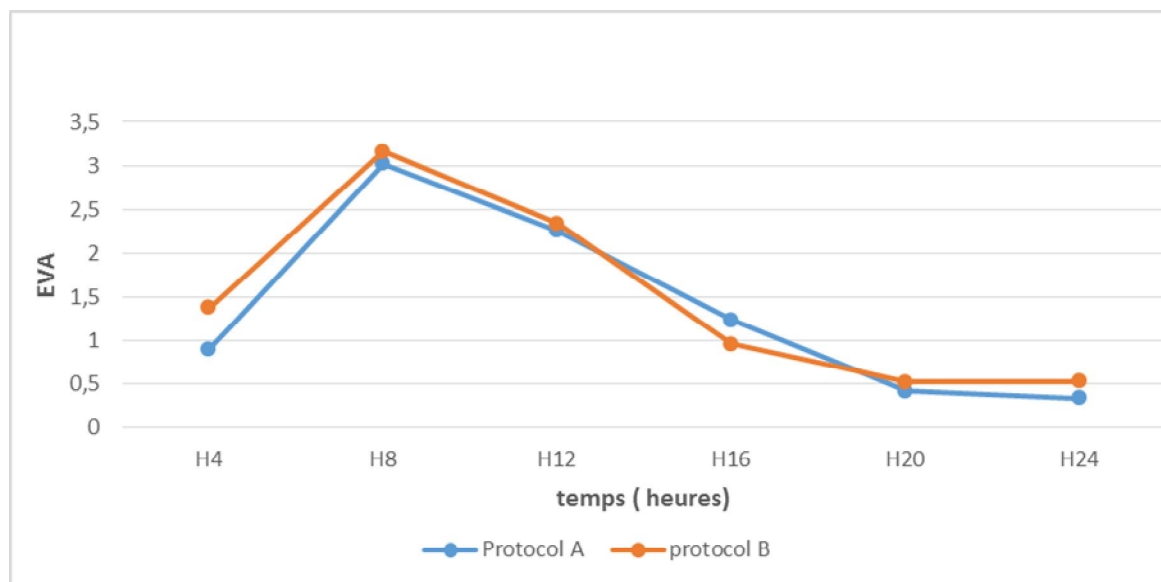


Figure 12 : Evolution de la douleur post-opératoire chez les patients des 2 groupes

3. Satisfaction :

- la majorité des patients étaient satisfaits ou très satisfaits de la qualité de l'analgésie postopératoire. (figure 13)

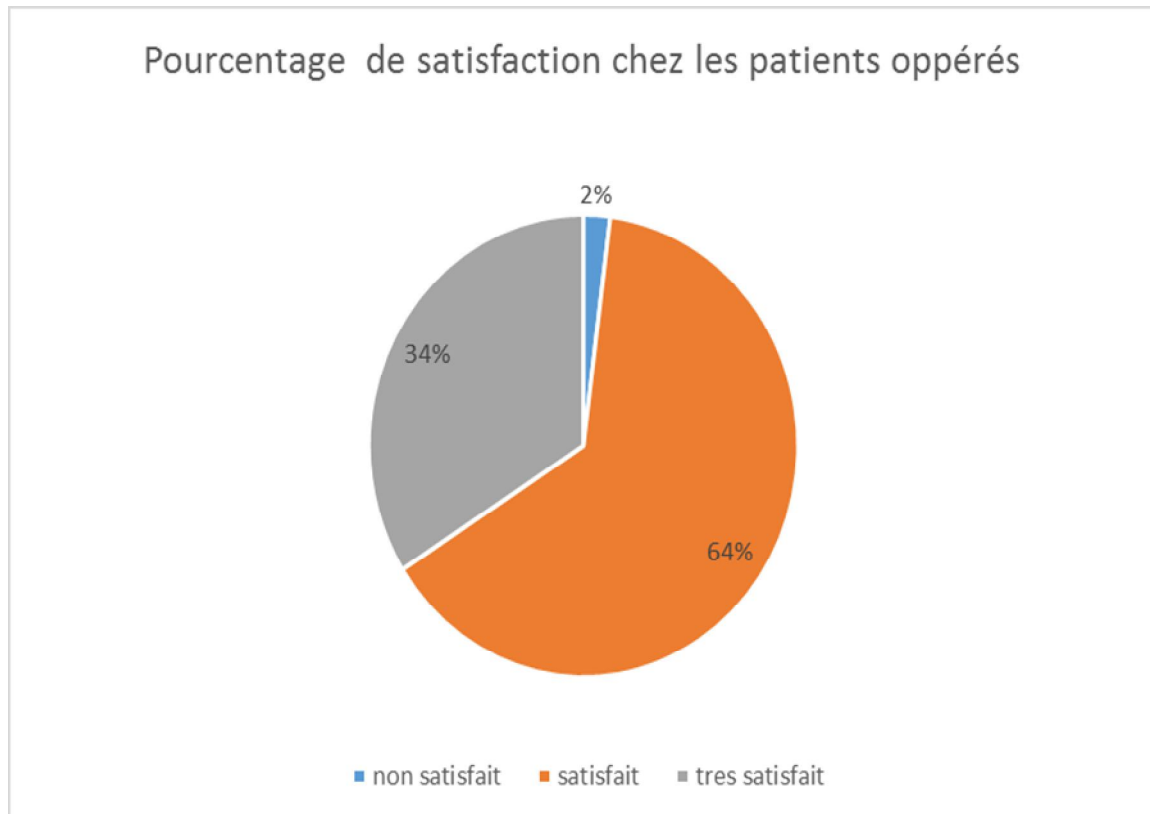


Figure 13 : répartition des patients opérés selon la satisfaction analgésique



Discussion

I. LA RACHIANESTHESIE

1. Introduction

- La rachianesthésie est une ponction lombaire avec administration d'un anesthésique local dans l'espace sous arachnoïdien, C'est une technique d'anesthésie simple et fiable particulièrement indiquée en chirurgie sous ombilicale

- La rachianesthésie réalise une section chimique ou bloc des racines rachidiennes motrices, sensibles et sympathiques de la moelle.

- Le niveau supérieur du bloc, déterminé par la distribution de l'anesthésique local dans le LCR, avant sa fixation sur les racines, dépend de la technique d'injection (niveau de ponction, vitesse d'injection, position du patient), de la solution injectée (volume, baricité), du patient (âge, taille, poids). (6)

- Le bloc sympathique, plus étendu que le bloc sensitivo-moteur, entraîne une vasodilatation constante et peut avoir un retentissement cardiaque, respiratoire, neurologique et digestif, s'il est trop étendu. (7)

- La rachianesthésie (RA) représente actuellement 30 % des techniques d'anesthésie locorégionale, cette technique anesthésique possède une histoire ancienne et une littérature imposante dont la synthèse pour une pratique quotidienne nécessite une actualisation des connaissances. (8)

- Elle s'est enrichie de l'échographie permettant une identification précise du niveau de ponction ainsi que la profondeur de l'espace sous arachnoïdien

- La mise sur le marché prochain de la chloroprocaine, anesthésique local (AL) de courte durée d'action, est susceptible de faire redécouvrir la RA en particulier pour l'ambulatoire depuis la disparition de la lidocaïne hyperbare pour une toxicité neurologique documentée (9,10)

2. Anatomie

- Sur le plan anatomique, les vertèbres et les ligaments vertébraux avec le ligament jaune, le ligament interépineux, et le ligament susépineux, forment le canal ostéoligamentaire du rachis qui contient le sac dural, limité par les méninges.

- L'espace sous-arachnoïdien, entre l'arachnoïde et la pie-mère en continuité avec les ventricules cérébraux, se termine en cul-de-sac au niveau sacrée.

