



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 1 34

RACHIANALGESIE A LA MORPHINE DANS LA CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE GYNECOLOGIQUE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2023

Par :

Mlle Marwa BAKKOUR

Née le 19 Avril 1997 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Rachianalgésie, morphine, douleur postopératoire, chirurgie gynécologique carcinologique.

Membres du Jury :

Monsieur Hafid HACHI

Professeur de Chirurgie Générale et Carcinologique

Monsieur Zakaria Houssain Belkhadir

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Abdelilah GHANNAM

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Brahim EL AHMADI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Mustapha BENSghir

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Président du Jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge



DOYENS HONORAIRES:

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 – 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Amal THIMOU

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

Chef du service informatique

Mr. Abdelhakim ELMESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la fac. Phar. Aboulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. du Centre Anti Poison et de

pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMFA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

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. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Marrakech
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique Doyen de la FMPR
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale Dir. de l' ERPLM

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie Directeur HM Avicenne-

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie

Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
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. 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. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
Anesthésie Réanimation Directeur de la Clinique royale
Anatomie Dir. Délégué de la foundation Ch.Kh.Ibn Zaid
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation Directeur ERSSM
Médecine Aéronautique

Anesthésie réanimation
Médecine interne

Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
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. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
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 JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb

Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie *Président de la Ligne N. de L. contre les M. CV*
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie

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*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

JUIN 2013

Pr. BANALI Bennaceur

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*

Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Médecine de travail

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT Hicham*
 Pr. BOUKHRIS Jalal*
 Pr. CHAFRY Bouchaib*
 Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAGA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie

Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES:

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponible</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Enseignant militaire

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Dédicaces

A mes chers parents,

Qui m'ont soutenu et encouragé durant toutes ces années d'étude

Pour leur amour et leurs sacrifices

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance

Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie

A ma famille, à mes proches,

Merci pour leur affection et leurs encouragements

A mes amies,

Pour leur soutien et leur amour

Je leur souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite

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

Remerciements

A notre Maitre et Président du jury de thèse

Monsieur HACHI Hafid,

Professeur de Chirurgie Générale et Carcinologique

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous vous prions, cher Maitre d'accepter le témoignage de notre grande considération et de notre respect.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Monsieur Belkhadir Zakaria Houssain,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Nous vous remercions de nous avoir fait honneur en acceptant d'encadrer ce travail.

Nous vous remercions pour votre accueil et votre aide pour la réalisation de ce travail.

Nous vous prions, cher Maitre d'accepter le témoignage de notre grande reconnaissance et notre profond respect.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Monsieur GHANNAM Abdelilah,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Nous sommes très honorés de vous voir participer au jury de notre thèse.

*Nous avons une grande considération pour vos qualités humaines et
professionnelles*

*Veuillez trouver ici, cher Maitre, l'expression de notre profonde gratitude et
notre grand respect.*

A notre Maitre et Juge de thèse

Monsieur EL AHMADI Brahim,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

C'est un grand honneur pour nous de vous voir parmi le jury de notre thèse.

*Nous sommes reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger ce travail.*

Nous vous prions d'accepter notre sincère respect.

A notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur BENSghIR Mustapha,
Professeur d'Anesthésie-Réanimation

C'est un grand privilège de vous compter dans notre jury de thèse.
Vous nous avez fait un immense plaisir en acceptant de juger notre travail.
Veillez, cher Maitre, accepter l'expression de notre profonde considération
et nos sincères remerciements.

Liste des abréviations

ABREVIATIONS

AMPA : acide aminométhylphosphonique

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

SNC : Système nerveux central

HTA : Hypertension artérielle

DCPC : Douleur chronique post chirurgie

EVA : Echelle visuelle analogique

EN : Echelle numérique

EVS : Echelle verbale simple

PCA - ACP : Patient Controlled Analgesia - Analgésie contrôlée par le patient

AH : Hystérectomie abdominale

LCR : Liquide céphalo-rachidien

IT : Intrathécale

GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

DPO : Douleur postopératoire

AL : Anesthésiques locaux

PCEA : Patient-controlled epidural analgesia

ASA : American Society of Anesthesiologists

CPA : Consultation pré anesthésique

IV : Intraveineux

NNH : Number needed to harm

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

pCO₂ : Pression partielle de dioxyde de carbone

HSV : Herpes simplex virus

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Echelle visuelle analogique	9
Figure 2 : Score DN4	10
Figure 3 : Rachianalgésie	22
Figure 4 : Flow chart de l'étude	49
Figure 5 : EVA des 2 groupes sur les 72 h d'hospitalisation	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Intensité et durée de la douleur postopératoire selon le type de chirurgie	8
Tableau 2 : Comparaison entre les opioïdes lipophiles et hydrophiles	24
Tableau 3 : Comparaison des données démographiques et épidémiologiques entre les Groupes A et B	51
Tableau 4 : Comparaison des données anesthésiques et peropératoires entre les Groupes A et B	53
Tableau 5 : Comparaison des données algiques, analgésiques et postopératoires entre les Groupes A et B	56
Tableau 6 : Directives du groupe de travail de l'American Society of Anaesthesiologists pour la prévention, la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire associée l'administration de morphine intrathécale	71

Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPELS THEORIQUES	3
1. La douleur post-opératoire	4
a) Physiopathologie de la douleur postopératoire	4
2. La douleur dans la chirurgie pelvienne	12
3. La morphine	17
a) Effets indésirables de la morphine	20
4. La rachianalgésie	21
a) Les contre-indications	22
b) Mécanisme d'action	22
5. Alternatives à la rachianalgésie	26
a) Classification des antalgiques	27
i. Antalgiques anti-nociceptifs	27
ii. Les antihyperalgésiques	30
iii. Les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs	31
iv. Les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique	32
v. Les antalgiques à effets mixtes	33
b) Rôle de l'analgésie/anesthésie loco-régionale	34
c) Les moyens non pharmacologiques	36
MATERIELS ET METHODES	37
1. Type de travail	38
2. Critères d'inclusion	39
3. Critères d'exclusion	40
4. Recrutement des patientes	41

5. Protocole de recherche	43
6. Recueil des données	47
7. Analyse statistique	47
RESULTATS	48
1. Flow chart	49
2. Résultats	50
DISCUSSION	57
1. La douleur dans la chirurgie pelvienne	59
2. Effets de la rachianalgésie dans la chirurgie abdomino- pelvienne	62
3. Effets indésirables	68
a) Sédation, dépression respiratoire et réponse ventilatoire à l'hypoxie	68
b) Nausées et vomissements	72
c) Prurit	73
d) Rétention urinaire	74
e) Neurotoxicité	75
f) Infection	76
4. Forces et limites	77
CONCLUSION	78
RESUMES	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	84

Introduction

Introduction

La douleur postopératoire est un effet attendu et prévisible de tout geste chirurgical, notamment en cas de chirurgie gynécologique.

Les cancers gynéco-mammaires au Maroc représentent plus de la moitié des cas de cancers chez la femme avec une incidence de 80 cas pour 100 000 femmes, selon le registre marocain des cancers du Grand Casablanca. 11,2 % des cas de cancer enregistrés chez la femme étaient le cancer du col de l'utérus. Il représente 6,2 % des cas de cancer des deux sexes. En ce qui concerne le cancer de l'ovaire, il représente un pourcentage de 4,3 % des cas de cancers enregistrés chez les femmes. Le cancer de l'utérus quant à lui représente un pourcentage de 3,3 % des cas de cancers chez les femmes [1].

La douleur engendrée par la chirurgie gynécologique carcinologique est une douleur le plus souvent intense, et nécessite une prise en charge adéquate afin d'améliorer la réhabilitation postopératoire, réduire le séjour hospitalier et augmenter la satisfaction du patient.

La rachianalgésie à la morphine semble être une technique analgésique simple, peu coûteuse et satisfaisante, pour lutter contre la douleur postopératoire.

Elle permet de diminuer la consommation de morphine en postopératoire.

L'objectif de ce travail est d'évaluer et comparer l'efficacité de la rachianalgésie à la morphine, à dose de 100 µg et de 200 µg sur la douleur postopératoire chez des patientes subissant une chirurgie gynécologique carcinologique.

Rappels théoriques

Rappels théoriques

1. La douleur post-opératoire

L'association internationale de l'étude de la douleur définit la douleur comme : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ».

La douleur postopératoire résulte de l'inflammation causée par les lésions tissulaires (incision, dissection, brûlures), ou par lésion directe du nerf (compression, étirement, section). Le patient ressent la douleur à travers les voies afférentes nociceptives.

Elle déclenche une réaction sensorielle, émotionnelle, neurovégétative, métabolique.

La douleur postopératoire aiguë est immédiate après la chirurgie et peut durer jusqu'à 7 jours. Une douleur qui dure plus de 3 mois est considérée comme chronique.

La douleur peut être issue des tissus cutanés ou des structures internes et viscérales.

La douleur postopératoire peut aussi être liée aux dispositifs mis en place lors de la chirurgie comme les drains, les sondes urinaires et gastriques, sonde d'intubation.

[2]

a) Physiopathologie de la douleur postopératoire

La douleur postopératoire est le plus souvent une douleur par excès de nociception. Elle résulte de l'activation des fibres nociceptives A δ et C par des stimuli nociceptifs. L'influx nerveux est ainsi transmis de la périphérie jusqu'au cortex cérébral à travers la corne dorsale de la moelle épinière.

La physiopathologie de la douleur postopératoire est caractérisée par une sensibilisation périphérique responsable de l'hyperalgésie primaire, et une sensibilisation centrale responsable de l'hyperalgésie secondaire, ainsi que des

facteurs humoraux qui contribuent à la douleur au repos et au cours du mouvement [3,4,5].

Le traumatisme tissulaire résultant de la chirurgie entraîne une activation des nocicepteurs et une sensibilisation. Par conséquent, les patients ressentent une douleur continue au repos et des réponses exagérées lors de stimuli au site de la lésion (hyperalgésie primaire) [6,7].

Les organes et tissus spécifiques impliqués dans les différentes procédures chirurgicales créent des modèles de sensibilisation des nocicepteurs variés et des différences dans l'intensité, la localisation, et la qualité de la DPO.

La libération locale et systémique de médiateurs pendant et après la chirurgie peut participer à la sensibilisation des nocicepteurs dont : des cytokines, des prostaglandines, des interleukines et des neurotrophines (facteur de croissance des nerfs (NGF), neurotrophine (NT)-3, NT-5, facteur neurotrophique dérivé de la plie (GDNF) et facteur neuro trophique dérivé du cerveau (BDNF)) [8,9].

Sur le site opératoire, une diminution de la pression en oxygène, du pH tissulaire et une augmentation en lactate, perdurent pendant plusieurs jours. Cela peut jouer un rôle dans la sensibilisation périphérique (fibres C musculaires) et le comportement douloureux spontané après une incision. Des canaux ioniques sensibles aux acides transforment probablement ce signal ressemblant à celui d'une ischémie [3,10,11].

Des polynucléaires neutrophiles périphériques participent à la sensibilisation périphérique et à la douleur après incision chirurgicale [12,13]. Les réponses endogènes des monocytes CD14+ (e.g., à travers la voie de signalisation TLR4) sont associées à des variations dans l'évolution temporelle de la DPO [14].

Les nerfs peuvent être lésés au cours de la chirurgie et conduire ainsi à l'apparition précoce de signes de douleur neuropathique. Cette douleur peut évoluer vers une douleur neuropathique chronique [15].

Les entrées nociceptives au cours et après la chirurgie peuvent déclencher les réponses des neurones nociceptifs au niveau du SNC et donc amplifier l'intensité de la douleur (sensibilisation centrale) [16].

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 aminométhylphosphonique (AMPA) est un médiateur de la sensibilisation spinale qui favorise la douleur et l'hyperalgésie après l'incision chirurgicale [17]. La phosphorylation de la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA au niveau de la sérine-831 via la protéine kinase C gamma (PKC γ), mais pas d'autres isoformes de PKC (PKC α , β I, β II), mène à l'augmentation de l'entrée de Ca²⁺ par les récepteurs AMPA à travers la membrane plasmique neuronale [18]. GluR1 est up-régulé dans la moelle épinière ipsilatérale à l'incision via une protéine trans-membranaire de régulation du récepteur AMPA; la stargazine [19].

Le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est connu pour jouer un rôle important dans les phénomènes de sensibilisation centrale. L'activation des récepteurs NMDA par le glutamate joue un rôle essentiel dans le développement d'une telle sensibilisation à la douleur, susceptible d'exacerber et de pérenniser ces phénomènes douloureux.

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

Les mécanismes inhibiteurs de la moelle peuvent prévenir la sensibilisation centrale après la chirurgie, par exemple grâce à des récepteurs adrénergiques alpha spinaux, les récepteurs de l'acide Gamma-Amino Butyrique (GABA), ou de stimuler des transporteurs de glutamate, parmi d'autres mécanismes [20,21,22].

La douleur postopératoire aiguë peut jouer un rôle positif dans l'immobilisation, permettant une bonne guérison. Mais elle a aussi plusieurs effets négatifs ; effets cardiovasculaires (tachycardie, HTA, risque d'ischémie du myocarde) augmentation de la consommation d'oxygène, effets respiratoires (hypoxémie, atélectasie), hypercoagulabilité, gastrite de stress, iléus reflexe, rétention urinaire, conséquences psychologiques (anxiété, dépression) [23,24].

L'intensité de la douleur postopératoire et le mauvais contrôle de cette douleur augmente le risque de survenue de douleur chronique post chirurgie (DCPC). Il existe aussi une relation entre la surface de la zone d'hyperalgésie postopératoire et l'incidence des douleurs chroniques à 6 mois [25].

La présence de douleurs neuropathiques (à type de brûlures, décharges, paresthésie...) en postopératoire immédiat et leurs intensités augmente le risque de développement de douleurs neuropathiques chroniques [25].

La douleur postopératoire est influencée par le type de chirurgie, la voie d'abord, les techniques chirurgicales.