Il contient le LCR et des structures nerveuses avec la moelle épinière qui se termine par la queue de cheval et le filum terminale d'où naissent les racines rachidiennes qui quittent le sac dural par les trous de conjugaison (6)

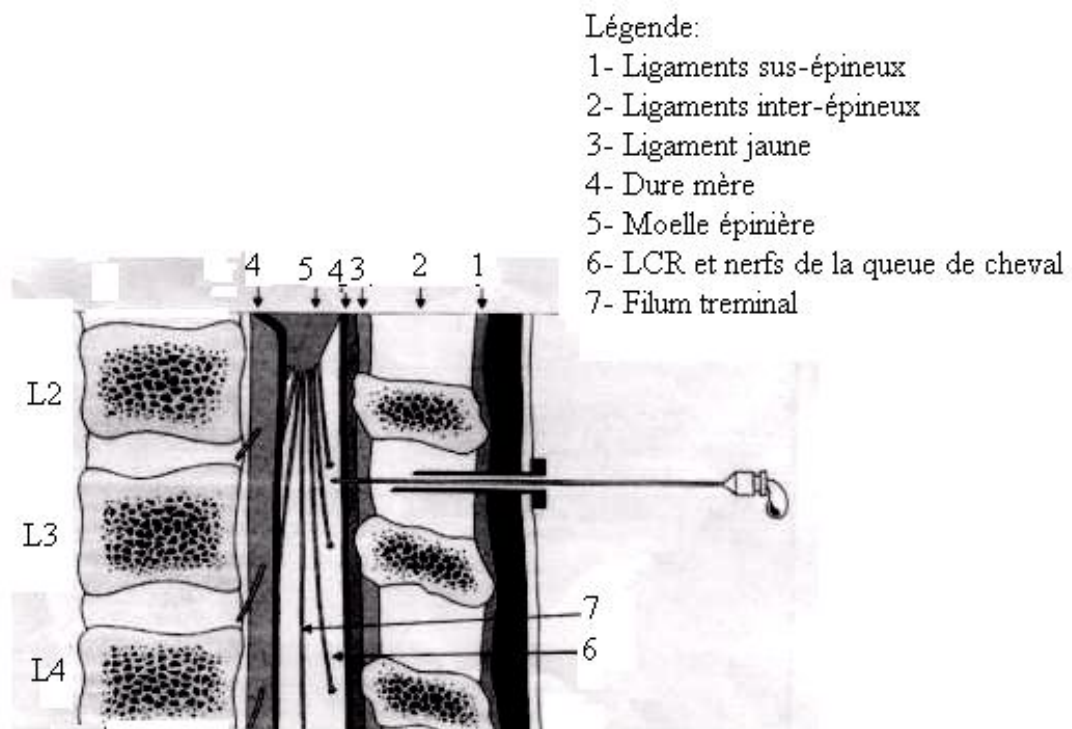


Figure 14 : rachianesthésie, données anatomiques du rachis lombaire

3. Produits utilisés :

3.1 Les anesthésiques locaux :

- La bupivacaine reste la molécule la plus utilisée en France. En dehors de l'obstétrique, 10 mg de bupivacaine produisent un bloc sensitif médian en T7, une durée de bloc sensitif en T10 de 88 ± 40 min et une durée de régression entre deux niveaux de 33 ± 16 min (11).

- La lévobupivacaine 0,5 % (isomère lévogyre de la bupivacaine) possède un profil similaire à la bupivacaine 0,5 % (13,14)

- La ropivacaine, énantiomère lévogyre, possède une liposolubilité et une longueur de chaîne latérale inférieures à la bupivacaine, avec comme traduction clinique, une réduction du bloc moteur (en particulier sur les fibres A δ) et un délai d'installation similaire avec une dose optimale de 8 à 12 mg (11,15)

- Deux « nouveaux » anesthésiques locaux de courte durée d'action disponibles pour la rachianesthésie la prilocaïne, HyperBare la 2-chloroprocaïne, IsoBare

- Ces nouveaux anesthésiques ne paraissent pas plus toxiques que la bupivacaine en rachianesthésie et présentent un risque d'irritation radiculaire transitoire 5 à 6 fois moins élevé que celui de la lidocaïne (16)

3.2 Adjuvants des AL : opiacés

Les opiacés IT ont une action spinale et supraspinale. De manière schématique, un opiacé liposoluble possède un profil analgésique d'une durée inférieure à 4h alors que la morphine, hydrosoluble, dépasse 6h avec un risque de dépression respiratoire retardée. (figure15)

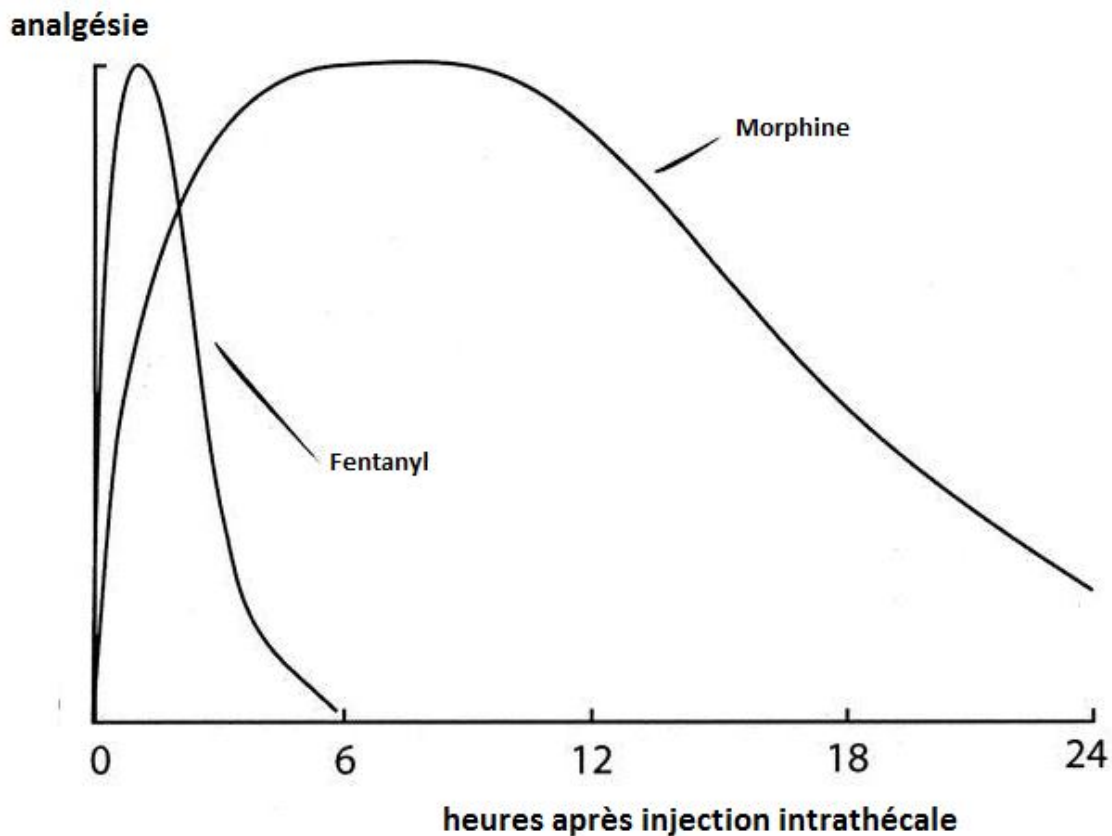


Figure 15 : profil analgésiques des opiacés injectés en intrathécale (morphine vs fentanyl)

- Malgré une différence de liposolubilité, la distribution initiale dans le LCR est identique pour la morphine et le fentanyl.(17) en suite le caractère hydrophile de la morphine explique une distribution lente vers la substance grise (compartiment cible) et la persistance prolongée de fortes concentrations dans le LCR, phénomène qui n'est pas observé avec les agonistes liposolubles tels que le fentanyl ou le sufentanil qui pénètrent rapidement dans la substance grise mais aussi dans la substance blanche et qui rétrodiffusent aisément à travers la dure-mère vers l'espace péri-dural et la circulation sanguine. (18)

3.3 Autres adjuvants :

- La clonidine possède une action α_2 -agoniste au niveau de la corne postérieure, inhibe en partie la libération de substance P, et agit aussi sur les récepteurs imidazolines.

- La clonidine augmente la durée du bloc moteur et prolonge la durée d'analgésie sans effet dose-dépendant mais expose au risque d'hypotension sans majorer le risque de bradycardie. (19)

-L'intérêt du magnésium IT tient surtout de son effet bloqueur non compétitif des récepteurs NMDA et réduit l'activation de la sensibilisation centrale au sein de la corne postérieure (20). Sa neurotoxicité potentielle fait encore débat.

4. Indications de la rachianesthésie

- les indications perpétuelles de la rachianesthésie sont les interventions de durée moyenne ne requérant pas un niveau supérieur de bloc excédent T10. (21,22)
- Les indications classiquement retenues sont :
 - la chirurgie périnéale (génitale, proctologique)
 - la chirurgie urologique basse (prostate, vessie, bas urètre) et Endoscopie des voies urinaires
 - La chirurgie des membres inférieurs (orthopédie, traumatologie)
 - La chirurgie vasculaire des membres inférieurs
 - La chirurgie pelvienne et sous méso-colique
 - En gynéco-obstétrique, la césarienne présente l'indication principale de la rachianesthésie. Elle est également proposée pour les manœuvres d'extraction à la vulve lors de l'accouchement par voie basse, ainsi que les épisiotomies et leurs réfections.

La rachianesthésie est également indiquée chez les malades fragiles : insuffisance rénale, hépatique.

5. Contre-indication à la rachianesthésie(23)

Sont considérées comme des contre-indications absolues :

- Refus du patient
- Infection localisée au niveau du site de ponction
- Infection généralisée (septicémie, bactériémie)
- Allergie aux anesthésiques locaux

- Hypertension intra crânienne
- Hypovolémie
- Hypertension artérielle instable
- Troubles de l'hémostase
- Insuffisance cardiaque décompensée
- instabilité hémodynamique

Contre-indication relatives

- Maladie du système nerveux central
- Douleur dorsale chronique
- Terrain migraineux
- Chirurgie rachidienne antérieure

Il faut dans ces cas évaluer le rapport risque/bénéfice de la rachianesthésie pour chaque patient.

6. Complications : (23,24)

- Les incidents et accidents consécutifs à la rachianesthésie sont multiples, et une énumération exhaustive peut donner à tort l'impression d'une fréquence de survenue élevée, parmi les complications les plus fréquentes :

Complications aiguës

- Hypotension artérielle
- bradycardie
- somnolence
- confusion
- Paresthésie
- Lésions nerveuses directes
- Ponction vasculaire
- Dyspnée
- Nausées et vomissements

Complications post opératoires

- Hématome péri-médullaire
- Céphalées post-ponction duremérienne
- Douleurs dorsales
- Rétention urinaire
- Troubles neurologiques
- Infection

II. LA MORPHINE INTARHECHALE

1. Introduction

- L'opium est extrait du *Papaver somniferum* ou pavot à opium, (figure 16) Utilisé depuis au moins 6000 ans pour soulager la douleur, des traces de son utilisation sont retrouvées dans des documents égyptiens, grecs, romains et chinois

-La base moderne de la pharmacologie de l'opium a été établie par Sertürner, un pharmacien allemand, qui isola une substance alcaline active pure de l'opium en 1806, Ce fut un événement marquant dans la mesure où il fut le premier à isoler un principe actif d'une herbe ou d'une plante médicinale (produit naturel) et à lui attribuer des vertus thérapeutiques.

-Sertürner proposa le nom de « morphine » d'après le nom de la divinité grecque des rêves, Morphée (Μορφεύς) La morphine est ainsi l'un des constituants purifiés de l'opium. (25,26)

- 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. (25)



Figure 16 : *Papaver somniferum* ou pavot à opium

2. Histoire de l'analgésie morphinique par voie spinale

- L'administration pour la première fois chez l'homme d'un morphinique remonte à la fin des années 70 avec des doses testées à l'époque de l'ordre de 20 mg (27). Les effets analgésique étaient francs.

- Il a été alors mis en avant que la combinaison anesthésique local-morphine était l'approche la plus rentable (28) (29).

- Depuis le début des années 90, avec le développement de matériel de ponction, la rachianalgésie a retrouvé une diffusion plus élargie.

C'est surtout en obstétrique que son utilisation a été la plus importante, il a été ainsi possible de définir que de faibles doses de morphine (0,1mg) permettaient chez une femme jeune sans facteur de risque (obésité, pathologie associée) d'obtenir une analgésie prolongée en moyenne de 12 heures (extrêmes 4-24h) sans retentissement clinique ni para clinique sur des tests évaluant la fonction respiratoire.

- IL a été ensuite envisagé de diffuser cette technique dans la chirurgie non obstétricale. Plus récemment, la disparition de la lidocaïne pour la rachianesthésie a vu se développer les combinaisons de faibles doses de bupivacaïne et de morphiniques permettant une anesthésie de bonne qualité sans prolongation excessive du bloc moteur et sensitif. (29)

3. Rappels Physiologiques :

3.1. Les endomorphines :

- Les endorphines ou « morphines endogènes », mis en évidence par Hugues,(30) 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.

3.2 Les récepteurs des opioïdes :

- - C'est Kosterlitz en 1972, et Pert et Snyder en 1973 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. (31)
- - 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 5 :

Tableau 5 : 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

a. 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.

b. Récepteurs δ (OP1) :

Dont la stimulation modulerait l'activité des récepteurs μ .

c. 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 .

d. 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.

3.3 Distribution des récepteurs morphiniques :

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

a. 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 noeud 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.

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 6). (32)

Tableau 6: Modes d'action comparés des opiacés et des anesthésiques locaux

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

3.4 Fonctions des récepteurs (tableau7):

a. 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 cardiovasculaires le transit intestinal, la mémoire, les fonctions immunitaires ...

b. 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.

c. 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 7: 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

3.5 Mécanismes d'action des récepteurs opioïdes :

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

3.5.1 L'étage spinal :

a. 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 reçoivent 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 17).

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.

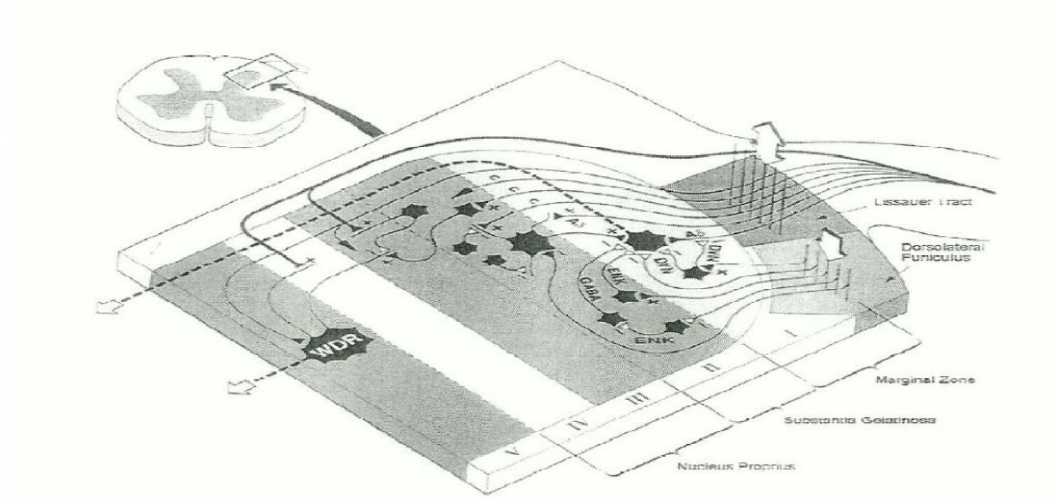


Figure 17: Représentation schématique de la corne dorsale de la moelle. Connexions du neurone de premier ordre avec les interneurons et les neurones convergents (WDR). Les neurotransmetteurs des interneurons comprennent le GABA, les enképhalines, la dynorphine.

- 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.

b. 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 (figure18). Ceci explique en partie, la capacité qu'ont les inhibiteurs calciques de potentialiser l'analgésie induite par les morphiniques.