Tableau 1 : Intensité et durée de la douleur postopératoire selon le type de chirurgie. [26]

	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	Chirurgie cardiaque Hanche Chirurgie ORL (larynx, pharynx)

L'évaluation de la douleur postopératoire et de l'efficacité thérapeutique est indispensable car, il est impossible de prédire le niveau de la douleur perçue et la consommation en antalgique pour un patient et une chirurgie donnée. L'évaluation de la douleur postopératoire repose sur l'utilisation de méthodes simples, faciles et rapides. [26]

L'autoévaluation chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 5 ans est la règle. L'échelle visuelle analogique (EVA) est le moyen de référence, consiste à définir le niveau de douleur à l'aide d'une règlette qui possède une face graduée de 0 à 10 et une face avec deux extrémités ; une correspondant à la douleur maximale et une à l'absence de douleur. L'échelle numérique (EN) en 101 points et l'échelle verbale simple

(EVS) à quatre niveaux sont aussi des méthodes fiables pour l'évaluation de la douleur postopératoire. [26]

La consommation en morphiniques par Patient Controlled Analgesia (PCA) - ACP: Analgésie contrôlée par le patient peut représenter un indice indirect de mesure de la douleur postopératoire. [26]

L'utilisation du score DN4 permet de détecter des douleurs neuropathiques précoces, et ainsi mettre en place un traitement adapté. [27]

Chez certains patients chez qui l'autoévaluation n'est pas réalisable : une méthode qui consiste à l'évaluation comportementale du patient par un observateur est alors nécessaire (hétéroévaluation). [26]

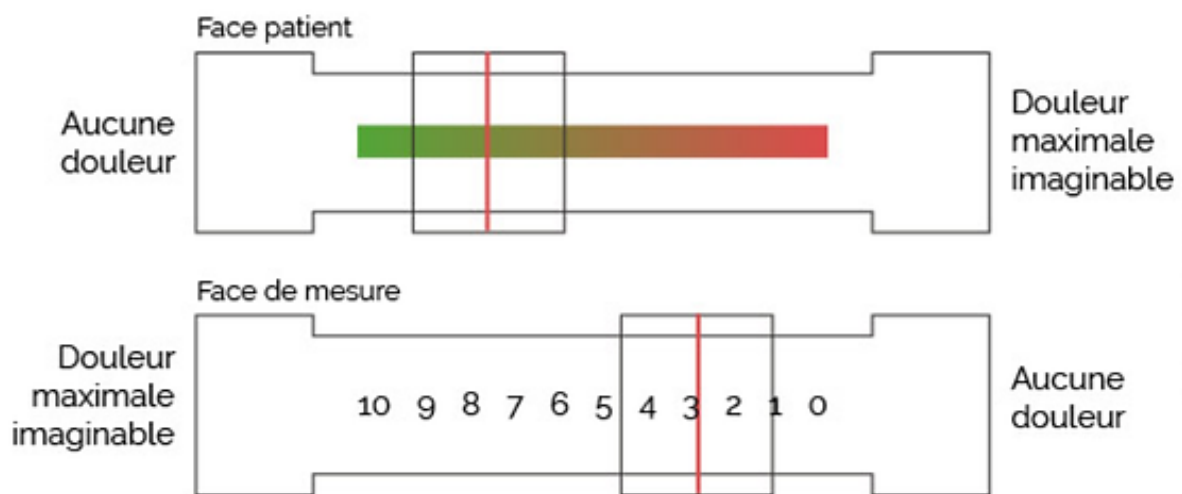


Figure 1 : Echelle visuelle analogique.

Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1: La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

	oui	non
1 - Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 - Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2: La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?

	oui	non
4 - Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 - Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 - Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMEN DU PATIENT

Question 3: La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence?

	oui	non
8 - Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 - Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4: La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

	oui	non
10 - Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 2 : Score DN4

Selon plusieurs études, la douleur postopératoire est souvent mal gérée. Parmi les problèmes qui rendent le contrôle de la douleur difficile, il y a la peur de la morphine, le manque de formation du personnel de santé, l'absence de protocoles de surveillance du niveau de douleur ou de directives d'intervention qui permettraient de fournir des moyens plus efficaces d'ajuster le traitement pour mieux soulager la douleur. [28]

Le contrôle de la douleur postopératoire diminue la souffrance et conduit à une mobilisation précoce, une diminution de la durée d'hospitalisation, des dépenses hospitaliers, du risque de complications et augmente la satisfaction du patient. [23]

C'est pourquoi il est important de prendre toutes les mesures nécessaires pour améliorer la prise en charge de la douleur postopératoire.

2. La douleur dans la chirurgie pelvienne

Le domaine de la douleur postopératoire est vaste et englobe les domaines de l'épidémiologie, des tests expérimentaux sur la douleur, des innovations dans les techniques chirurgicales et anesthésiques, et de la physiologie de la douleur périphérique et centrale. En ce qui concerne les types de chirurgie, la douleur postopératoire a fait l'objet d'une étude approfondie et les rapports indiquent qu'une douleur importante survient fréquemment après une chirurgie du sein, une thoracotomie, une chirurgie de la hernie, une chirurgie du dos, une arthroplastie et une hystérectomie. Les facteurs prédisposants associés à cette douleur ont été liés à l'âge, au sexe (plus fréquent chez les femmes), à la lésion tissulaire, à la procédure chirurgicale (ouverte ou peu invasive), à l'état psychologique et au statut hormonal. L'intensité de la douleur préopératoire et la sensibilisation à la douleur ont été identifiées comme des prédicteurs importants de la douleur postopératoire chronique. [29]

L'innervation du tractus urogénital est complexe et constituée de composantes somatiques, sympathiques et parasympathiques, présentes le long des parois latérales du bassin. Les nerfs et plexus nerveux du bassin innervent les organes du bassin par l'intermédiaire des ligaments qui ancrent les différents organes au bassin. L'innervation de l'utérus, des ovaires et du vagin provient des plexus hypogastriques supérieur, pelvien et utéro-vaginal. Pourtant, la plupart des douleurs associées à l'hystérectomie abdominale ouverte sont générées par la rupture de la paroi abdominale. L'innervation de la paroi abdominale inférieure et moyenne (jusqu'à l'ombilic) provient des ramifications primaires ventrales des nerfs spinaux T10-T12 et du plexus lombaire (iliohypogastrique et ilio-inguinal). [30]

La satisfaction des patients et le succès subjectif de l'opération sont influencés de manière cruciale par l'efficacité de l'analgésie, tant dans la période immédiate que dans la période à long terme qui suit l'opération. Une prise en charge inadéquate de la douleur aiguë postopératoire a des conséquences à court terme telles que le taux de récupération, la durée d'hospitalisation ainsi que les complications immédiates :

séquelles infectieuses, neurologiques, cardiovasculaires et thromboemboliques dues à l'immobilité. Elle a également des conséquences à long terme sous la forme de syndromes douloureux chroniques, par exemple le syndrome de douleur pelvienne chronique post hystérectomie ou hystérectomie. [30]

La douleur due à des affections non malignes courantes telles que la dysménorrhée, l'endométriose et l'adénomyose est une indication fréquente de la chirurgie pelvienne. Dans ces cas, la douleur évoquée initialement est de nature viscérale et liée aux segments sympathiques de T10-L1 et aux segments parasympathiques S2-4. Des études sur les maladies viscérales ont montré, chez l'animal et chez l'homme, que la douleur peut provoquer des changements dans ces segments spinaux qui innervent les organes respectifs. La durée prolongée et la répétition d'un stimulus viscéral périphérique douloureux entraînent une augmentation des impulsions douloureuses ou nociceptives dirigées vers la moelle épinière. Sur le plan clinique, cela se traduit par une douleur accrue et des zones de douleur référée plus étendues. Il a été démontré que ce stimulus périphérique est lié à la libération de diverses substances (p. ex. glutamate, prostaglandines, bradykinine, potassium) qui activent les nocicepteurs et génèrent un barrage afférent. Une douleur intense et répétitive ou une entrée afférente nociceptive prolongée peut induire une augmentation réversible de l'excitabilité des réseaux de neurones sensoriels centraux au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, via l'activation du récepteur N-méthyl-D-aspartate. Ce développement est appelé sensibilisation centrale. [29]

Cliniquement, ce développement dans le pelvis est généralement marqué par l'apparition d'une douleur continue ou persistante, d'une allodynie cutanée et d'une réduction des seuils de douleur dans les dermatomes et les myotomes liés aux organes pelviens respectifs (convergence viscéro-somatique). Parmi les maladies pelviennes, l'endométriose est considérée comme l'une des conditions les plus courantes qui présentent ces résultats cliniques. Des interactions et des co-sensibilisations entre deux structures viscérales sont également observées et

appelées douleurs viscéro-viscérales (par exemple, réponse facilitée à la distension colique chez les patientes souffrant de dysménorrhée). On peut également citer le syndrome de la vessie douloureuse, la dysménorrhée, la vulvodynie et le syndrome du côlon irritable. Chez les femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques, les changements associés à la sensibilisation centrale sont fortement corrélés à la présence d'une maladie viscérale actuelle ou préexistante. Cette importante interaction entre les organes urogénitaux et les structures somatiques a été démontrée systématiquement chez les animaux. [29]

Compte tenu du nombre de maladies pelviennes dans le monde et de la fréquence des interventions chirurgicales ou des traumatismes pelviens, il ne fait aucun doute que de nombreux symptômes douloureux sont dus à une lésion des nerfs pelviens. L'une des complications les plus courantes de la chirurgie est l'hémorragie. En cas d'hémorragie tissulaire importante à proximité des nerfs pelviens, le sang peut se transformer en tissu cicatriciel au cours des semaines ou des mois suivant l'opération, ce qui peut irriter ou piéger les nerfs pelviens. Les infections d'un hématome sont également possibles et sont associées à des risques d'irritation ou de lésion des nerfs pelviens. [31]

Pratiquement toutes les opérations du bassin peuvent entraîner une irritation ou une lésion des nerfs pelviens - y compris les radiations pelviennes. Certaines interventions chirurgicales, cependant, exposent les patients à un risque plus élevé que d'autres : Les opérations près de la paroi pelvienne ou de l'aîne comportent le risque d'endommager les nerfs pelviens, qui courent profondément le long de la paroi pelvienne ou de la paroi abdominale. D'une part, les nerfs pelviens peuvent être endommagés directement pendant l'opération, d'autre part, la formation de tissu cicatriciel ou de vaisseaux sanguins atypiques est possible des mois ou des années plus tard. Cela peut entraîner une friction et une irritation mécanique des nerfs pelviens. Ces "opérations à haut risque" comprennent les interventions oncologiques, les opérations de l'endométriose et les opérations du prolapsus, surtout en combinaison avec des implantations de filets. [31]

Les opérations de prolapsus avec des insertions de filet sont des interventions particulièrement risquées en ce qui concerne les lésions possibles des nerfs pelviens. L'objectif des opérations de prolapsus est de corriger les problèmes d'affaissement et d'améliorer les fonctions des organes concernés tels que le vagin, la vessie et le rectum. L'intervention doit être aussi peu invasive que possible, ne doit pas entraîner de complications et doit avoir un faible taux de récurrence.

Le groupe des "chirurgies à haut risque" comprend principalement les interventions avec des insertions de filet lors d'interventions vaginales pour traiter un prolapsus de la vessie ou de l'intestin, mais aussi au niveau du coccyx pour fixer le moignon vaginal en hauteur. Les mêmes risques sont associés aux insertions de filets dans les prolapsus rectaux (cette intervention est également appelée "rectopexie"). La chirurgie vaginale est pratiquée à proximité du nerf pudendal, le nerf le plus important pour le plancher pelvien et les organes génitaux. Une lésion de ce nerf entraîne des douleurs brûlantes dans le périnée, la vulve et la région anale, rendant la position assise impossible. L'implantation d'un filet au-dessus du plancher pelvien, par laparoscopie ou par incision abdominale, comporte le risque d'endommager les racines du nerf sciatique, de sorte qu'en plus des douleurs de brûlure dans les organes génitaux, des douleurs peuvent également apparaître dans le bas du dos, les fesses ou les jambes ("lumbago"). [31]

Selon les études actuelles, 15 à 20 % des patients qui ont subi une opération pour le traitement de la hernie inguinale par implantation de filet souffrent également de douleurs nerveuses. La douleur nerveuse peut survenir immédiatement après l'opération ou des mois, voire des années plus tard. Ces patients décrivent une douleur brûlante dans l'aîne, selon le nerf affecté, irradiant vers les organes génitaux, les cuisses ou même le dos.

Lors de la chirurgie carcinologique, il faut généralement retirer les ganglions lymphatiques pelviens. Comme ils recouvrent les nerfs pelviens, ces opérations peuvent causer des dommages chirurgicaux. Le nerf obturateur, dont l'atteinte entraîne une difficulté à lever la cuisse (adduction), est particulièrement menacé. La

formation d'un lymphocèle, c'est-à-dire une accumulation de liquide lymphatique, peut également provoquer une irritation des nerfs pelviens. [31]

Les interventions pour le traitement de l'endométriose, surtout lorsqu'il s'agit d'une "endométriose infiltrante profonde", comportent un risque de lésion des nerfs pelviens. Si le chirurgien n'est pas familiarisé avec la reconnaissance et la préservation des nerfs vésicaux, des troubles de la vidange de la vessie surviennent souvent après de telles opérations, ce qui, dans le pire des cas, oblige le patient à vider sa vessie à l'aide d'un cathéter (auto-cathétérisme). Si l'endométriose se développe à proximité des nerfs pelviens (nerf obturateur, nerf sciatique, plexus sacré) et si le chirurgien n'a pas une connaissance suffisante de la position anatomique et des relations de ces nerfs entre eux, des lésions nerveuses peuvent également survenir. Selon le type ou la gravité de la lésion, il peut en résulter des douleurs dans les fesses, le bas du dos, les organes génitaux (vulvodynie), ou dans la région du rectum (douleur pudendale), jusqu'au coccyx (coccygydynie) et des douleurs dans les jambes (sciatique). Des problèmes tels qu'une envie fréquente d'uriner ou la " fausse sensation de devoir aller aux toilettes " surviennent également souvent. [31]

En chirurgie gynécologique, la douleur a la particularité d'être intégrée dans une sphère psycho-affective qui tend à la rendre encore plus insupportable. Ce contexte expose souvent la patiente à une anxiété importante et donc à un rapport encore plus problématique à la douleur. De par sa diversité (de la simple chirurgie ambulatoire aux grandes exérèses carcinologiques), la chirurgie gynécologique amène à envisager plusieurs intensités de " stress chirurgical " et donc autant de types de prise en charge. Le stimulus chirurgical va provoquer une sensation de douleur locale, mais les lésions tissulaires qui en résultent vont entraîner un processus inflammatoire responsable de l'activation et de la sensibilisation secondaire des nocicepteurs. La mesure de la réponse métabolique locale mais aussi systémique est un moyen de plus en plus utilisé pour mesurer l'intensité de " l'agression chirurgicale ". La cascade inflammatoire générée par la lésion tissulaire

peut être mesurée à l'aide de marqueurs tels que la CRP, le cortisol ou l'interleukine 6. Le processus inflammatoire n'est bien sûr qu'un des paramètres impliqués dans la physiopathologie de la douleur et sa régulation. Cependant, une bonne corrélation a été mise en évidence entre la concentration sanguine de ces marqueurs et la consommation d'antalgiques. La technique chirurgicale est l'un des moyens efficaces pour limiter ce "stress chirurgical" et ses conséquences (douleur, fièvre et hospitalisation prolongée). La laparoscopie a montré sa supériorité sur la chirurgie par laparotomie pour l'hystérectomie en limitant la réponse inflammatoire et la douleur postopératoire. Les études comparant la douleur après hystérectomie par voie vaginale et par coelioscopie ne montrent pas de différence significative entre ces deux techniques mais affirment leur supériorité par rapport à la voie abdominale. [32]

Une grande variété de procédures chirurgicales sont impliquées dans la chirurgie gynécologique carcinologique, notamment l'hystérectomie radicale, la lymphadénectomie pelvienne para-aortique, les procédures abdominales supérieures et la résection intestinale. La douleur postopératoire sévère est une préoccupation majeure chez ces patients. La douleur a des effets significatifs sur de multiples systèmes et induit des changements physiologiques, immunologiques et psychologiques. Les nausées et la fatigue sont deux facteurs importants qui affectent la satisfaction des patients qui subissent une hystérectomie abdominale.

Un bon contrôle de la douleur après une chirurgie abdominale majeure est l'un des facteurs les plus importants pour réduire la durée d'hospitalisation et augmenter le confort et la satisfaction du patient. Par rapport aux interventions gynécologiques bénignes, la chirurgie gynécologique oncologique est associée à des incisions abdominales plus larges, à des dissections plus étendues et à une réponse inflammatoire plus prononcée, avec un profil de douleur potentiellement plus difficile. La douleur postopératoire résultant de la chirurgie gynécologique oncologique, y compris la chirurgie cytoréductive, est souvent sous-estimée et est

généralement prise en charge de la même manière que pour les interventions abdominales bénignes.

L'hystérectomie abdominale (AH) est l'une des chirurgies les plus courantes pratiquées pour des indications tant malignes que bénignes. La prise en charge efficace de la douleur dépend de la coopération entre les chirurgiens, les anesthésistes et le service de prise en charge de la douleur de l'hôpital, et consiste en une combinaison d'analgésie préventive, d'anesthésie générale et régionale, de blocs périphériques et de traitement multimodal de la douleur postopératoire. [30]

L'hystérectomie peut être réalisée selon plusieurs approches différentes : vaginale, laparoscopique et abdominale ouverte. Le choix de l'approche chirurgicale dépend de l'indication de la chirurgie, de la présence d'une chirurgie abdominale ou pelvienne antérieure, des antécédents médicaux et des maladies antérieures de la patiente, de l'indice de masse corporelle et de l'expertise du chirurgien. Le niveau de douleur associé à l'hystérectomie ainsi que la durée de la période de convalescence dépendent de l'approche chirurgicale. L'hystérectomie abdominale ouverte est considérée comme une chirurgie majeure et est associée à un niveau de douleur moyen à élevé. [30]

3. La morphine

La morphine est un alcaloïde provenant de l'opium, qui est extrait du pavot (*Papaver Somniferum*).

L'opium est utilisé comme antalgique depuis plus de 6000 ans.

C'est en 1804 qu'un pharmacien allemand parvient à extraire la morphine de l'opium. Il la dénomma morphine d'après le dieu grec des rêves « Morphée ». [33]

La découverte des récepteurs morphiniques au niveau du système nerveux central en 1973, ainsi que la découverte des morphiniques en 1975 permettent une meilleure connaissance des mécanismes d'action des opioïdes.

Il existe 4 types de récepteurs morphiniques : mu (μ), delta (δ), kappa (κ) et OrL1. Les opioïdes agissent en se liant sur ces récepteurs.

Les endomorphines ou « morphines endogènes » sont des peptides endogènes à activité morphino-mimétique.

L'antagoniste des opiacés est la naloxone, un antagoniste des récepteurs μ et κ .

La morphine est un opioïde fort considéré comme antalgique de palier III, utilisé contre les douleurs intenses.

Elle peut être administrée par différentes voies : orale, transdermique, sous cutanée, intramusculaire, intraveineuse, par voie péridurale ou intrathécale.

La morphine étant peu liposoluble, elle traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique. Elle est métabolisée par le foie par glucuroconjugaison, qui va en résulter des métabolites actifs (morphine-6-glucuronide et morphine-3-glucuronide) puis subir une élimination rénale.

a) Effets indésirables de la morphine :

- Dépression respiratoire : Elle est rare et dose dépendante, dû à l'inhibition du centre respiratoire bulbaire. Elle est antagonisée par la naloxone.
- Constipation : Nécessite une prévention par laxatif.
- Nausées et vomissements
- Prurit
- Somnolence
- Rétention urinaire : surtout chez le sujet âgé
- Myosis
- Effets neuropsychiques : euphorie, irritabilité, angoisse, hallucinations
- Inhibition de la toux
- Sécheresse buccale
- Effets cardio-vasculaires : hypotension, bradycardie
- Tolérance : se manifeste par une diminution de l'effet antalgique, et la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet.
- L'hyperalgésie : L'hyperalgésie induite par les opioïdes est un état de sensibilisation nociceptive, caractérisé par une augmentation de la réponse douloureuse pour certains stimuli et une diminution du seuil douloureux.
- Dépendance : Une consommation fréquente de la morphine peut entraîner rapidement une dépendance psychologique et physique nécessitant une augmentation des doses pour ressentir les mêmes effets et éviter les signes de sevrage. [34]

L'administration de morphine nécessite une surveillance de la douleur par échelle visuelle analogique (EVA) ou échelle verbale simple (EVS), et une surveillance des effets indésirables surtout la détresse respiratoire.

4. La rachianalgésie

La rachianesthésie est l'injection d'anesthésique local en intrathécale dans le liquide céphalo-rachidien, au niveau de l'espace sous arachnoïdien. Cela entraîne un bloc de la conduction nerveuse, motrice sensitif et sympathique.

De même, les opioïdes peuvent être injectés en intrathécale en adjuvant à l'anesthésique, procurant une meilleure anesthésie et une analgésie prolongée en post-opératoire, ou ils peuvent être utilisés seul en cas de chirurgie majeure sous anesthésie générale. [35]

La première publication sur l'administration d'opioïdes en intrathécale était en 1901 à Paris, par un chirurgien roumain, qui a décrit son expérience en utilisant une mixture de cocaïne et de morphine. [36]

Après découverte des récepteurs opioïdes en 1973 et l'identification de ces récepteurs au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière en 1977, Wang décrit en 1979 l'efficacité de la morphine intrathécale contre la douleur post-opératoire dans un groupe de 8 patients ayant des cancers urogénitaux. [37]

Depuis, il y a eu de nombreux articles et études publiés sur ce sujet, et les indications de la rachianalgésie ce sont multipliées.

La rachianalgésie est devenue l'une des techniques les plus faciles, rentables et fiables pour analgésie post-opératoire.

La rachianalgésie se fait dans des conditions de stérilité. L'injection se fait au niveau de L3–L4 ou de L4–L5 avec comme points de repère les bords supérieurs des crêtes iliaques qui forment une ligne horizontale passant par L4. L'obtention du LCR confirme que la dure-mère a été franchie. Elle se pratique le plus souvent avant la chirurgie, chez un patient éveillé ou après l'anesthésie générale. [24]

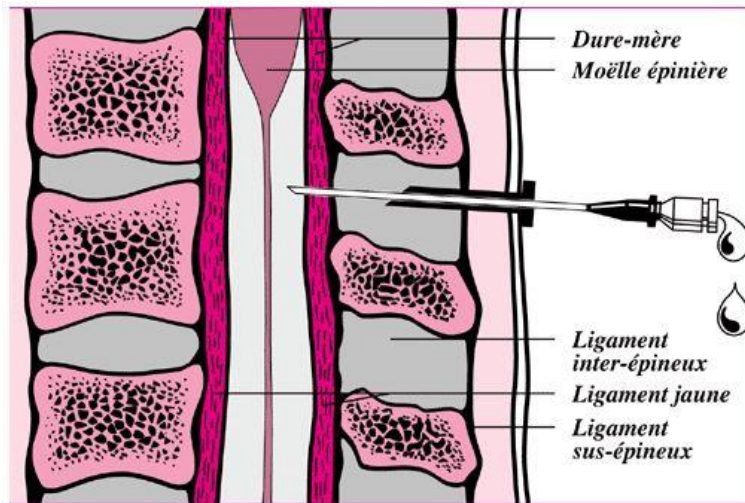


Figure 3 : Rachianalgésie

a) Les contre-indications

Les contre-indications de la rachianesthésie sont :

- Refus du patient
- Hypovolémie
- Instabilité hémodynamique
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Hypertension intracrânienne
- Troubles de l'hémostase
- Infection localisée du site de ponction
- Infection systémique
- HTA non contrôlée
- Allergie au produit injecté

b) Mécanisme d'action : [38]

Contrairement à l'administration IT d'anesthésiques locaux, l'administration IT de morphine ou d'autres opioïdes n'est pas associée à une faiblesse musculaire, à une perte de proprioception ou à une dénervation sympathique. Les opioïdes IT se lient

à une famille de récepteurs opioïdes pré- et postsynaptiques liés à la protéine G dans les lamines I et II de la corne dorsale. Cette liaison aux récepteurs entraîne l'ouverture des canaux potassiques et la fermeture des canaux calciques avec une réduction consécutive des niveaux de calcium intracellulaire. Ces changements réduisent la libération de transmetteurs excitateurs (glutamate et substance P) à partir des terminaisons présynaptiques des fibres C, mais pas des fibres A, avec une réduction de la transmission nociceptive. D'autres mécanismes d'action suggérés incluent : Hyperpolarisation des fibres nerveuses médiée par l'adénosine et réduction de la libération de GABA par la corne dorsale.

L'action efficace de la morphine ou d'autres opiacés peut être obtenue par leur action spécifique au niveau de la corne dorsale. Les opiacés IT agissent à la fois en pré et post synaptique en réduisant la libération des neurotransmetteurs et en hyperpolarisant les membranes des neurones de la corne dorsale. La concentration du médicament nécessaire pour obtenir de tels effets ne peut être atteinte par les doses standards parentérales et non parentérales utilisées en pratique clinique. Une administration directe dans l'espace IT permet d'atteindre facilement les concentrations élevées requises. L'effet des opioïdes sur la corne dorsale pour fournir un effet analgésique spécifique avec des effets sensoriels, moteurs et autonomes minimales a été nommé "analgésie spinale sélective".

La morphine, le fentanyl et le sufentanil sont les opiacés les plus fréquemment utilisés.

L'effet de la rachianalgésie dépend de la rachianalgésie dépend de la liposolubilité de l'opioïde. [35]

- Les opioïdes lipophiles, comme le fentanyl ont un effet rapide et une courte durée d'action.
- Les opioïdes hydrophiles comme la morphine ont un effet retardé et une longue durée d'action avec risque de dépression respiratoire retardée.

Opioïde	Fentanyl - Lipophile	Morphine - Hydrophile
Début d'action	Rapide : 10 – 20 min	Long : 60 min
Durée d'action	Courte : 4 – 6 h	Longue : 18 – 24 h
Temps de dépression respiratoire	0 – 1 h	Jusqu'à 24 h

Tableau 2: Comparaison entre les opioïdes lipophiles et hydrophiles. [35]

Les effets secondaires de la morphine en intrathécale sont similaires à ceux observés en cas d'administration en intraveineux, avec variation de fréquence et d'intensité possible. Le plus redouté est la détresse respiratoire. Les autres effets observés sont le prurit, les nausées, les vomissements, la rétention urinaire et la sédation.

La dose optimale de morphine à administrer pour obtenir un bon effet antalgique avec le moins d'effets secondaires n'est pas connue.

L'administration intrathécale d'opioïdes est une technique attrayante car l'analgésique est injecté directement dans le LCR, à proximité des structures du système nerveux central où il agit. La procédure est simple, rapide, et le risque de complications techniques ou d'échec est faible. [39]

La morphine intrathécale, sans anesthésique local, est généralement utilisée en injection à dose unique avant l'opération, en même temps que l'anesthésie générale pour prévenir la douleur après une chirurgie majeure.

Elle est utilisée en obstétrique, en chirurgie abdominopelvienne, orthopédique, rachidienne, thoracique et cardiaque.

Son utilisation en chirurgie ambulatoire n'est pas recommandée, à cause du risque de détresse respiratoire retardée. [39]

La morphine administrée par voie intrathécale doit être sans conservateur, stérile, non pyrogène, et sans antioxydants ou d'autres additifs potentiellement neurotoxiques. Lors de l'aspiration de la morphine intrathécale à partir d'un flacon

en verre, une aiguille filtrante est nécessaire car les petites particules de verre peuvent être catastrophiques pour le tissu nerveux lorsqu'elles sont administrées dans l'espace intrathécale. [40]

Après rachianalgésie à la morphine, une surveillance respiratoire est obligatoire toutes les heures durant les 12 premières heures, puis toutes les deux heures durant 12 heures supplémentaires. [38]

5. Alternatives à la rachianalgésie

Il existe plusieurs moyens pour prévenir et lutter contre la douleur postopératoire.

Les mesures préventives générales font partie des bonnes pratiques cliniques et commencent par l'éducation du patient et la préparation psychologique à la chirurgie, en plus du choix des techniques chirurgicales les moins invasives.

La chirurgie vidéo-assistée a un bénéfice démontré sur la douleur postopératoire en chirurgie thoracique, ainsi qu'en chirurgie abdominale pour les cholécystectomies et les interventions gynécologiques. [26]

La lutte contre la douleur postopératoire passe aussi par la prévention des douleurs inutiles, en évitant les sondages ou drainages postopératoires dans les interventions où leur utilité n'est pas prouvée. Il est aussi recommandé de limiter les prélèvements biologiques postopératoires et d'employer les modes de ponction les moins douloureux. L'anesthésie locale de contact devrait être utilisée plus largement. [26]

La prescription d'antalgiques s'intègre aujourd'hui dans une stratégie d'analgesie multimodale, visant à limiter l'intensité de la douleur postopératoire. Les prescriptions doivent tenir compte de la voie d'administration et de la pharmacocinétique des agents utilisés. [26]

L'analgesie multimodale est basée sur l'association de plusieurs analgésiques, afin d'obtenir une combinaison additive, voire synergique. Elle a ainsi pour objectif d'associer des molécules différentes ayant un mécanisme d'action différent dans afin de renforcer l'analgesie postopératoire et réduire les besoins en analgésiques et leurs effets indésirables. [41]

a) Classification des antalgiques [26,27,41,42,43]

i. Antalgiques anti-nociceptifs

Paracétamol

Il est très souvent utilisé contre la douleur postopératoire, administré par voie orale ou par voie intraveineuse.