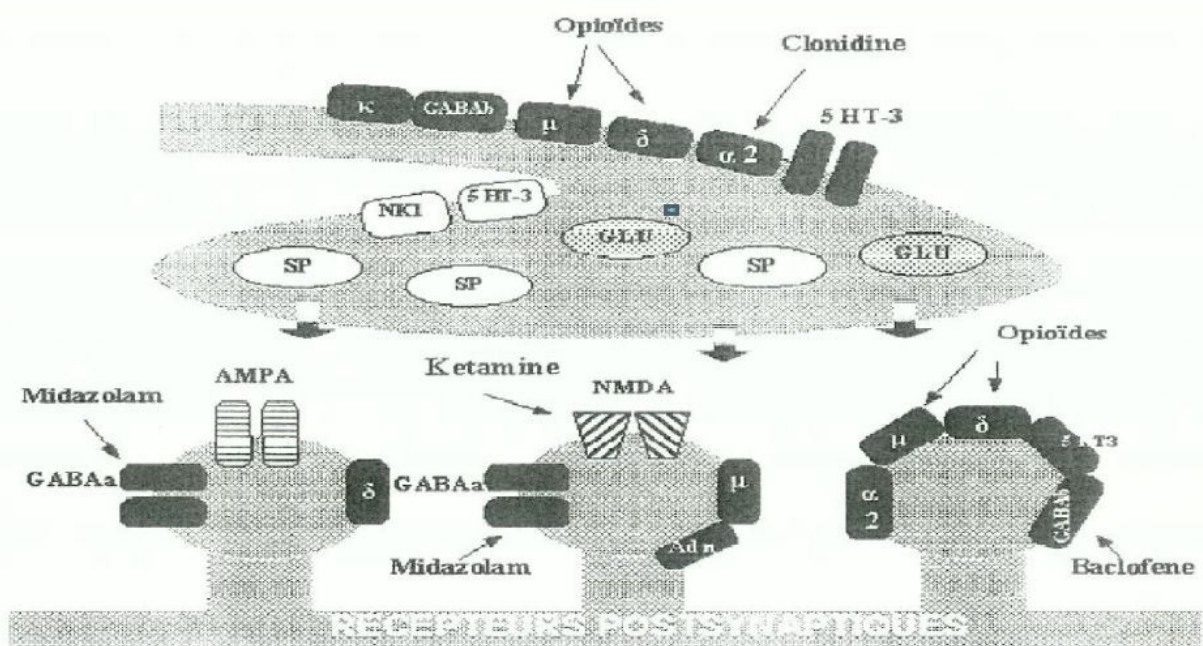


Figure 18: Récepteurs présynaptiques et postsynaptiques de la corne dorsale.44

c. 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.

3.5.2 Au niveau supraspinal :

a. Contrôle médullaire d'origine supraspinal :

- L'activation de systèmes inhibiteurs descendants dans la moelle et la substance grise périaqueducale (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.

b. 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). (33)

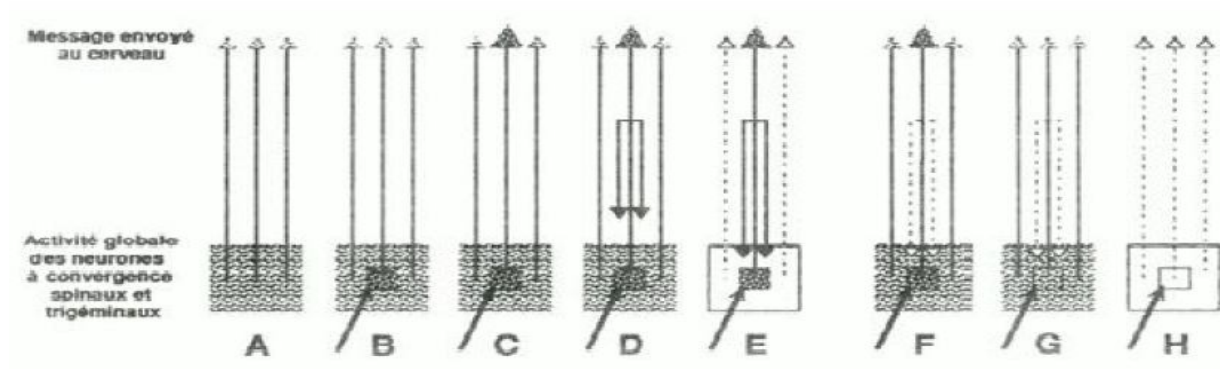


Figure 19: Interprétation hypothétique de l'activité des neurones de la corne dorsale :

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).

III. PHARMACOLOGIE DES MORPHINIQUES EN INTRATHECAL :

1. Le liquide céphalorachidien (LCR) :

- Le LCR est contenu dans les 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 4ème 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 physicochimiques 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 barrière 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.(34)

-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.(34)

Tableau 8: 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,(35)

- la résorption vasculaire initiale étant quasiment inexistante. La concentration en morphine décroît lentement dans le LCR, 2 à 5 heures après l'injection.(36)

- 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 obtenu (24). En effet, le pic des concentrations plasmatiques obtenu une heure après injection intrathécale de 0,25 mg morphine est de 4,2 ng/ml,(35) 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

IV. EFFETS INDESIRABLES DES MORPHINIQUES PAR VOIE INTRATHECALE :

- 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.(38)

- Le mécanisme du prurit semble être indépendant d'une libération d'histamine par les mastocytes. En effet, les antihistaminiques sont en règle peu efficaces.(39)

-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,(40) le propofol,(41) les antagonistes des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine ,(42) et la nalbuphine.(43)

- L'incidence du prurit dans la littérature est variable de 0 à 100% selon les auteurs (44, 46) et semble plus fréquent avec la morphine qu'avec les morphiniques de synthèse.(47,45)

- Dans notre étude, l'incidence du prurit était beaucoup plus faible, sans différence significative entre les deux Protocoles ; chez 4% les patients ayant reçu 100 µg de morphine en intrathécale et chez 2 % des patients du groupe B (sous 75 µg de morphine), Il s'agissait d'épisode de prurit d'intensité modéré, non récurrent n'ayant nécessité aucune intervention thérapeutique.

- Ceci peut s'expliquer par la faible posologie de morphine utilisée

- Les données de la littérature concernant la relation entre la posologie de morphine injectée en intrathécale et l'incidence du prurit sont contradictoires.(43,48)

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.(49)

2. Nausées et vomissements :

- L'incidence des NVPO est proche de celle retrouvée avec la morphine systémique, de l'ordre de 30%. (50,51)

- 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% (52)

- Leur incidence est dose dépendante.(53) et sont plus fréquents chez la femme et surtout liés à l'utilisation de morphine, comparativement aux autres morphiniques.(38,49)

- 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 (54)

- Dans notre étude, 24% des patients ont présenté des NVPO dans le groupe A, contre un taux significativement plus faible, 16%, chez les patients du groupe B (p = 0,04)

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%. (55)

3. 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.(56)

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'oesophage, 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.(50,51)

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.

Dans notre travail, un seul cas d'iléus réflexe a été signalé, au sein du groupe A, le reste des patients ont repris leurs transit dans les 24h suivant l'acte chirurgical.

4. Rétention urinaire :

- La rétention urinaire est multifactorielle et dépend notamment du type de chirurgie, Elle survient principalement après chirurgie ano-rectale et pelvienne.(57)
- 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.(51,58)
- La rétention urinaire est rencontrée plutôt après administration périmédullaire que par voie intraveineuse, et principalement avec la voie intrathécale : 38% versus 13% par voie périurale.(59)
- Elle est d'installation rapide, elle apparaît vers la 15ème minute et peut se prolonger une dizaine d'heures.(58)
- La rétention urinaire est due à l'action des opiacés sur les récepteurs spécifiques médullaires sacrés, intervenant dans l'innervation parasymphatique vésicale.(51,60)
- 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.(57)
- 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.(57,49)

- 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.(58)

-Dans notre travail l'incidence de la rétention urinaire était de 6 % chez les patients du groupe A et de 4% chez les patients du groupe B.