Il est efficace sur les douleurs de faible à moyenne intensité, mais sa pharmacocinétique exige une prescription anticipée. La dose administrée doit être suffisante (60 mg/kg/j per os). Il est utilisé seul ou en association à d'autres antalgiques dans le cadre d'une analgésie multimodale.

AINS

Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent sur la réponse inflammatoire locale qui est l'une des composantes importantes de la douleur. Ils sont recommandés après intervention à composante inflammatoire forte (chirurgie de surface, orthopédique, ORL). Ils ont un effet prouvé sur l'épargne morphinique et l'amélioration de la qualité d'analgésie, surtout à la douleur provoquée.

Il est recommandé d'administrer les doses efficaces les plus faibles pour une durée de 5 jours maximum, et de 48 heures pour la voie IV.

Ils sont souvent très efficaces mais doivent être utilisés en tenant de leurs contre-indications et de leurs effets indésirables.

Les AINS associés à la morphine permettent d'améliorer les scores de douleur, une bonne épargne morphinique ainsi qu'une diminution de la sédation, des nausées vomissements postopératoires et de la durée de l'iléus. Par rapport aux autres agents non morphiniques (paracétamol néfopam), cette épargne morphinique est plus intéressante.

Les effets secondaires des AINS sont :

- Épigastalgies,

- Ulcère gastro-duodéal,
- Hémorragie digestive,
- Perforation digestive,
- Nausées et vomissements,
- Réactions allergiques,
- Insuffisance rénale chez sujets à risque,
- Hépatite,
- Complications cardiovasculaires.

Opioïdes

Codéine : La codéine est souvent utilisée associée au paracétamol contre les douleurs postopératoires modérées.

Dans le cas des douleurs postopératoires sévères, ou non gérées suffisamment par les analgésiques de paliers faible et moyen, la prescription d'opiacé fort (oxycodone ou morphine) est recommandée.

L'utilisation des morphiniques pour gérer la douleur postopératoire n'entraîne pas de dépendance. La morphine représente l'analgésique de référence pour traiter la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant.

Les effets indésirables sont pour la majorité dépendants de la posologie, peu importe la voie d'administration et antagonisés par la naloxone.

Morphine :

La morphine, existe sous plusieurs formes :

- Orale :
 - o Libération immédiate
 - o Libération prolongée
- Injectable

L'utilisation de la morphine en analgésie postopératoire :

- Morphine à libération immédiate par voie orale : utilisée en postopératoire immédiat ou en relais de la voie parentérale.
- La titration de la morphine par voie intraveineuse : consiste à administrer par voie intraveineuse des bolus successifs de morphine jusqu'à obtenir le soulagement du patient.
- Analgésie autocontrôlée par le patient (PCA) : bolus de morphine administrés à l'aide d'une pompe par le malade lui-même, qui adapte sa demande à l'importante variabilité de ses besoins durant la période postopératoire.

La prévention des effets indésirables de la morphine et l'information du patient sont nécessaires pour assurer une analgésie de qualité.

Après début du traitement, il est nécessaire de surveiller le patient au moins toutes les quatre heures, et toutes les quinze minutes dans l'heure qui suit tout changement de prescription.

Agonistes-antagonistes :

Ces opioïdes présentent deux caractéristiques rendant son utilisation en analgésie post-opératoire difficile :

- Un effet plafond
- L'affinité des récepteurs opioïdes pour ces molécules beaucoup plus élevée que les agonistes purs

Ce qui rend difficile une analgésie de rattrapage au cas de non efficacité ou efficacité partielle de ces molécules.

Les principaux agonistes-antagonistes sont :

- Nalbuphine : La voie d'administration peut être en IV ou en sous cutanée. Son efficacité sur les douleurs intenses est inconstante. Les effets secondaires sont ceux de la morphine à posologie équianalgésique, mais sont antagonisés par la naloxone.

- Buprénorphine : utilisée par voie sublinguale ou parentérale. Son antagonisation par la naloxone est difficile, et n'a pas plus de sécurité en comparaison à la morphine.

Cannabinoïdes

Selon des études évaluant l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur postopératoire, les cannabinoïdes avaient des effets analgésiques modérés à dose moyenne et absents à faible dose. A fortes doses, une étude rapporte un effet anti-analgésique de la nabilone et, une autre, un effet analgésique mais associé à des effets secondaires importants. Ainsi, la place des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur aiguë est encore mal appréciée et nécessitera des études supplémentaires en raison de la variété des cannabinoïdes testés, des différences dans les protocoles utilisés et des types de chirurgie évalués.

ii. Les antihyperalgésiques

Anti-NMDA : Kétamine

La kétamine est un agent analgésique et antihyperalgésique qui agit en bloquant le récepteur NMDA. Il est recommandé d'administrer de faible dose de kétamine en peropératoire, chez un patient sous anesthésie générale en cas de: chirurgie à risque de douleur aiguë intense ou à risque de douleur chronique post chirurgicale ; patients vulnérables à la douleur (patients toxicomanes ou patients sous opioïdes au long cours).

L'administration de dose faible de kétamine en peropératoire permet de diminuer pendant 24 heures l'intensité de la douleur aiguë et de réduire d'environ 15 mg la consommation de morphine sur 24 heures ainsi que les nausées vomissements.

Les effets secondaires de la kétamine : troubles respiratoires, hypersialorrhée, confusion, hallucinations, troubles du comportement, hypertonie, nausées, vomissements, troubles cardiaques, réactions allergiques.

Gabapentinoïdes

Utiliser en prémédication de la gabapentine ou la prégabaline diminue la sévérité de la douleur des 24 premières heures postopératoires, la consommation de morphine et le risque des NVPO. Par contre, les gabapentinoïdes élèvent le risque de vertiges, de sédation et de troubles visuels.

Il n'est pas recommandé systématiquement de les utiliser dans la prise en charge de la DPO.

Les gabapentinoïdes semblent être bénéfiques dans la période postopératoire immédiate pour les patients ayant subi des chirurgies lourdes pronociceptives comme les amputations, les arthroplasties et la chirurgie du rachis.

Néfopam

C'est un analgésique central non morphinique, inhibiteur de la recapture des monoamines : sérotonine, dopamine, noradrénaline.

Il est recommandé probablement dans la douleur postopératoire d'intensité modérée à sévère en association avec les morphiniques. Il faut de même faire attention lors de son utilisation chez les sujets coronariens, à cause du risque de tachycardie.

iii. Les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs

Ces traitements, ne sont pas utilisés pour la prise en charge de la douleur postopératoire, mais sont plutôt indiqués dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

ADT (antidépresseurs tricycliques) : Amitriptyline

IRSNA (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) : duloxétine, Duloxétine

iv. Les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique

Anesthésiques locaux

La lidocaïne est un anesthésique local qui d'habitude est administré en périmédullaire ou périnerveux. Son utilisation par voie systémique, en IV présente des effets analgésiques, antihyperalgésiques et anti-inflammatoires.

Autres

Ces produits sont plutôt considérés comme des co-antalgiques.

Les corticoïdes

Les corticoïdes sont souvent utilisés chez les patients sous anesthésie générale. La dexaméthasone est le plus étudié en ce qui concerne la douleur postopératoire et est administrée avant l'induction anesthésique. Il joue un rôle dans la prévention des NVPO. Son effet sur la douleur postopératoire a été étudié dans plusieurs études. La dose de dexaméthasone recommandée est : 8 mg chez l'adulte.

Agonistes α -2

Les agonistes des récepteurs α -2, la clonidine et la dexmedetomidine, peuvent être administrés par voie orale (clonidine uniquement), intraveineuse, intrathécale, périnéale ou via un patch transdermique, et ont été utilisés pendant et après l'opération. Bien qu'ils soient associés à une réduction de l'utilisation des opiacés et de la durée des blocs nerveux, leur avantage est contrebalancé par la sédation et l'hypotension.

Magnésium

Il existe des preuves de niveau 1 que le magnésium intraveineux, en tant qu'adjuvant de l'analgésie à la morphine, a un effet d'épargne des opioïdes et réduit les scores de douleur. Les études incluses dans cette revue systématique et méta-analyse ont utilisé des doses bolus (la plupart du temps 30-50 mg/kg) en plus d'une dose plus faible peropératoire ou de courtes perfusions postopératoires de

magnésium (jusqu'à 48 heures après la chirurgie). En outre, deux petits essais contrôlés randomisés 86, 87 ont suggéré que le magnésium intraveineux prolonge la durée du bloc sensoriel avec l'anesthésie spinale et réduit la douleur postopératoire ultérieure et les besoins en opioïdes.

v. Les antalgiques à effet mixtes

Tramadol

Il a un effet mixte : agoniste des récepteurs opioïdes et inhibiteur de la recapture des monoamines.

Il est administré en cas de chirurgie à douleur modérée, seul ou associé avec les analgésiques non morphiniques.

b) Rôle de l'analgésie/anesthésie loco-régionale [26,27,41,42]

C'est l'administration d'analgésique ou d'anesthésique local près d'un nerf ou de la moelle épinière permettant une analgésie ou anesthésie locorégionale.

Analgésie péridurale

La voie péridurale permet d'administrer de la morphine, des AL (Anesthésiques locaux) ou peut permettre une association de plusieurs médicaments dans le cadre d'une analgésie multimodale. Les morphiniques les plus utilisés par cette voie sont la morphine et le fentanyl.

L'injection péridurale autocontrôlée par le patient de morphinique (PCEA) permet de réduire la dose des opioïdes, en la comparant à leur perfusion continue et pourrait aussi diminuer les effets secondaires. L'association d'une perfusion continue à la PCEA n'est pas recommandée.

La voie péridurale peut permettre la combinaison des opiacés avec d'autres analgésiques afin d'augmenter l'efficacité de l'analgésie, de réduire la quantité d'agents consommée ainsi que le risque des effets indésirables.

Il est contre-indiqué d'administrer les opiacés par une autre voie de manière concomitante à cause du risque accru d'effets secondaires, surtout de la dépression respiratoire. L'association par voie péridurale d'opiacés et d'anesthésiques locaux est recommandée. La bupivacaïne est la plus utilisée. Il faut que la dose d'AL soit la plus faible possible, pour diminuer l'incidence du bloc moteur et la toxicité systémique. C'est une association qui permet de réduire les doses des 2 agents, et d'améliorer la qualité analgésique sur les douleurs intenses. Son utilisation peut être par PCEA ou par perfusion continue.

Blocs péricervicaux périphériques

Ils sont utilisés après une chirurgie orthopédique, pour les membres supérieurs et inférieurs. La mise en place d'un cathéter permet d'administrer un AL de façon continue ou discontinue, en association ou non à la morphine ou à la clonidine.

Blocs thoraciques

Les blocs intercostal, interpleural et paravertébral exposent à la survenue de pneumothorax et aux conséquences de la résorption systémique.

Infiltration du site opératoire

L'infiltration cicatricielle est un moyen analgésique local. Elle repose sur l'administration d'un analgésique directement au niveau des berges d'une cicatrice chirurgicale ou à distance, dans le but de bloquer la transmission des influx douloureux par les terminaisons nerveuses distales.

c) Les moyens non pharmacologiques [42]

Les interventions non pharmacologiques destinées à faciliter la gestion de la douleur postopératoire peuvent être utilisées tout au long de la phase périopératoire. Elles sont souvent peu coûteuses et faciles à mettre en œuvre. Les stratégies préopératoires comprennent l'éducation du patient et les interventions psychologiques, telles que la thérapie cognitivo-comportementale. Les techniques de distraction, notamment la musique, l'aromathérapie, la thérapie canine et la réalité virtuelle, ont été utilisées pendant et après l'opération et se sont avérées les plus bénéfiques chez les patients souffrant d'anxiété. Dans le cadre postopératoire, elles peuvent être utilisées dans le cadre d'un programme d'autogestion, augmentant l'indépendance et l'autonomie du patient. De nombreuses thérapies de ce type ont été établies dans le traitement de la douleur chronique. En raison des préoccupations relatives aux effets secondaires des pharmacothérapies traditionnelles, elles sont de plus en plus étudiées dans tous les contextes, y compris la douleur postopératoire aiguë.

Matériels et méthodes

Matériels et méthodes

1. Type de travail

L'étude réalisée est une étude interventionnelle, prospective, de type essai randomisé contrôlé monocentrique en double aveugle à l'Institut National d'Oncologie (INO) – Hôpital Mohamed Ben Abdellah de Rabat, CHU Ibn Sina.

2. Critères d'inclusion

- Sexe féminin
- Age \geq à 18 ans et $<$ à 70 ans
- Avoir donné un accord consigné par écrit pour la participer à l'étude et l'utilisation des données personnelles et médicales
- Patientes ayant un statut physique de classe I à III de l'ASA (American Society of Anesthesiologists)
- Patientes devant subir une chirurgie gynécologique de type Wertheim (colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale), au bloc opératoire du pôle gynéco-mammaire de l'INO

3. Critères d'exclusion

- Patientes ayant exprimées leur refus à la participation à l'étude.
- Patientes ne pouvant pas exprimer leur non opposition à la participation à l'étude.
- Patientes de classe ASA > III.
- Patientes ayant une allergie connue aux anesthésiques locaux.
- Contre-indication à la réalisation d'une injection intrathécale (infection du site d'injection ou trouble de la coagulation constitutionnel, acquis ou médicamenteux).
- Consommation chronique d'opioïdes.
- Obésité morbide (index de masse corporelle > à 40 Kg/m²).
- Existence d'une douleur préopératoire.
- Incapacité d'utiliser le dispositif d'analgésie contrôlée par le patient.
- Antécédents de neuropathie ou de pathologie neurologique.

4. Recrutement des patientes

A l'Institut National d'Oncologie, le circuit des patients chirurgicaux suit une procédure bien précise, définie par les étapes suivantes :

- Réunion de concertation pluridisciplinaire qui oriente vers la chirurgie
- Consultation chirurgicale qui valide l'indication et rédige une Proposition d'Intervention (PI) sur le système d'information hospitalier (SIH) à destination du médecin anesthésiste réanimateur (MAR)
- Convocation en consultation pré anesthésique (CPA) pour obtenir un accord définitif d'anesthésie et de chirurgie
- Planification de la chirurgie au sein de la cellule de programmation
- Hospitalisation et chirurgie programmée

Le processus de recrutement sera le suivant :

- Pré sélection
 - Afin de recruter les patientes de l'étude nous optons pour un processus de pré sélection basé sur l'étude des propositions d'intervention chirurgicale en identifiant les patientes prévues pour : « une chirurgie gynécologique portant sur l'utérus ou les annexes de type Wertheim, ou hystérectomie totale ou subtotal, avec ou sans curage lombo aortique » ;
 - Avant que ces patientes ne se présentent en consultation pré anesthésique, leurs dossiers médicaux informatiques seront étudiés afin d'éliminer les patientes qui présentent des critères d'exclusion.
 - Les patientes restant sur la liste seront considérées pré-sélectionnées.
- Eligibilité :
 - Lors de la CPA, elles seront examinées.
 - Le projet d'étude leur sera expliqué et l'information relative à l'étude interventionnelle leur sera entièrement délivrée.