5. Dépression respiratoire :

- La dépression respiratoire est la complication la plus redoutée après l'administration intrathécale de morphine (61), Quelques mois après l'introduction de la morphine intrathécale en clinique humaine a été décrit le premier cas de dépression respiratoire. (51)

- Elle est d'installation progressive et toujours précédée d'une sédation importante, secondaire a l'hypercapnie.(58,49)

- 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. (38) , Le risque de dépression respiratoire est de 3% dans l'étude de Gwartz (46) et de 0,7% dans celle d'Abouleish.(62) 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.(49)

Son incidence est variable en fonction de la nature du morphinique et de sa posologie (entre 0,07% et 0,5%).(63)

-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,(64)

-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).

-La morphine quel que soit son 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.(65)

- 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} heure et la pente de la courbe de réponse ventilatoire au CO₂ est diminuée entre la 2^{ème} et la 12^{ème} heure. (66)

- 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.(58)

Aucune dépression respiratoire secondaire à l'injection intrathécale de morphine n'a été décrite après la 24^{ème} heure.(50)

Bailey (66) 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 cell En chirurgie orthopédique,

Cole (67) 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.

-Dans notre étude aucun cas de détresse respiratoire n'a été signalé, tous les patients ont gardé en saturation pulsée en O₂ supérieure à 96% et une fréquence respiratoire normale pendant la période de surveillance postopératoire.

Il est décrit un certain nombre de facteurs pouvant majorer le risque respiratoire: (50,49)

- sujets âgés,
- voie intrathécale comparée à la voie péridurale,
- morphine comparée aux dérivées 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.(67,68)

-Cette surveillance doit être systématique pendant les 24 premières heures postopératoires pour des doses de morphine intrathécale supérieures à 0,3 mg. (58)

6. 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.(53)

- 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 de 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.(53,69)

- La morphine intrathécale permet une diminution partielle de la réaction de stress liée à la chirurgie.(70,71)

- 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.

7. Autres effets secondaires:

7.1. 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.(49)

7.2. 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.

7.3. 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.(51,50,72)

7.4. 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.(50)

7.5. 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.(50)

7.6. 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.

7.7. Rétention hydrique :

Les morphiniques sont souvent associés à une baisse du débit urinaire. Une oligurie et une rétention hydrique se manifestant par des oedèmes périphériques ont été décrites après administration intrathécale de morphine.(50)

-Une élévation de la sécrétion d'hormoneantidiurétique (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.⁷³ La stimulation chirurgicale elle-même engendre une élévation marquée de cette sécrétion.⁽⁷³⁾

-La réaction de l'organisme à la chirurgie induit une libération de catécholamines endogènes, stimule l'axe hypothalamo

hypophysocorticosurrénalien 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 périmédullaire après migration céphalique serait capable de stimuler la sécrétion d'ADH, en dépit d'une analgésie efficace.⁽⁷⁴⁾

V. LA DOULEUR POST OPERATOIRE :

1. Définition :

- En 1979, l'Association Internationale de l'Etude de la Douleur donne une définition de la douleur : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en terme d'un tel dommage ».

- La douleur aiguë est le plus souvent due à des stimuli nociceptifs tels qu'une blessure, une maladie ou une dysfonction organique; l'acte chirurgical peut être assimilé à une blessure (1, 75)

- Une chirurgie mineure va ainsi provoquer une réaction neurovégétative moindre comparée à une chirurgie majeure telle qu'une chirurgie abdominale haute ou cardiaque (75). Une classification selon l'intensité et la durée de la douleur postopératoire en fonction du type de chirurgie est proposée (tableau 9)

- La prise en charge de la DPO fait partie d'une des priorités de santé publique comme en témoigne l'application de plusieurs plans anti douleur depuis 1998 dont il faut prendre compte lors de l'activité anesthésique

- nombreuses études Clinique ont montré que le traitement des douleurs postopératoires reste insuffisant, 80 % des patients pouvant se plaindre de douleurs modérées à sévères pendant la phase postopératoire,

La présence de douleurs mal contrôlées fait aussi chuter drastiquement la satisfaction du patient sur la qualité de la prise en charge hospitalière. (76)

Tableau 9: Intensité et durée de la douleur postopératoire en fonction du type de Chirurgie

	Durée inférieure à 48 heures	Durée supérieure à 48 heures
Douleur forte	Cholécystectomie (laparotomie) Adénomectomie prostatique (voie haute) Hystérectomie (voie abdominale) Césarienne	Chirurgie abdominale sus- et sousmésocolique Oesophagectomie Hémorroïdectomie Thoracotomie Chirurgie vasculaire Chirurgie rénale Chirurgie articulaire (sauf hanche) Rachis (fixation) Amygdalectomie
Douleur modérée	Appendicectomie Hernie inguinale Vidéo-chirurgie thoracique Hystérectomie vaginale Chirurgie gynécologique mineure Coelioscopie gynécologique Mastectomie Hernie discale Thyroïdectomie Neurochirurgie	Chirurgie cardiaque Hanche Chirurgie ORL (larynx, pharynx)
Douleur faible	Cholécystectomie coelioscopique Prostate (résection transurétrale) Chirurgie urologique mineure Circoncision IVG/curetage Chirurgie ophtalmologique	

2. Physiopathologie de la douleur post-opératoire aiguë

- Des décennies de recherche ont établi que la douleur aiguë après chirurgie possède une physiopathologie distincte qui reflète la sensibilisation périphérique et centrale aussi bien que des facteurs humoraux.

- Cela peut dégrader la fonctionnalité et souvent culmine avec une récupération retardée (77, 78).

a. Activation des nocicepteurs, sensibilisation et hyperalgésie

- Le traumatisme tissulaire chirurgical conduit à une activation des nocicepteurs et à une sensibilisation. En conséquence, des individus souffrent d'une douleur continue au repos et des réponses accrues lors de stimuli au site de la lésion (hyperalgésie primaire) (79, 80).

- Différentes procédures chirurgicales impliquent des organes distincts et des tissus spécifiques à l'intérieur et au voisinage de ces organes, créant une variété de modèles de sensibilisation des nocicepteurs et des différences dans la qualité, la localisation, et l'intensité de la douleur post-opératoire.

- Les médiateurs libérés localement et en systémique au cours et après la chirurgie peut contribuer à la sensibilisation des nocicepteurs dont: des prostaglandines, des interleukines, des cytokines et des neurotrophines (e.g., facteur de croissance des nerfs (NGF), facteur neuro trophique dérivé de la plie (GDNF), neurotrophine (NT)-3, NT-5, et facteur neuro trophique dérivé du cerveau (BDNF))(81, 82).

- Une diminution du pH tissulaire et de la pression en oxygène, et une augmentation de la concentration en lactate, persistent sur le site opératoire pendant plusieurs jours. Ces réponses peuvent contribuer à une sensibilisation périphérique (e.g., fibres C musculaires) et un comportement douloureux spontanée après une incision. Des canaux ioniques sensibles aux acides (e.g., ASIC3) transforment probablement ce signal ressemblant à celui d'une ischémie (77,83).

- Des nerfs peuvent être lésés au cours de la chirurgie et ainsi décharger spontanément. Les potentiels d'action spontanés des nerfs endommagés peuvent montrer des caractéristiques qualitatives de douleur neuropathique qui peuvent être présentes précocement dans la période post-opératoire et peuvent évoluer vers une douleur neuropathique chronique (84)

Sensibilisation centrale au cours de la douleur post-opératoire aiguë:

- Les entrées nociceptives au cours et après la chirurgie peuvent déclencher les réponses des neurones nociceptifs au niveau du système nerveux central (sensibilisation centrale) amplifiant ainsi l'intensité douloureuse (85).

- L'amplitude de la sensibilisation centrale dépend de nombreux facteurs, dont la localisation du site opératoire et l'étendue de la lésion.

- Le récepteur à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) est un médiateur de la sensibilisation spinale qui contribue à la douleur et l'hyperalgésie après incision (86).

- D'autres molécules impliquées dans la sensibilisation centrale impliquent la phosphorylation des kinases régulant le signal extra cellulaire (ERK) 1/2, le BDNF, le Facteur de Nécrose des Tumeurs (TNF) α , iNOS, la protéine kinase phosphatase activée par le mitogène (MKP)3, la monoamine oxydase (MAO) B, le récepteur Toll-like (TLR) 4, et la cyclooxygénase (COX) 2 (parmi d'autres).

- Les mécanismes inhibiteurs de la moelle peuvent être capable de prévenir la sensibilisation centrale après chirurgie, par exemple via des adrénocéphales-□□ spinaux, les récepteurs pour l'acide □□- amino-butyriques (GABA), ou de stimuler des transporteurs de glutamate, parmi d'autres mécanismes (87, 88).

- Les opioïdes modulent la sensibilisation centrale par des voies complexes. Quelques études invitro indiquent que les opioïdes peuvent inhiber la sensibilisation des voies nociceptives de la douleur (89, 90)

3. Conséquences cliniques

- Les conséquences de la douleur sur la morbidité et la mortalité peuvent être grandes suivant l'importance de la douleur et donc de l'activité neurovégétative qui en résulte

- Au niveau cardiovasculaire, on peut observer une tachycardie, une hypertension et une résistance accrue de la circulation systémique. Cela a pour conséquence, une augmentation du travail cardiaque et de son besoin en oxygène, ce qui peut être néfaste chez un patient souffrant de cardiopathie telle qu'une insuffisance cardiaque ou une coronaropathie.

- Le système respiratoire doit également augmenter son activité afin de répondre à la demande plus importante d'oxygène du coeur mais aussi du corps entier ; fonction qui peut être compromise lors de maladie pulmonaire.

- Il y a alors un risque augmenté d'atélectasie, d'hypoxémie et une diminution de la toux avec pour conséquence une mauvaise évacuation des sécrétions. Cela peut conduire à des pneumonies.

- L'hyperactivité sympathique a également des répercussions sur le muscle lisse : on peut ainsi constater un iléus réflexe et une rétention urinaire accompagnés de nausées et de vomissements. Une gastrite de stress par augmentation de la sécrétion d'acide gastrique peut également s'observer.

- La douleur agit également au niveau hormonal par une augmentation de catécholamines, de cortisol et de glucagon et une diminution d'insuline et de testostérone.

L'augmentation de glucagon associé à la diminution d'insuline explique la décompensation diabétique qui survient chez certains patients soumis à un stress majeur. Le cortisol, quant à lui, va stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone ce qui va favoriser une rétention de sel et d'eau.

- Le stress a également une répercussion au niveau hématologique : il se produit un état hyper-coagulable par augmentation de l'adhésion plaquettaire et une leucocytose associée à une lymphopénie. Pour finir, la douleur a une grande influence sur l'état mental du patient qui peut être angoissé, déprimé ou même agressif. (91)

4. L'évaluation de la douleur postopératoire

- L'évaluation de la douleur postopératoire et de l'efficacité thérapeutique est indispensable car, pour un patient et une chirurgie donnés, il est impossible de prédire le niveau de la douleur perçue et la consommation en antalgique.

L'évaluation de la douleur postopératoire repose sur la bonne connaissance et l'utilisation adéquate des divers de mesure. L'autoévaluation chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 5 ans est la règle. (92)

- Les méthodes unidimensionnelles ont l'avantage d'être simples, rapides, faciles à l'utilisation et validées. Parmi elles :

L'échelle visuelle analogique (Echelle visuelle analogique) est l'outil de référence (utilisée dans notre étude), L'échelle numérique, l'échelle verbale simple à quatre niveaux et la cotation de la première demande d'analgésie sont également des méthodes fiables pour l'évaluation de la douleur aiguë postopératoire.

- La consommation en morphiniques par Patient Controlled Analgésie (anglo-saxons) - PCA : Analgésie contrôlée par le patient. peut constituer un indice indirect de mesure de la douleur postopératoire.

- Chez certains patients, L'autoévaluation n'est pas réalisable: une méthode basée sur l'évaluation comportementale du patient par un observateur (hétéroévaluation) est alors nécessaire. (93)

VI. EFFICACITE ET BENEFICE DE LA RACHIANESTHESIE MORPHINIQUE :

- Afin d'évaluer les bénéfices et les effets indésirables de la morphine dans le contexte chirurgical, une méta-analyse récente (94) 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
 - 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 entrainerait également une réduction importante de la morbidité postopératoire (thromboembolique, respiratoire, ischémique) et de la mortalité postopératoire. (95)
- 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.(96)

- L'analgésie procurée par la morphine intrathécale est d'emblée efficace lors du réveil. (97)
- Il est démontré que la morphine intrathécale prolonge le délai de première demande d'antalgique morphinique et diminue la consommation de morphine parentérale postopératoire.(49,98,99, 100) 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 chirurgie (58) et font réserver cette technique aux douleurs postopératoires intenses et inférieures à 24 heures.(101)

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

- Dans notre étude deux doses de morphine injectées en intrathécale ont été testées (100 et 75 μ g), chez cent patients programmés pour une chirurgie sous ombilicale,
- 98% patients sélectionnés ont eu une analgésie post-opératoire satisfaisante pendant les premières 24 heures postopératoires (EVA 0 - 4)
- Le délai moyen de la première demande d'analgésie était supérieur chez les patients du groupe A ; 6h45min, contre 6h14min pour les patients du groupe B
- Cependant l'évolution de l'intensité de la douleur (à l'EVA) restait superposable dans les deux protocoles pendant les premières 24h post opératoire ($p = 0,82$)
- Le taux de patient n'ayant fait aucune demande d'analgésie a été remarquablement plus élevé chez les patients du groupe A ; 14%, contre 6% pour le groupe B



- La RA tient encore toutes ses promesses. Le rappel des connaissances physiologiques en particulier sur la dynamique du LCR et les mesures essentielles de sa réalisation sont des prérequis à son succès en réduisant le risque iatrogène, en particulier hémodynamique et neurologique.

- La Rachianalgésie associant la marcaïne à la morphine pour le contrôle de la douleur post opératoire est une technique simple, sécurisante et moins onéreuse. Elle pourrait être très bénéfique pour les pays à faible revenu à raison de son coût relativement faible, de ses effets secondaires non invalidants

- 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%
- Permet de prolonger le délai d'administration des antalgiques postopératoires.
- Permet une épargne de la consommation de morphine postopératoire.
- Procure une analgésie post opératoire de très bonne qualité et d longue durée
- la réduction du temps de séjour en salle de soins post interventionnels
- Les morphiniques par voie spinale n'entraînent pas de bloc moteur, sensitif ni sympathique. Ce qui peut faciliter une surveillance neurologique postopératoire.
- La morphine intrathécale permet de diminuer partiellement la réaction de stress postopératoire avec une diminution de la cortisolémie
- 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.
- la réduction globale du coût de la santé, la moindre mobilisation du personnel impliqué dans les soins du patient et la réduction des prescriptions des produits antalgiques.



Résumé

Titre : Efficacité et effets secondaires de la morphine intrathécale en chirurgie sous ombilicale : 100µg vs 75µg : étude prospective comparative de 100 patients et revue de la littérature

Mots clés : morphine, rachianesthésie - analgésie postopératoire, effets secondaires

Auteur : ELBAKAL AYOUB

La Rachianesthésie associant la morphine à la Marcaine est une technique anesthésique simple, sécurisante et moins onéreuse, indiquée pour la chirurgie sous ombilicale, procurant une analgésie postopératoire efficace de longue durée.

L'objectif de notre étude était de démontrer d'une part l'efficacité de la morphine injectée en intrathécale pour le contrôle de la douleur postopératoire et d'autre part les effets secondaires de la morphine, en comparant deux doses différentes.