- Leur consentement sera obtenu à ce moment.
 - Les patientes seront considérées éligibles à l'inclusion.
- Inclusion
- A l'hospitalisation, une visite pré anesthésique la veille de l'intervention, confirmera l'éligibilité et le consentement éclairé de la patiente.
 - Le jour de l'intervention la randomisation sera réalisée à l'admission au bloc opératoire
 - Après réalisation de l'intervention la patiente sera considérée incluse dans l'étude.

5. Protocole de recherche

Protocole d'Anesthésie

L'anesthésie générale et la technique chirurgicale seront les mêmes pour toutes les patientes. Au bloc opératoire, toutes les patientes seront monitorées par l'électrocardiographie, la pression artérielle non invasive, la saturation pulsée en oxygène et la surveillance de l'indice bi-spectral (BIS). Un monitoring de la curarisation complète le dispositif de surveillance.

L'infirmière anesthésiste, placera une ligne intraveineuse de calibre 18 gauges et commencera une perfusion intraveineuse de sérum physiologique isotonique à un débit de 05 ml/kg/h. Après une pré-oxygénation à travers un masque facial pendant 3 min, les anesthésistes réaliseront une induction anesthésique avec du propofol IV à 2,5 mg/kg, du fentanyl à 1 µg/kg et du bromure de rocuronium à 0,6 mg/kg. Lorsque le Train de quatre à l'orbiculaire trouvera 0 réponse, l'intubation endotrachéale sera réalisée.

Toutes les patientes recevront 4 mg d'Ondansétron par voie intraveineuse, 8 mg de Dexaméthasone et 100 mg de Kétoprofène en intraveineux pour les nausées et l'analgésie postopératoires.

Toutes les patientes recevront du sévoflurane à la dose de 1 concentration alvéolaire minimale (CAM), pour l'entretien de l'anesthésie, avec un mélange Oxygène/Air à 50% d'Oxygène dans un débit de gaz frais à 3 L/min. La CAM sera adaptée afin d'atteindre une valeur du BIS entre 40 et 60.

Les anesthésistes administreront du fentanyl par voie intraveineuse à 0,5 µg/kg si la fréquence cardiaque ou la pression artérielle des patientes augmentent de > 20 % par rapport aux mesures basales.

Les agents anesthésiques inhalés seront arrêtés à la fin de la fermeture cutanée et sera administré par voie intraveineuse de l'Atropine à 0,1 mg/kg et de la Néostigmine à 0,5 mg/kg pour inverser le blocage neuromusculaire dès lors que le

curaromètre montrera 4 réponses récupérées au train de quatre à l'adducteur du pouce.

Après une extubation, les patientes seront transférées dans la salle de réveil postopératoire. Elles recevront une supplémentation en O₂ de 2 litres/min par une canule nasale durant 20 min.

Au bout de 20 min, les patientes seront suivies sans supplément d'oxygène pendant 10 min. Si la saturation périphérique en oxygène est ≥ 94 %, elles pourront être envoyées dans leurs chambres dès que le score d'Aldrette sera à 12/12.

L'analgésie postopératoire comportait dans les deux groupes :

- Une perfusion de 1g de paracétamol IV, 30 min avant la fin de la chirurgie reconduit une fois 4 h plus tard puis relais par voie orale par un comprimé toutes les 8 heures durant 5 jours.
- Une perfusion IV de morphine en utilisant un dispositif de PCA ou une titration intraveineuse de morphine. Le dispositif PCA administrera à la demande du patient (pression du bouton poussoir) une dose de bolus de 1 mg avec un temps de verrouillage de 10 minutes, sans perfusion basale et une dose maximale horaire fixée à 6 mg pendant 48 heures (faisant office d'analgésie de secours). La pompe PCA recueillera toutes les demandes, satisfaites et non satisfaites et les délais d'enclenchement.

Les patientes recevront lors de la visite pré anesthésique une éducation quant à l'utilisation :

- De l'échelle visuelle analogique
- Du score DN4

Les patientes seront évaluées régulièrement pour l'existence de la douleur et son intensité, les nausées et les vomissements postopératoires, les effets secondaires des antalgiques.

Randomisation

A l'admission en salle d'opération les patientes seront réparties en 2 groupes au hasard sur la base d'un tableau de randomisation informatisé créé par un chercheur qui n'est pas impliqué dans le soin ni dans le suivi des patientes en postopératoires, avec un ratio de 1 /1. Les séquences d'allocation seront scellées dans des enveloppes consécutives opaques qui ne seront ouvertes qu'après l'induction anesthésique de la patiente.

Le chercheur attribue un identifiant aléatoire à chaque patient et l'investigateur en aveugle utilisera cet identifiant lors de la collecte des données postopératoires dans le service de chirurgie.

Dans le groupe A, les patientes recevront 0,1 mg de morphine intrathécale diluée dans 3 ml de sérum physiologique 0,9% après test d'aspiration positif (reflux positif sans résistance non sanglant). Quant aux patientes du groupe B contrôle, elles recevront 0,2 mg de morphine intrathécale diluée dans 3 ml de sérum physiologique 0,9% après test d'aspiration positif. Le contenu des seringues sera préparé par le chercheur qui est responsable de la randomisation.

Réalisation de l'« Analgésie locorégionale »

La rachianalgésie à la morphine était réalisée juste avant l'induction de l'anesthésie. Elle consistait en une injection de 0,1 mg ou de 0,2 mg de morphine diluée en intrathécale au niveau de L3-L4 ou L4-L5. Elle sera réalisée par l'anesthésiste «bloqueur», qui sera expérimenté et certifié ayant une activité d'analgésie locorégionale régulière. Il procédera à l'ouverture de l'enveloppe scellée et utilisera la dose attribuée.

Le patient installé au bloc opératoire, en position assise, un repérage de l'espace inter-épineux L3-L4 ou L4-L5 était effectué. Une asepsie chirurgicale avant le geste de rachianalgésie est la règle. Des mesures d'hygiène strictes sont essentielles : lavage des mains, port de gants stériles à usage unique, port de calot et d'un masque

facial, la désinfection cutanée. L'aiguille idéale de rachianalgésie réunirait devrait avoir le diamètre externe le plus faible possible, une extrémité qui dilacère les exercées sans subir une déflexion ou déformation, un orifice qui permet une distribution homogène de la morphine et une identification rapide du reflux de LCR. Ponction à l'aide de l'aiguille, puis injection lente de morphine après le reflux du LCR.

Double insu

L'attribution des groupes aux patients dans le cadre de la randomisation se fera à l'insu des patients car ils ne connaissent pas le contenu de la seringue utilisée pour l'injection. L'anesthésiste traitant qui administrera l'anesthésie de la patiente du début à la fin de l'intervention sera également non informé de l'attribution de la randomisation (il quittera la salle au moment de l'ouverture du scellé et pendant la réalisation de l'intervention ou pendant le temps supposé pour sa réalisation (20 min)). Lorsqu'il sera rappelé en salle d'opération le même équipement sera présent (articles jetables nécessaires pour exécuter la technique, tels que seringues et flacons) et un pansement opaque empêchant l'identification de l'injection sera placé sur tous les sujets. L'investigateur de l'étude pour le recueil des données en postopératoire (Investigateur A) sera différent de tous les intervenants précédents et sera également non informé de l'attribution de la randomisation. Un second investigateur (Investigateur B) sera responsable de la consultation à 3 mois pour la définition de l'évènement étudié (douleur chronique).

6. Recueil des données

Les données à recueillir durant l'étude sont présentées dans le cahier d'observation en pièce jointe qui suit le déroulement de ce protocole.

7. Analyse statistique

Critère de jugement et définition de l'évènement

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la douleur postopératoire aigue par l'EVA sur 72h.

Les critères de jugement secondaires étaient la consommation de morphine intraveineuse de secours en post opératoire, la consommation cumulée de morphine à 72 h et les effets indésirables de la morphine (NVPO, prurit, dépression respiratoire, somnolence, instabilité hémodynamique).

Statistiques

Les données démographiques, épidémiologiques, anesthésiologiques, chirurgicales, algiques et analgésiques seront comparés entre le groupe A et le groupe B. Cette étude analytique fera appel au test Chi- square (ou test exact de Fisher si l'effectif théorique d'une variable est inférieur à 5) pour les données qualitatives et par test t de Student pour les données quantitatives. Une valeur de $p < 0,05$ sera considérée comme significative.

Résultats

Résultats

1. Flow chart

Au cours des six mois de recrutement de cette étude, 65 patientes ont été incluses en vue d'une chirurgie gynécologique de type Wertheim (colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale).

- 30 patientes ont constitué le groupe A (rachianalgésie avec injection de 100 µg de morphine intrathécale)
- 30 patientes ont constitué le groupe B (rachianalgésie avec injection de 200 µg de morphine intrathécale).

Au total, nous avons rassemblé 60 patientes. 5 patientes ont été exclues.

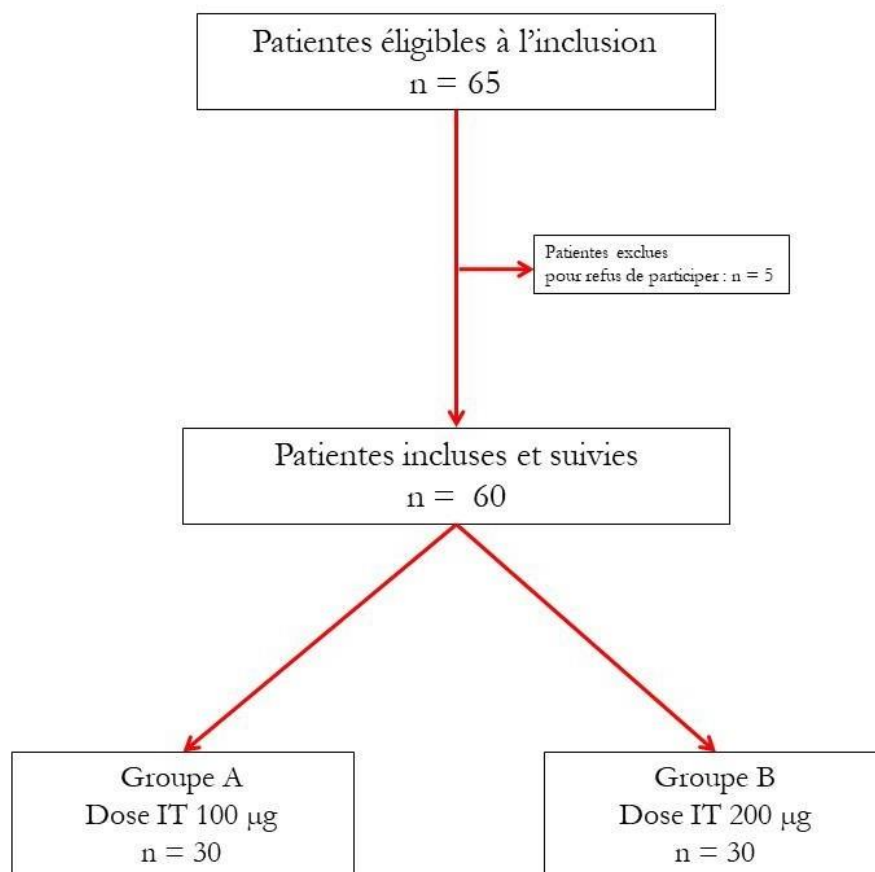


Figure 4 : Flow chart de l'étude

2. Résultats

Dans cette étude, les deux groupes étaient plus ou moins comparables sur le plan démographique et clinique.

La moyenne d'âge dans le groupe A a été légèrement supérieur à raison de 60 ans par rapport à 47ans dans le groupe B ($p = 0,002$).

L'anxiété préopératoire a été plus marquée dans le groupe B que dans le groupe A, mais sans signification statistique ($p = 0,20$). Elle avait un pourcentage de 26,7 % dans le groupe B et de 13,3 % dans le groupe A.

La durée de la chirurgie a été plus élevée dans le groupe B avec une moyenne de $168 \pm 53,2$ min par rapport à $142 \pm 43,8$ dans le groupe A ($p = 0,043$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison des données démographiques et épidémiologiques entre les Groupes A et B

Variables	Groupe A Dose IT 100 µg	Groupe B Dose IT 200 µg	P
Age (en années) *	60,3 ± 14,7	47,5 ± 15,1	0,002
Diabète			
Non	22 (73)	24 (80)	0,54
Oui	8 (27)	6 (20)	
Dysautonomie			
Non	30 (100)	28 (93)	0,25
Oui	0 (0)	2 (7)	
Insuffisance respiratoire chronique			
Non	28 (93)	26 (87)	0,10
Oui	2 (7)	4 (13)	
Hypertension artérielle			
Non	18 (60)	24 (80)	0,09
Oui	12 (40)	6 (20)	
Score ASA			
1 - 2	14 (47)	18 (60)	0,30
3 - 5	16 (53)	12 (40)	
Score OMS			
0 - 2	30 (100,0)	30 (100,0)	NS
3 - 4	0 (0)	0 (0)	
Anxiété			
Non	26 (86,7)	22 (73,3)	0,20
Oui	4 (13,3)	8 (26,7)	
Chimiothérapie préopératoire	8 (26,6)	10 (33,3)	0,57
Durée chirurgie (en minutes) *	142 ± 43,8	168 ± 53,2	0,043

Exprimés en effectif (%), sauf * exprimés en moyenne ± écart-type

Les données anesthésiques et peropératoires ont été similaires dans les groupes A et B en dehors de la PAM minimal et le recours au remplissage par sérum physiologique et à l'éphédrine.

La moyenne de la PAM minimal a été inférieure dans le groupe B par rapport au groupe A (63,8mmHg versus 67,4mmHg avec un $p = 0,037$).

En conséquence, le recours au remplissage et à l'injection d'éphédrine chez les patientes du groupe B, était supérieure par rapport aux patientes du groupe A.

Les patientes dans le groupe B ont reçu en moyenne un volume total de de sérum physiologique de $1433 \pm 612,1$ ml et les patientes dans le groupe A ont reçu $866,7 \pm 291,6$ ml ($p < 0,001$).

La dose totale d'éphédrine injectée en mg pour les malades du groupe B a été en moyenne de $5,2 \pm 8,8$ par rapport à $1,2 \pm 2,2$ pour les malades du groupe A ($p=0,019$) (Tableau 4).

Les patientes dans le groupe B ont reçu une dose d'entretien de Fentanyl inférieure par rapport aux patientes dans le groupe B, mais sans signification statistique ($p = 0,15$) ($33,3 \pm 35,6$ μg versus $46,7 \pm 34,6$)

Tableau 4 : Comparaison des données anesthésiques et peropératoires entre les Groupes A et B

Variables	Groupe A Dose IT 100 µg	Groupe B Dose IT 200 µg	P
Propofol Dose induction (en mg) *	190 ± 41,4	188 ± 50,7	0,87
Propofol Dose entretien (en mg) *	33,3 ± 39,1	34,7 ± 38,9	0,89
Fentanyl Dose induction (en µg) *	210 ± 38,1	223,3 ± 36,5	0,17
Fentanyl Dose entretien (en µg) *	46,7 ± 34,6	33,3 ± 35,6	0,15
Rocuronium Dose induction (en mg) *	40,7 ± 4,5	41,3 ± 5,1	0,59
Rocuronium Dose entretien (en mg) *	8,0 ± 7,6	10,7 ± 10,8	0,27
Sedline (Valeur maximale peropératoire)	43,1 ± 5,1	42,6 ± 6,4	0,72
Sérum physiologique (volume total en ml)	866,7 ± 291,6	1433 ± 612,1	< 0,001
Ephédrine (dose total en mg)	1,2 ± 2,2	5,2 ± 8,8	0,019
PAS minimal (en mmHg)	106,7 ± 17,4	98,7 ± 16,4	0,074
PAD minimal (en mmHg)	61,8 ± 10,5	58,8 ± 12,9	0,33
PAM minimal (en mmHg)	67,4 ± 6,6	63,8 ± 6,4	0,037
Atropine			
Non	30 (100,0)	28 (93)	0,25
Oui	0 (0)	2 (7)	

Exprimés en effectif (%), sauf * exprimés en moyenne ± écart-type

L'EVA dans le groupe B a été nettement plus diminuée jusqu'à la 72^{ème} heure (Figure 5)

La moyenne d'EVA dans les deux groupes a été inférieure à 6 depuis H0.

Dans les 2 groupes, le recours au Paracétamol et au Néfopam a été identique.

La consommation de morphine en intraveineux après l'opération, était beaucoup plus importante dans le groupe A avec un pourcentage de 53,3 %, par rapport au groupe B qui avait un pourcentage de 20%($p=0,007$).

L'utilisation d'une dose de 200 μ g de morphine intrathécale a donc permis de réduire la consommation des morphiniques en postopératoire.

Le recours au kétoprofène pour analgésie postopératoire a été supérieur chez les patientes dans le groupe A en comparaison à celles du groupe B, avec un pourcentage de 47% versus 7% ($p =0,002$).

Le score DN4 a été supérieur à 4 chez plus de patientes dans le groupe A avec un pourcentage de 27 % en comparaison à 7 % dans le groupe B ($p =0,038$).

Les effets indésirables étaient plus présents dans le groupe A que dans le groupe B. Les nausées vomissements postopératoires avaient un pourcentage de 40 % dans le groupe A et 27 % dans le groupe B($p =0,27$). Le prurit avait un pourcentage de 27% dans le groupe A et de 7 % dans le groupe B($p =0,038$).

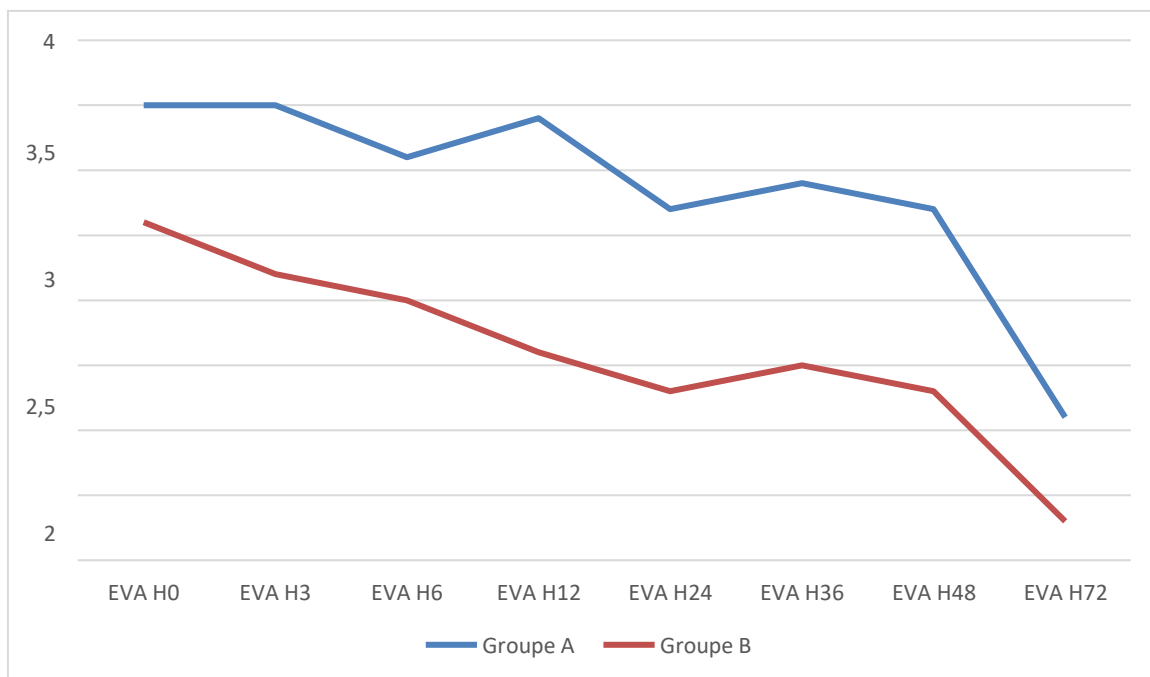


Figure 5 : EVA des 2 groupes sur les 72 h d'hospitalisation

Tableau 5 : Comparaison des données algiques, analgésiques et postopératoires entre les Groupes A et B

Variables	Groupe A Dose IT 100 µg	Groupe B Dose IT 200 µg	P
EVA à H0	3,5 ± 2,2	2,6 ± 2,5	
EVA à H3	3,5 ± 1,9	2,2 ± 2,0	
EVA à H6	3,1 ± 1,6	2 ± 1,5	
EVA à H12	3,4 ± 1,9	1,6 ± 2,1	
EVA à H24	2,7 ± 1,6	1,3 ± 1,7	
EVA à H36	2,9 ± 1,5	1,5 ± 1,5	
EVA à H48	2,7 ± 1,4	1,3 ± 1,4	
EVA à H72	1,1 ± 1,4	0,3 ± 0,8	
Paracétamol(1g/8h)			
Non	30 (100)	30 (100)	NS
Oui	0	0	
Néfopam(20 mg/8h)			
Non	4 (13,3)	4 (13,3)	1
Oui	26 (86,7)	26 (86,7)	
Morphine intraveineuse (rescue)			
Non	14 (46,7)	24 (80)	0,007
Oui	16 (53,3)	6 (20)	
Kétoprofène(50 mg/12h)			
Non	18 (53)	28 (93)	0,002
Oui	12 (47)	2 (7)	
DN4			
<4	22 (73)	28 (93)	0,038
>4	8 (27)	2 (7)	
Nausées vomissements postopératoires			
Non	18 (60)	22 (73)	0,27
Oui	12 (40)	8 (27)	
Prurit			
Non	22 (73)	28 (93)	0,038
Oui	8 (27)	2 (7)	
Complications chirurgicales			
Non	28 (93)	28 (93)	1
Oui	2 (7)	2 (7)	
Score de sédation S			
0	24 (80)	26 (86)	0,13
1	6 (20)	2 (7)	
2	0 (0)	2 (7)	
Score respiratoire R			
0	30 (100)	28 (93)	0,25
1	0 (0)	2 (7)	

Exprimés en effectif (%), sauf * exprimés en moyenne ± écart-type

Discussion

Discussion

L'efficacité et la durée de l'analgésie par les morphiniques par voie péridurale ainsi que ses effets indésirables sont bien documentés. Moins de données similaires sont disponibles pour la voie intrathécale. Bien que l'analgésie procurée soit limitée dans le temps, la rachianalgésie à la morphine possède plusieurs avantages :

- Technique simple à réaliser, les échecs sont rares, inférieurs à 10%. [44]
- Les doses utilisées sont dix à vingt fois inférieures à celles utilisées par voie péridurale.
- L'analgésie procurée est plus longue et plus efficace que celle par voie péridurale.
- Prolonge le délai d'administration des antalgiques en postopératoire.
- Permet une épargne de la consommation de morphine en postopératoire [45].
- Permet de réduire le coût de l'analgésie postopératoire. [46]
- La morphine intrathécale n'entraîne pas de bloc moteur, sensitif ou sympathique.
- Dispense de la mise en place d'un cathéter et diminue ainsi le risque infectieux postopératoire. Cette technique permettrait de réduire les complications et de la morbidité postopératoires.

Les effets indésirables de la morphine intrathécale sont similaires à ceux observés en cas d'administration par voie systémique.

Dans la littérature, l'efficacité de la rachianalgésie à la morphine a été évaluée dans de nombreuses chirurgies : thoracique, digestive, gynécologique carcinologique, gynéco-obstétricale... Dans notre étude, la dose de morphine employée était soit 100 µg ou 200 µg pour chirurgie carcinologique gynécologique.

1. La douleur dans la chirurgie pelvienne

La douleur postopératoire dans la chirurgie pelvienne est souvent une douleur modérée à intense.

Bien que des stratégies spécifiques aux procédures pour réduire la douleur postopératoire aient été établies pour des chirurgies telles que la laparoscopie pour les maladies pelviennes ou la césarienne, les chirurgies gynécologiques et obstétriques font partie des interventions pour lesquelles les scores de douleur postopératoire sont les plus élevés selon plusieurs études. [47,48,49]

Dans une étude rétrospective portant sur 90 patientes ayant subi une hystérectomie abdominale totale et une salpingo-ovariectomie bilatérale, 19 patientes (21,1%) ont développé une douleur postopératoire légère et 30 (33,3%) une douleur modérée. La plupart des patientes (41 ; 45,6%) ont développé une douleur postopératoire sévère. L'intensité moyenne de la douleur selon l'échelle numérique était de $6,16 \pm 2,51$ et la valeur moyenne de la douleur sévère était de $8,26 \pm 1,10$ pendant les 24 premières heures après l'intervention. [50]

Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo a été mené sur des patientes subissant une hystérectomie abdominale totale. Cette étude visait à évaluer l'efficacité de l'instillation intrapéritonéale de lidocaïne pour le soulagement de la douleur postopératoire après une HAT. Quarante patientes ont été réparties de manière aléatoire et en nombre égal dans deux groupes : lidocaïne (N = 20) et solution saline normale (N = 20). L'EVA et la consommation d'opioïde durant les premières 24h étaient élevées dans les 2 groupes. La valeur moyenne de l'EVA mesurée à 8h était égale à 7 dans le premier groupe, et égale à 8 dans le deuxième groupe. [51] Ce qui témoigne de l'intensité de la douleur dans ce type de chirurgie.

Une étude qui a analysé la douleur postopératoire dans aiguë dans 23 procédures de chirurgie gynécologique, a montré que le jeune âge, le fait de subir une intervention chirurgicale en dehors des horaires habituels, la douleur chronique et l'approche

chirurgicale elle-même ont une influence pertinente sur l'intensité de la douleur postopératoire. [52]

Dans notre étude, l'EVA moyenne chez nos patientes pendant les premières heures était supérieur à 3, avec recours à la morphine IV en postopératoire chez 53,3% des patientes dans le groupe A ainsi qu'un score DN4 supérieur à 4 chez 27%. Cela témoigne de l'intensité de la douleur dans ce type de chirurgie.

Les hystérectomies abdominales et vaginales sont couramment pratiquées pour des affections tant douloureuses que non douloureuses. On a signalé la présence de douleur chez 32 % d'un vaste échantillon de femmes ayant subi une hystérectomie en Suède. L'un des tests courants de sensibilisation centrale est le test mécanosensoriel, qui comprend des tests d'allodynie cutanée (douleur en réponse à un stimulus non douloureux), d'hyperalgésie thermique, de seuils de douleur réduits dans les muscles (seuils de douleur à la palpation ou à la pression) et de points gâchettes myofasciaux. Dans une étude prospective sur les tests de douleur mécanosensoriel préopératoires, les femmes qui avaient des indications douloureuses pour la chirurgie étaient plus susceptibles de présenter une augmentation de la douleur précoce (aiguë) après la chirurgie, mais la relation n'était pas aussi forte quatre mois après la chirurgie. Il a également été démontré que des changements trophiques cutanés peuvent se produire sur les zones de douleur référée après une cholécystectomie. [29]

La chirurgie restera toujours une forme de blessure intentionnelle, entraînant des dommages collatéraux aux tissus normaux en raison des changements physiologiques induits par le traumatisme et médiés par les cytokines, l'oxyde nitrique et les radicaux libres de l'oxygène. Cependant, on pense que les interventions multimodales visant à combattre la réponse au stress chirurgical réduisent les effets délétères de la blessure chirurgicale et conduisent à un meilleur rétablissement, à une diminution de la morbidité et à une réduction des coûts. Traditionnellement, les patients étaient affamés pendant la nuit, recevaient une

analgésie opiacée, une aspiration nasogastrique et une utilisation libérale de fluides intraveineux jusqu'à ce qu'ils aient des flatulences. Pour faciliter le rétablissement, il est nécessaire d'adopter les meilleures pratiques périopératoires fondées sur des preuves. Les éléments des meilleures pratiques comprennent l'alimentation précoce, l'évitement de la préparation intestinale mécanique, l'utilisation de l'éducation préopératoire du patient, l'optimisation des comorbidités, l'euvolémie, la normothermie, le recours à la chirurgie mini-invasive, la prévention de l'infection du site chirurgical et de la thrombo-embolie veineuse, et l'assurance d'un contrôle optimal de la douleur tout en minimisant l'utilisation d'opioïdes. Cette optimisation périopératoire est connue sous le nom de "fast track" ou "enhanced recovery after surgery" (ERAS), et a été utilisée pour la première fois en chirurgie colorectale, puis adaptée à d'autres spécialités chirurgicales. [53]

L'analgésie est un élément central des soins postopératoires en chirurgie gynécologique et son rôle ne doit pas être sous-estimé. La prise en charge de la douleur doit être adaptée à chaque type d'intervention et nécessite une évaluation rigoureuse à l'aide des méthodes de mesure dont disposent les équipes médicales. L'analgésie multimodale est devenue une référence pour garantir l'efficacité du contrôle de la douleur mais aussi pour limiter ses effets indésirables. L'intensité de la douleur postopératoire est liée à la sévérité de l'inflammation et donc de l'agression chirurgicale. Il est donc nécessaire d'établir des niveaux de soins variables en fonction du type d'intervention. Cette classification doit conduire les équipes médicales à établir des protocoles d'analgésie afin de rendre la prise en charge de la douleur efficace et adaptée. [32]

2. Effets de la rachianalgésie dans la chirurgie abdomino-pelvienne

Des études montrent que la rachianalgésie aide à diminuer le stress chirurgical et améliore les suites opératoires grâce à l'analgésie qu'elle procure. Elle diminuerait la consommation de morphiniques de 73 %, et permettrait une amélioration de l'analgésie durant 11h au repos et 8h au mouvement. Elle conduirait aussi à une diminution importante de la mortalité ainsi que de la morbidité postopératoire. [54] Ces études en revanche insistent sur la nécessité de l'anticipation et du relais par d'autres antalgiques (à la demande ou contrôlé). [55]

Une étude de Hasset a montré que l'analgésie postopératoire procurée par des doses de morphine entre 200µg et 300µg était similaire [56]. Mais, avec des posologies moindres (100 µg), la douleur était beaucoup plus importante et les besoins en morphine augmentés. Il n'y avait pas de différence entre les différentes doses en ce qui concerne les effets secondaires. Grâce à la morphine intrathécale, l'analgésie est efficace d'emblée dès le réveil. [57] Il a été démontré que la rachianalgésie à la morphine permet de retarder le recours aux analgésiques morphiniques et de réduire la consommation de morphine intraveineuse après l'opération. [58, 59, 60, 61, 62]. Cependant, quelques chercheurs estiment que malgré l'efficacité de la rachianalgésie, l'analgésie procurée reste de courte durée, ce qui rend le relais par morphine IV nécessaire [63] et recommandent cette technique pour les douleurs postopératoires sévères et inférieures à 24h. [26]

Ceci a été confirmé par notre étude. L'analgésie postopératoire était plus efficace avec des doses de 200 µg de morphine, qu'avec des doses de 100 µg et les besoins en morphine beaucoup moins importants.