L'étude a concerné 100 patients, ayant bénéficiés d'une chirurgie sous ombilicale programmée sous rachianesthésie, qui ont été randomisés en deux groupes : le groupe A sous 100 µg, et le groupe B sous 75µg de morphine intrathécale combinée à 12,5 mg de bupivacaine hyperbare 0,5% ,

L'âge moyen de nos patients était de 46 ans avec une prédominance du sexe masculin (sex-ratio a 3,16), L'hypertension artérielle a prédominé dans les antécédents médicaux (14%) La chirurgie traumatologique et orthopédique a dominé les indications opératoires (49%)

Les résultats étaient superposables au sein des deux groupes concernant l'évolution de l'état hémodynamique et respiratoire des patients en per et post opératoire

le délai moyen de la première demande d'analgésie était supérieur dans le groupe A par rapport au groupe B, cependant l'évolution de la l'intensité de la douleur (à l'EVA) restait superposable dans les deux protocoles pendant les premières 24h post opératoire (p = 0,82)

l'incidence des effets secondaires était plus importante chez le groupe A surtout concernant les nausées et les vomissements post-opératoire (p = 0,04)

Abstract

Title: interest and side effects of intrathecal morphine in under umbilical surgery: 100ug vs 75ug: comparative prospective study of 100 patients and review of the literature

Key words: morphine, spinal anesthesia - postoperative analgesia, side effects of morphine

Author: EL BAKAL AYOUB

Spinal anesthesia associating morphine with Marcaine is a simple, safe and less costly anesthetic technique indicated for under umbilical surgery, providing and long term analgesia on emergence phase, and guarantee patient's safety.

The purpose of our study is to demonstrate the usefulness of morphine injected in intrathecal for the control of postoperative pain and, on the other hand, the side effects of morphine by comparing two different doses

The study involved 100 patients, programmed for under umbilical surgery, which were randomized into two groups: group A under 100 µg, and group B under 75 µg of intrathecal morphine combined with 12.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine,

The average age of our patients was 46 years with a male predominance (sex ratio : 3.16), high blood pressure predominated in the medical history (14%).

The results were is approximately equal in the two groups on the evolution of hemodynamic and respiratory status of patients in per and post-operative

The average delay of the first request for analgesia was greater in the A group than in the B group, however the pain intensity (EVA) remained is approximately equal in both protocols during the 24h Postoperative ($p = 0.82$)

The incidence of secondary effects was greater in group A, especially in postoperative nausea And vomiting ($p = 0.04$)

ملخص

العنوان: الفعالية والآثار الجانبية للمورفين داخل القراب في الجراحة التحت سريية : دراسة مقارنة بشأن مئة مريض مع مراجعة للأدبيات

الكلمات الأساسية: المورفين، التخدير الشوكي - تسكيننا لألم بعد العملية الجراحية، والآثار الجانبية للمورفين

الكاتب: أيوب البقال

التخدير الشوكي باستعمال الماركائين بالإضافة للمورفين هو أسلوب تخديري بسيط وآمن في الجراحة التحت سريية يمكن السيطرة على الألم بعد العملية الجراحية

الهدف من هذه الدراسة هو إظهار فعالية المورفين من أجل السيطرة على الألم بالإضافة إلى الأعراض الثانوية للمورفين، بالمقارنة بين جرعتين مختلفتين من المورفين: 100 و 75 ميكروغرام

شملت الدراسة 100 مريض استفادوا من عملية جراحية تحت سريية مبرمجة ثم تفرقتهم بصورة عشوائية في مجموعتين: بالنسبة للمجموعة (أ) تم استعمال 100 ميكروغرام من المورفين داخل القراب و 75 ميكروغرام بالنسبة للمجموعة (ب) بالإضافة إلى 12.5 ملغ من بوبيفاكائين ذات الضغط العالي 0.5%.

كان متوسط أعمار المرضى 46 عاما مع غلبة الذكور (نسبة الجنس 3.16)، كما ساد ارتفاع ضغط الدم في التاريخ الطبي لدى المرضى (14%).، بينما جراحة العظام هيمنت في نوعية العملية الجراحية (49%).

كانت النتائج متقاربة في ما يخص تطور المؤشرات الحيوية والتنفسية خلال ال 24 ساعة الموالية للعملية الجراحية، كما لوحظ ان المدة اللازمة للمطالبة بمسكنات الألم كانت أطول لدى المرضى المنتمون إلى المجموعة (أ)، بينما كان تطور حدة الألم متقاربا خلال ل 24 ساعة الموالية للعملية الجراحية

كانت نسبة حدوث الآثار الجانبية أعلى في المجموعة (أ) بشكل رئيسي فيما يخص القيء والغثيان بعد العمليات الجراحية



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] **Eledjan JJ, Bruelle P, Viel E.** Anesthésie et analgésie péridurale. EMC Paris ; 36 – 325 – A10 : 26 – 39.
- [4] **Milon D, Sicsic JC, Robin M, Cressy ML.** Les Morphiniques dans les césariennes et en analgésie post – opératoire.
- [5] **Chauvin M.** Administration rachidienne des Morphiniques. In : **Gosgnach M, Chauvin M, Riou B.** ed pharmacologie en anesthésie – réanimation. 1ère édition Paris, Arnette, 1998 : 483 – 493
- [6] **Université Médicale Virtuelle Francophone -2008 2009 / La rachianesthésie,**
<http://campus.cerimes.fr/chirurgiegenerale/enseignement/rachianesthesie/site/html/cours.pdf> (visité le 12/ 03/2017)
- [7] **DI CIANNI S., ROSSI M.,CASATI A. et al.** Spinal anesthesia: an evergreen technique. Acta Biomedica [en ligne]. Avril 2007, Vol. 79, Numero 1,p. 9 -17.
- [8] **Memtsoudis SG, Kuo C, Ma Y, Edwards A, Mazumdar M, Liguori G.** Changes in anesthesiarelated factors in ambulatory knee and shoulder surgery. Reg Anesth Pain Med 2011; 36: 327-31.
- [9] **Erlas A.** Evidence for the use of ultrasound in neuraxial blocks. Reg Anesth Pain Med 2010;35: S43-S46.

- [10] **Zaric D, Pace NL.** Transient neurologic symptom (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. Cochrane database Syst Rev 2009. CD003006.
- [11] **Malinovski JM, Charles F, Kick O, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Bouchot O, Pinaud M.** Intrathecal anesthesia: ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91: 1457-60.
- [12] **Malinovsky JM, Renaud G, Le Corre P, Charles F, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Bouchot O, Pinaud M.** Intrathecal bupivacaine in humans: influence of volume and baricity of solutions. *Anesthesiology* 1999; 91: 1260-6.
- [13] **Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz MT, Sitzwohl C, Kapral S, Schindler I.** Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 194-8.
- [14] **Fattorini F, Ricci Z, Rocco A, Romano R, Pascarella MA, Pinto G.** Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anaesthesia in orthopaedic major surgery. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 637-44.
- [15] **McNamee DA, McClelland AM, Scott S, Milligan KR, Wetman L, Gusfafsso U.** Spinal anaesthesia: comparison of plain ropivacaine 5 mg ml⁻¹ with bupivacaine 5 mg ml⁻¹ for major orthopedic surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89: 720-6
- [16] **Olivier Choquet Xavier Capdevila, Paul Zetlaoui,** La rachianesthésie en plein essor : Les nouveaux anesthésiques locaux, Département d'Anesthésie et Réanimation , Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France

- [17] **Eisenach JC, Hood DD, Curry R, Shafer SL.** Cephalad movement of morphine and fentanyl in humans after intrathecal injection. *Anesthesiology* 2003; 99: 166-73.
- [18] **Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernardis CM.** Comparative spinal distribution and clearance of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 739-53.
- [19] **Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramer MT.** Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetic for surgery: a systemic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 159-67.
- [20] **Woolf CH, Chong MS.** Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 293-9.
- [21] **DAVID L.B.** Anesthésie rachidienne péridurale et caudale. Dans : **Ronald D.Miller, Zetlaoui P.J.** Anesthésie (4ème édition) Médecine sciences, Flammarion 1996 :1505-1534.72
- [22] **PLUSKWA F. ;BONNET F.** Anesthésies rachidiennes in : **Viars P. ;Cathelin M. ; Spievogel C.** Anesthésie-réanimation urgence. Université Paris VI. MDM.Imprimerie nationale 1994 :1 : 328 :330.
- [23] **ELEDJAN J.J.; BRUELLE P.; CUVILLON P.**Contre indication à l’anesthésie rachidienne chez l’adulte : Conférence d’actualisation 40ème congrès d’anesthésie réanimation 1998. Elsevier et SFAR.
- [24] **ABAJIAN JC, MELLISH P, BROWNE AF, PERKINS FM, LAMBERT DH, MAZURAN JE** Spinal anesthesia for surgery in the high-risk infant. *Anesth Analg* 1984 ; 63 : 359-362