Plusieurs études [64,65,66,67] ont évalué l'analgésie après chirurgie en se basant sur les scores de douleur. Les patients ayant reçu de la morphine intrathécale ont eu une nette amélioration des scores de la douleur par rapport au placebo et l'analgésie contrôlée par le patient, jusqu'aux 24 premières heures après la chirurgie.

Comparativement aux opioïdes intraveineux, la morphine intrathécale a démontré une amélioration significative de la douleur postopératoire chez les patients sur une période de 72 heures. Ces résultats ont été tous précisés par des essais randomisés contrôlés. Ceci démontre que la rachianalgésie à la morphine procure une analgésie meilleure que les autres alternatives d'analgésie (à l'exclusion de la péridurale) jusqu'à 24h après l'opération.

Une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective et contrôlée par cas a été réalisée, comparant l'efficacité de l'injection intrathécale de morphine, insérée dans les protocoles d'analgésie multimodale, par rapport à la morphine intraveineuse dans le contrôle de la douleur postopératoire et de l'évolution chez les femmes subissant une chirurgie gynécologique. [68]

Cette étude a montré que la morphine intrathécale permet d'atteindre des objectifs de prise en charge importants avec des effets secondaires et des complications minimales, en particulier en cas d'hystérectomie laparoscopique. [68]

Une étude a comparé l'impact de la morphine intrathécale associée à l'analgésie contrôlée par le patient (PCA) avec l'PCA seule sur la consommation de morphine, le soulagement de la douleur et la satisfaction du patient après une chirurgie gynécologique carcinologique. Soixante femmes subissant une chirurgie gynécologique oncologique sous anesthésie générale ont été randomisées pour recevoir 0,3 mg de morphine intrathécale ou un placebo. À son arrivée dans l'unité de soins post-anesthésiques, chaque patiente a reçu une pompe PCA à morphine. Les trois principaux critères d'évaluation étaient la douleur, les scores de satisfaction des patients évalués à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 100 mm et la consommation cumulée de morphine en PCA. Aucune différence significative n'a été observée dans les données démographiques. La consommation cumulée de morphine par PCA était significativement plus faible dans le groupe de morphine intrathécale que dans le groupe témoin. Les scores de fatigue étaient plus faibles dans le groupe morphine intrathécale que dans le groupe témoin, mais n'étaient pas statistiquement significatifs. Les scores de douleur, de sédation et de satisfaction du

patient, ainsi que le taux d'effets secondaires, étaient similaires dans les deux groupes. L'administration de morphine en intrathécale en chirurgie gynécologique carcinologique pourrait améliorer l'analgésie postopératoire et réduire la consommation de morphine sans effets secondaires graves. [69]

Les résultats comparant la morphine intrathécale par rapport à la voie péridurale n'étaient pas aussi précis. Une étude de cohorte prospective [70] et une autre étude rétrospective [71] avec des régimes semblables d'analgésie péridurale et d'analgésie intrathécale ont démontré que la morphine intrathécale procurait une analgésie supérieure durant certaines périodes dans les 72 heures qui suivent la chirurgie. Le seul essai contrôlé randomisé mené par De Pietri et al. [72] a déterminé que la voie intrathécale ne fournit pas d'analgésie inférieure à la voie péridurale. Tant que chaque essai donne des résultats différents, la suggestion temporaire est que l'injection unique de morphine intrathécale fournit au moins des résultats semblables à l'analgésie péridurale continue.

Un essai randomisé ouvert a montré que par rapport à l'analgésie épidurale, la morphine intrathécale est plus simple à administrer et à gérer, est associée à un séjour hospitalier plus court et réduit la consommation d'opioïdes en postopératoire avec une qualité de vie tout aussi bonne. La morphine intrathécale est efficace comme analgésie postopératoire dans la chirurgie gynécologique carcinologique. [73]

Neuf études [64,65,67,71,74] ont évalué les besoins en analgésiques en postopératoire. Il a été démontré que les patients qui ont reçu de la morphine intrathécale ont eu moins recours à l'analgésie de secours que les patients qui ont reçu les opioïdes intraveineux ou PCA seulement [64, 67].

Pour déterminer si l'anesthésie régionale avec des injections intrathécales d'opioïdes en une seule fois réduit la douleur postopératoire et l'utilisation d'opioïdes intraveineux (IV) après une laparotomie exploratoire lors de chirurgies gynécologiques majeures, une analyse rétrospective des dossiers de 315 cas

consécutifs de patients ayant subi une laparotomie exploratoire dans un service d'oncologie gynécologique entre juillet 2015 et janvier 2018 a été réalisée. Elle a montré que l'administration préopératoire d'opioïde en intrathécale réduisait les besoins en opioïdes IV dans les 12 premières heures postopératoires, mais était associée à une augmentation médiane d'un jour de la durée d'hospitalisation. [75]

Dans une étude qui compare l'effet de la morphine intrathécale à la kétamine dans la douleur après hystérectomie, il a été démontré une élévation de la douleur postopératoire à 12 heures après la chirurgie chez les patientes ayant reçu de la kétamine par rapport aux patientes qui ont reçu de la morphine en peropératoire. Ces données sont compatibles avec la pharmacocinétique de ces deux analgésiques ; la kétamine a un début d'action analgésique plus rapide et une demi-vie plus courte que la morphine. L'avantage de l'ajout de la kétamine comme adjuvant en anesthésie a été rapporté par de nombreux essais randomisés, non seulement pour assurer une analgésie postopératoire prolongée, mais également pour diminuer la consommation d'opioïdes et assurer une bonne stabilité hémodynamique. [76,77]

Une autre étude évaluant les effets de la morphine IT à faible posologie sur la douleur après hystérectomie, a relevé qu'ajouter de la morphine IT à une dose fixe de 12mg de bupivacaïne était associé à une diminution de la consommation de morphine accumulée durant les 24 heures après l'opération et a réduit la réponse systémique au stress. [78] Meylan et al. ont réalisé une méta-analyse comparant la morphine IT sans anesthésie locale, lors d'une chirurgie majeure sous anesthésie générale et ont constaté que des doses de morphine IT entre 100 et 4 000 µg permettait de réduire l'intensité de la douleur jusqu'à 24 heures, au repos et au mouvement [79]. Les patients ayant reçu de la morphine IT, avaient besoin de moins de fentanyl en peropératoire et de moins d'analgésie de secours par morphine intraveineuse en postopératoire [79].

Dans certaines études, l'utilisation de faible dose de morphine intrathécale (100µg) a été considérée comme étant un moyen efficace et simple pour traiter la douleur post-opératoire de courte durée après césarienne [80] ou chirurgie cœlioscopique

[81]. Les chirurgies à douleur plus intenses comme la chirurgie abdominale, thoracique ou vertébrale nécessitent des doses de morphine plus élevées pour gérer la douleur. La durée d'action d'une injection intrathécale de morphine est entre 12 et 36 heures. Whetmore et al [82] ont rapporté une analgésie survenant bien au-delà de 24 heures, mais la majorité des études ont montré qu'elle dure de 12 à 24 heures [83,84]. Puisqu'il s'agit d'un bolus unique dont la durée de l'effet est limitée, une analgésie postopératoire a été considérée comme nécessaire.

Notre étude a rapporté aussi que l'administration de dose de 100 et 200 µg de morphine intrathécale entraînait la diminution de la DPO et de la consommation de morphiniques en postopératoire. Néanmoins, en ce qui concerne la chirurgie gynécologique de type Wertheim, elle nécessite une dose plus élevée que 100 µg afin d'assurer un meilleur soulagement de la DPO et une consommation moindre en morphiniques.

Une étude [85] a évalué l'effet de 0,3mg à 0,5mg de morphine intrathécale après césarienne. Il a été rapporté que 78% des patientes ont eu une analgésie de plus de vingt heures. Cela peut être expliqué par l'association de morphine et de l'anesthésie locale en obstétrique.

Dans une autre étude, il a été démontré que l'anesthésie rachidienne avec différentes doses de morphine intrathécale soulage la douleur postopératoire. Il a été étudié de manière prospective, randomisée et en double aveugle [86] les effets de la morphine 0, 100, 200 ou 300 µg ajoutée à la bupivacaïne intrathécale, sur la première consommation de morphine d'analgésie contrôlée par le patient (PCA-morphine) de 24 h postopératoires après une hystérectomie abdominale sous anesthésie générale. Les résultats ont montré que la morphine intrathécale a réduit la consommation de morphine accumulée 24 h postopératoire. La morphine 100 µg a significativement réduit la consommation de morphine par rapport au placebo à 0-6 h, 6-12 h, et pour tout l'intervalle de temps 0-24 h postopératoire. La morphine 200 µg a encore réduit significativement la consommation de morphine par rapport à la morphine 100 µg à 0-6 h et pour tout l'intervalle 0-24 h post-

opératoire. Aucune réduction supplémentaire de la consommation de morphine n'a été observée avec la morphine 300 µg. Aucun effet secondaire grave n'a été observé. Les vomissements étaient similaires dans tous les groupes, et le prurit n'a été ressenti que dans les groupes morphine. [86]

L'ajout de morphine intrathécale à la bupivacaïne réduit la consommation de morphine PCA des 24 premières heures après une hystérectomie abdominale sous anesthésie générale, et il n'y avait aucun avantage à augmenter la dose au-delà de 200 µg. [86]

La rachianalgésie à la morphine est une technique simple et rapide, qui entraîne la diminution de l'intensité de la douleur et des besoins en morphiniques et favorise la récupération en période postopératoire [79]. La dose pour la chirurgie abdominale est très variable. En chirurgie gynécologique, les études de Rodanant et al. [87] ont montré qu'une dose de 0,2mg de morphine procure une analgésie correcte effets indésirables minimales chez les patientes subissant une hystérectomie sous rachianesthésie. Ils ont aussi indiqué qu'il n'était pas nécessaire d'augmenter la dose en ce qui concerne l'efficacité et que cela augmenterait l'incidence du prurit chez les patients. [87] Toutefois, la dose de 0,2mg de morphine IT peut ne pas être suffisante pour la prise en charge de la douleur après chirurgie gynécologique carcinologique sous anesthésie générale. Sarma et Boström [88] recommandent alors une dose de 0,3mg de morphine intrathécale pour traiter la douleur associée à l'hystérectomie comme dose idéale par rapport à 0,1 et 0,5mg. Karaman et al. [78] ont signalé qu'une dose de 0,5mg chez la femme subissant une hystérectomie abdominale, diminue la consommation de morphine et améliore la qualité de l'analgésie post-opératoire.

3. Effets indésirables

Le prurit, les nausées, les vomissements et la rétention urinaire sont les effets secondaires les plus courants, tandis que la sédation et la dépression respiratoire sont des effets secondaires graves. La bradycardie peut se produire avec l'administration systémique de morphine et est également observée avec l'administration par voie intraveineuse. Certaines complications rares comme le hoquet persistant [89], le priapisme [90], l'hypothermie résistante [91] et le nystagmus [92] ont également été signalées.

a) Sédation, dépression respiratoire et réponse ventilatoire à l'hypoxie

La sédation et la dépression respiratoire sont les effets secondaires les plus graves de la morphine IT [91]. La sédation provoquée par les opioïdes IT peut aller de la pleine conscience à la perte totale de conscience et à l'arrêt respiratoire [91].

La définition de la dépression respiratoire n'est pas bien définie ni universelle dans la littérature. Elle peut inclure une fréquence respiratoire inférieure à 8 ou même 10 respirations/min (bpm), une saturation en oxygène inférieure à 85 % ou même 96 %, ou la nécessité de recourir à la naloxone pour maintenir un volume courant adéquat [79]. L'administration d'opioïdes IT peut provoquer une dépression respiratoire précoce et retardée. La dépression respiratoire précoce est généralement observée dans les 2 heures et la dépression respiratoire retardée est observée entre 6 et 12 heures [93].

Il est important de noter que la fréquence respiratoire et l'oxymétrie de pouls peuvent être de mauvaises mesures de la dépression respiratoire dans la période postopératoire. Les niveaux de sédation, et finalement l'analyse des gaz du sang, sont plus fiables [94]. Dans une étude récente de Dalchow et al [95], la mesure du dioxyde de carbone transcutané et de la saturation en oxygène a révélé une dépression respiratoire dans 17,8 % des cas lorsque 0,3 mg de morphine IT était

utilisé pour une césarienne. La dépression respiratoire causée par la morphine IT continue d'être une préoccupation malgré la réduction des doses de morphine utilisées, bien que la méta-analyse de 21 essais randomisés contrôlés par Meylan, ait rapporté le NNH à 84 [79].