- [25] **Fink BR.** History of neural blockade on Neural blockade. Cousins and Bridenbaugh, Lippincott, Philadelphie, 1988 : 3-21
- [26] **Beaune PH.** [Pharmacogenetics: from basic research to clinical applications]. Ann Pharm Fr. 2007 Nov;65(6):365-70.
- [27] **CIGDEM INAN H.** L'étendue de l'anesthésie rachidienne isobare influence-t-elle la durée et les conséquences hémodynamiques du bloc spinal ? Thèse de médecine : Genève 2004 ;.....
- [28] **READY LB, LOPER KA, NESSLY M, WILD L.** Post operative epidural morphine is safe on surgical wards, Anesthesiology 1991,75: 452
- [29] **DAHL.J.B, ROSENBERG J, HANSEN BL, HJORTSO NC, KEHLET H.** Differential analgesie effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at restaud during mobilization after major abdominal surgery; Anesth Analg 1992;74:362-5
- [30] **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.
- [31] **Pert C.B., Snyder S.** Opiate receptors: demonstration in nervous tissue. Science, 1973, 179 (77), 1011-1014
- [32] **Cousins M.J., Mather L.E.** intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology, 1984, 61 (3), 276-310.
- [33] L'analgésie morphinique, aspects neurophysiologiques. In **chauvin M**, ed. les morphiniques. Paris : Arnette, 1933 : 25-64.
- [34] **Ummenhofer W.C., Arends R.H., Shen D.D., Bernards C.M.** Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administrated morphine, fentanyl, alfentanil, sufentanil. Anesthesiology, 2000, 92 (3), 739-753.

- [35] **Norberg G., Hedner T., Mellstrand T., Dahlstrom B.** Pharmacokinetic aspect of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology*, 1984, 60 (5), 448-454
- [36] **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.
- [37] **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.
- [38] **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.
- [39] **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
- [40] **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
- [41] **Bourgeat A., Wilder-Smith O.H.G., Salah M., Rifat K.** Subhypnotic dosesof propofol relieves pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology*, 1992, 76 (4), 510-512.
- [42] **Borgeat A., Stirmermann H.R.** Odansetran is effective to treat spinal or epidural morphine induced pruritus. *Anesthesiology*, 1999, 90 (2), 432-436.

- [43] **Palmer C., Emerson S., Volgoropoulos D., Alves D.** Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*, 1999, 90 (20), 437-444.
- [44] **Chaney M.A.** Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can. J. Anaesth.*, 1995, 42 (10), 891-903.
- [45] **Gedney JA, Liu EHC.** Side-effects of epidural infusions of opioid bupivacaine mixtures. *Anaesthesia* 1998 ; 53 : 1148-55.
- [46] **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
- [47] **Liu S, Carpenter RL, Neal JM.** Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1474-506
- [48] **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.
- [49] **Rawal N.** Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surg. Clin. North. Am.*, 1999, 79 (2), 313-314
- [50] **Chaney M.A.** Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can. J. Anaesth.*, 1995, 42 (10), 891-903.
- [51] **Cousins M.J., Mather L.E.** Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, 1984, 61 (3), 276-310
- [52] **Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S.** A survey of postoperative nausea and vomiting [see comments]. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-9

- [53] **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
- [54] **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.
- [55] **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.
- [56] **Liu S.S., Carpenter R.L., Mackey D.C., Thirlby R.C., Rupp S.M., SHINET.S.J., et al.** Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology*, 1995, 83, (4), 757-765.
- [57] **Pertek J.P., Haberer J.P.** Effects of anesthesia on postoperative micturition and urinary retention. *Ann; Fr. Anesth. Réanim.*, 1995, 14 (4), 440-351
- [58] **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.
- [59] **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

- [60] **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 inhumans. *Anesth. Analg.* 1998, 87 (2), 456-461.
- [61] **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.
- [62] **Abouleish E., Rawal N., Fallon K., Hernandez D.** Combined intrathecal morphine and bupivacaïne for cesarean section. *Anesth. Analg.,* 1988, 67 (4), 370-374.
- [63] **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.
- [64] **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
- [65] **Aubrun LG.** La dépression respiratoire des morphiniques : risques selon la voie d'administration (PCA, péri et SC) et le produit. MAPAR – Communications scientifiques 2009
- [66] **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
- [67] **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.
- [68] **Mason N., Gondret R F.** Intrathecal sufentanil and morphine for postthoracotomy pain relief. *Br. J. Anaesth.,* 2001, 86 (2), 236-240.

- [69] **Desborough J.P.** the stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth*, 2000, 85 (1), 109-117.
- [70] **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.
- [71] **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.
- [72] **Ryan KF, Price JW, Warriner CB, Choi PT.** Persistent hypothermia after intrathecal morphine: case report and literature review. *Can J Anaesth*. 2011
- [73] **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.
- [74] **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.
- [75] **MEYLAN, Nadège.** Le rôle de la morphine intrathécale dans le contrôle de la douleur postopératoire : une revue systématique et méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés. Université de Genève. Thèse, 2009. <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:2241> visité le 13/ 04/2017
- [76] **apfeibaum JL, chen C, Metha SS, GAN TJ.** Postoperative Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003, 97(2) :534-‘à
- [77] **Brennan, T. J.** Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.

- [78] **Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J.** Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best practice & research clinical anaesthesiology* 2007; 21, 3–13.
- [79] **Dahl JB, Kehlet H.** Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p 635–51.
- [80] **Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ.** Characterization of A-delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721–31.
- [81] **Spofford, C. M., & Brennan, T. J.** Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. *Anesthesiology* 2012;117, 161–172.
- [82] **Carvalho B, Clark DJ, Angst MS.** Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain* 2008;9:650–7.
- [83] **Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J.** Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013; 119, 1186–1197.
- [84] **Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D.** Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153(7):1478-1483.

- [85] **Vandermeulen EP, Brennan TJ.** Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–302.
- [86] **Zahn, P. K., Pogatzki-Zahn, E. M., & Brennan, T. J.** Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. *Pain* 2005;114, 499–510.
- [87] **Hayashida K1, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC.** Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3):557-62.
- [88] **Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM.** Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016;105:607-17.
- [89] **Terman GW1, Eastman CL, Chavkin C.** Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. *J Neurophysiol*. 2001;85(2):485-94.
- [90] **Drdla-Schutting R1, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkühler J.** Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science*. 2012;335(6065):235-8.
- [91] **Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ:** *Clinical Anesthesiology*, LangeMedical Books Edition. Edition. New-York, 2002
- [92] **Le Centre Hospitalier De Paimpol:** Dossier:Prise En Charge De La Douleur, www.chpaimpol.com, (accessed : 29 november 2007)
- [93] **Université Médicale Virtuelle Francophone** - La gestion de la douleur postopératoire 2008 – 2009 <http://campus.cerimes.fr/> visité le 13/ 04/2017
- [94] **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

- [95] **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..
- [96] **Fletcher and C.** *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 28, Issue 3, March 2009, Pages e95-e124D.
- [97] **Liu N., Kulman G., Dalibon N., Moutafis M., Levron J.C., Fishler M.** A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combinaison versus IV morphine patient-controlled analgesia for post-thoracotomy pain. *Anesth. Analg.* 2001, 92 (1), 31-36.
- [98] **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.
- [99] **Motamed C., Bouaziz H., Franco D., Benhamou D.** Analgesic effect of lowdose intrathecal morphine and bupivacaïne in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia*, 2000, 55 (2), 118-124.
- [100] **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.
- [101] **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.

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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

**الفعالية والآثار الجانبية للمورفين
داخل القراب في الجراحة التحت سريية:
دراسة مقارنة بشأن مئة مريض مع مراجعة للأدبيات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: أيوب البقال

المزدد في 17 غشت 1991

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: المورفين - التخدير الشوكي - تسكين الألم بعد العملية الجراحية -
الآثار الجانبية للمورفين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: العربي أمحجي

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

مشرف

السيد: مولاي أحمد الهاشمي

أستاذ في التخدير والإنعاش

أعضاء

السيد: جمال لواسط

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل

السيد: المهدي أواب

أستاذ في التخدير والإنعاش