La dose de morphine IT nécessaire pour provoquer une dépression respiratoire n'a pas été clairement établie. Dans une étude portant sur 5969 patients recevant de la morphine IT, une dépression respiratoire a été observée dans 3% par Slappendel et al [96] et Gwartz et al [97]. Une méta-analyse a montré un taux accru de dépression respiratoire lorsque la dose de morphine IT était $\geq 0,3$ mg et le risque de dépression respiratoire était faible chez les patients recevant $< 0,3$ mg de morphine IT [98]. Chez 22 jeunes volontaires masculins en bonne santé, une dépression respiratoire significative a été observée lors de l'administration de 0,2-0,4 mg de morphine IT, tandis qu'une dépression respiratoire profonde et prolongée a été observée avec 0,6 mg de morphine IT [99].

Alors que la préoccupation de la dépression respiratoire reste importante, la méthode la plus pratique et la plus efficace pour détecter la dépression respiratoire n'est toujours pas claire [79]. L'incidence de la dépression respiratoire soulève la question de la nécessité d'une surveillance accrue dans la période postopératoire immédiate [79], et pose des problèmes dans les hôpitaux où les options de surveillance postopératoire sont limitées.

Avec le choix de plusieurs paramètres à surveiller, à savoir la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène (SpO₂), la pCO₂, la taille des pupilles et les scores de sédation, les chercheurs ont cherché le paramètre le plus sensible pour détecter la dépression respiratoire induite par les opioïdes. Certains chercheurs [100] sont d'avis que les scores de sédation sont plus sensibles que la fréquence respiratoire pour détecter la dépression respiratoire induite par les opioïdes [99]. Une sédation

profonde est un signe indiquant la nécessité d'une surveillance plus intense car ces patients sont à risque de dépression respiratoire [93,101].

Des études ont également montré que la dépression de la réponse ventilatoire à l'hypoxie, bien que d'ampleur similaire, est plus durable que celle observée après l'administration d'une dose équianalgésique de morphine intraveineuse [102].

Le meilleur traitement de la dépression respiratoire est la prévention. Le tableau [103,104] résume les directives établies par le groupe de travail de l'ASA pour la prévention, la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire associée à l'administration neuraxiale d'opioïdes. En cas de dépression respiratoire, la naloxone doit être administrée en perfusion intraveineuse et, si nécessaire, une ventilation non invasive en pression positive doit être mise en œuvre. Dans de nombreux cas, une rétention importante de dioxyde de carbone peut se produire bien avant toute baisse de la saturation en oxygène. De nombreux instituts ont un protocole pour surveiller les scores de sédation comme le score de sédation de Ramsay après l'administration de morphine IT.

Tableau 6: Directives du groupe de travail de l'American Society of Anaesthesiologists pour la prévention, la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire associée l'administration de morphine intrathécale [103,104].

Identification des patients présentant un risque accru de dépression respiratoire	Prévention de la dépression respiratoire	Détection de la dépression respiratoire	Traitement de la dépression respiratoire
<p>Antécédents d'apnée du sommeil ou de SAOS</p> <p>Diabète</p> <p>Obésité</p> <p>Opioïdes systémiques simultanés</p> <p>Antécédents d'intolérance aux opioïdes</p> <p>Examen physique des voies respiratoires, du cœur, des poumons, des fonctions cognitives et des signes vitaux</p>	<p>La NIPPV doit être utilisé pour les patients dont on sait qu'ils sont atteints de SAOS - Il est préférable d'administrer un opioïde neuraxial en une seule fois plutôt que des opioïdes systémiques continus</p> <p>La morphine IT ne doit pas être administrée en ambulatoire</p> <p>Il faut utiliser la dose minimale efficace</p> <p>Il faut être prudent dans l'utilisation d'opioïdes et d'hypnotiques parentéraux en présence d'un opioïde neuraxial</p> <p>L'utilisation concomitante d'hypnotiques parentéraux, d'opioïdes, de magnésium ou de sédatifs nécessitera une surveillance accrue en termes de durée, d'intensité ou de méthodes supplémentaires.</p>	<p>Surveiller la respiration (fréquence et profondeur), l'oxygénation (SaO₂%) et la sédation (score de sédation)</p> <p>Surveiller pendant au moins 24 heures, toutes les heures pendant les 12 premières heures, puis toutes les 2 heures pendant les 12 heures suivantes</p> <p>Après 24 heures, vérifier l'état du patient et les médicaments concomitants et décider de la fréquence de la surveillance.</p>	<p>O₂ thérapie en cas d'altération de l'état de conscience, de dépression respiratoire ou d'hypoxémie</p> <p>L'O₂ thérapie de routine n'est pas conseillée car elle peut prolonger la durée des épisodes apnéiques et empêcher la détection de l'atélectasie, de l'apnée transitoire et de l'hypoventilation</p> <p>Utilisation d'agents réversibles comme la naloxone</p> <p>L'accès à l'IV doit être maintenu en permanence</p> <p>La NIPPV doit être envisagé et initié en cas d'obstruction fréquente et grave des voies aériennes ou d'hypoxémie.</p>

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; NIPPV: Non invasive positive pressure ventilation ; iv : intraveineux

Dans notre étude, avec des doses de morphine intrathécale de 100 et 200 µg, aucun cas de dépression respiratoire n'a été rapporté. Le score respiratoire était égal à 1 chez 2 patientes du groupe B. Le score de sédation était égal à 1 chez 8 patientes (6 dans le groupe A et 2 dans le groupe B), et égal à 2 chez 2 patientes du groupe B.

b) Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) sont un effet indésirable courant de la morphine IT, surtout après une césarienne [105]. Dans une étude portant sur 5969 patients ayant reçu entre 0,2 et 0,8 mg de morphine IT, Gwartz et al [97] ont constaté une incidence de 25 % de nausées et de vomissements [97]. Divers médicaments ont été utilisés pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements après l'administration de morphine par voie intraveineuse. Baciarello et al [105] ont constaté que l'incidence des NVPO était proche de 50% après l'administration de morphine par voie intraveineuse, et qu'elle diminuait à 15% après l'administration de 0,1 mg d'atropine par voie intraveineuse. L'ondansetron iv 4 mg [106], la combinaison de dexaméthasone iv 4 mg et de dropéridol iv 0. 625 mg [107], 1,5 mg de scopolamine par voie transdermique [108], 50 mg de cyclizine par voie iv [109] et 30 mg de mirtazapine par voie orale [110] se sont avérés efficaces pour prévenir les NVPO induits par la morphine par voie IT. Pour les NVPO réfractaires, certains chercheurs ont recommandé la perfusion de naloxone à faible dose [111]. Le nalméfène 0,020 mg iv après l'accouchement par voie vaginale chez des patientes ayant reçu de la morphine IT a diminué remarquablement l'incidence des NVPO [112]. La naltrexone (6 mg) est une prophylaxie orale efficace contre les NVPO induits par la morphine IT mais elle raccourcit la durée de l'analgésie [113].

Dans notre étude, les nausées et vomissements postopératoire ont été plus rapportés dans le groupe A (avec un pourcentage de 40%) que dans le groupe B (27%) (p =0,27).

c) Prurit

Bien que le prurit soit l'un des effets secondaires les plus courants de l'administration de morphine par voie intraveineuse, un prurit sévère ne survient que chez 1 % des patients [114]. La méta-analyse de Meylan et al [79] a montré que le NNH pour le prurit était de 6. Cette étude n'a cependant pas indiqué de sensibilité à la dose. D'autres études ont montré que l'incidence du prurit variait de 0 à 100 % [114,115]. Le prurit survient le plus fréquemment chez les femmes enceintes où les hormones gestationnelles peuvent provoquer des modifications de la population des récepteurs opioïdes [94]. La distribution du prurit se situe principalement dans la moitié supérieure du corps, bien que dans certains cas il puisse être généralisé [114,116,117]. Le mécanisme proposé à l'origine du prurit est la propagation céphalique du médicament dans le LCR, qui interagit avec le noyau trigéminal, où sont colocalisés les récepteurs opioïdes mu et 5-HT₃ [94]. L'interaction de la morphine avec le noyau trigéminal stimule la substantia gelatinosa de la corne dorsale, initiant le réflexe de démangeaison [114]. Il n'y a pas de libération d'histamine associée aux démangeaisons induites par les opioïdes [94].

De multiples médicaments ont été utilisés dans le traitement du prurit induit par la morphine en IT. La naloxone à un taux de 5 mcg/kg par heure iv peut être utilisée dans le traitement du prurit et ceci n'inverse pas l'analgésie [118]. D'autres médicaments tels que l'ondansétron, la nalbuphine sont également utilisés dans le traitement du prurit [119].

L'administration d'iv butorphanol après l'accouchement est également efficace chez les patientes en obstétrique pour soulager les démangeaisons après une IT de morphine [119]. Il existe des preuves que les agonistes des récepteurs κ -opioïdes ont une activité antiprurigineuse [119]. Le butorphanol a une action agoniste sur les

récepteurs κ -opioïdes et μ -opioïdes et peut donc être efficace mais les scores de sédation restent élevés chez ces patients.

De plus, l'activation du système sérotoninergique peut être un facteur important dans la pathogenèse du prurit induit par la morphine dans les IT [120]. La mirtazapine est un nouvel antidépresseur qui bloque sélectivement les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. La prémédication par la mirtazapine réduit l'incidence du prurit induit par la morphine IT chez les patients subissant une chirurgie des membres inférieurs sous rachianesthésie [121].

Certaines études ont montré qu'une faible dose (10-20 mg) de propofol iv est efficace pour le prurit induit par la morphine IT chez l'homme [121,122]. Dans une étude récente, des rats ont été étudiés pour comprendre le mécanisme d'action du propofol dans la prévention du prurit induit par la morphine IT [123]. Cette étude a émis l'hypothèse que le propofol soulageait le prurit induit par la morphine chez les rats en régulant à la hausse l'expression des récepteurs cannabinoïdes-1 [CB (1)] dans le cortex cingulaire antérieur (CCA). Cette étude a révélé que l'expression protéique accrue des récepteurs CB (1) dans l'CCA pourrait contribuer à l'inversion du prurit induit par la morphine IT par le propofol [123].

Dans notre étude, 27% des patientes dans le groupe A ont rapporté un prurit par rapport à 7% dans le groupe B (p =0,038).

d) Rétention urinaire

L'incapacité à uriner spontanément est considérée comme l'une des complications non respiratoires les plus pénibles de la morphine IT [124]. Une méta-analyse des études pertinentes [79] a montré une incidence accrue de rétention d'urine chez les patients ayant reçu de la morphine IT [79]. Dans une étude, l'incidence de la rétention urinaire atteignait 20 à 40 % après 2 h d'injection de morphine IT et diminuait à 10 % après 24 h [125]. La rétention urinaire peut persister pendant 10 à

20 h et est moins fréquente chez les femmes. Les patients qui développent une rétention urinaire répondent généralement à un traitement cholinomimétique et/ou à une utilisation judicieuse des cathéters. Par ailleurs, si la rétention urinaire n'est pas surveillée, une vessie neurogène peut se développer ultérieurement. Il est donc impératif soit de surveiller la vessie du patient cliniquement ou par échographie, soit de placer une sonde urinaire de manière aseptique dans la salle d'opération à la fin de l'intervention.

e) Neurotoxicité

Il n'existe aucune preuve que l'administration de morphine IT en perfusion unique, répétée ou continue provoque une neurotoxicité [94]. Dans un rapport de cas où 510 mg de morphine ont été accidentellement injectés par voie IT [126] ; la perfusion de naloxone, le contrôle de la pression sanguine et des convulsions ont conduit à une récupération neurologique complète indiquant que la morphine n'a aucune neurotoxicité.

La morphine neuraxiale peut déclencher un dysfonctionnement moteur transitoire après un intervalle non lésionnel d'ischémie de la moelle épinière [127]. Pendant le reflux immédiat qui suit un intervalle non lésionnel d'ischémie médullaire, la morphine IT potentialise la dysfonction motrice. Cet effet est transitoire et peut être inversé par la naloxone IT, ce qui suggère que cet effet résulte d'une potentialisation médiée par les récepteurs opioïdes d'un blocage transitoire des neurones inhibiteurs initié par l'ischémie spinale [124]. Cela peut être particulièrement applicable aux patients subissant une réparation d'anévrisme de l'aorte abdominale, qui peuvent souffrir d'une ischémie non lésionnelle de la moelle épinière pendant le clampage aortique. Il est intéressant de noter que chez les patients souffrant de lésions chroniques de la moelle épinière entraînant une spasticité, la morphine IT peut diminuer le tonus moteur élevé [127,128].

f) Infection

Aucun rapport ne fait état d'une augmentation du taux d'infection chirurgicale ou de méningite après une injection unique de morphine IT. Des précautions aseptiques doivent être prises comme pour toute autre technique de ponction lombaire. Pour les douleurs chroniques, lorsque des cathéters IT sont utilisés pour l'administration de morphine, l'infection peut être l'une des complications.

Il existe des rapports d'association entre l'utilisation de la morphine épidurale ou IT et la réactivation de l'herpès labial chez les patients se remettant d'une césarienne [129,131]. Quelle que soit la voie d'administration de la morphine (parentérale ou neuraxiale), la réactivation de l'HSV se produit chez les parturientes. Cependant, les patientes qui ont reçu de la morphine IT plus une PCA ont connu une réactivation plus fréquente par rapport à celles qui ont reçu uniquement une PCA [130]. La grossesse est un état d'immunosuppression, qui permet à la mère de tolérer l'allogreffe fœtale. Ceci, ainsi que le stress physique et émotionnel accru de la chirurgie, peut prédisposer à l'augmentation du taux de réactivation du HSV [132]. Le fait que le prurit facial et la réactivation du HSV affectent tous deux la distribution du nerf trijumeau a conduit de nombreux chercheurs à suggérer que le grattage provoque des lésions cutanées prédisposant à la réactivation du HSV [131,132].

4. Forces et limites

Forces

- C'est une étude interventionnelle, prospective, randomisée contrôlée en double aveugle.

Limites

- C'est une étude monocentrique.
- La taille de l'échantillon de 60 patientes.
- Existence de biais : Groupes non homogènes :
 - o La moyenne d'âge est supérieur dans le groupe A à raison de 60ans par rapport à 47ans dans le groupe B ($p = 0,002$).

Conclusion

Conclusion

La chirurgie gynécologique carcinologique engendre souvent une douleur intense qui nécessite une prise en charge analgésique correcte.

La rachianalgésie à la morphine est une technique simple et efficace pour le contrôle de cette douleur postopératoire.

Notre étude a montré une efficacité analgésique durant les 72heures après la chirurgie ainsi qu'une épargne morphinique plus marquée pour 200 μg de morphine intrathécale par rapport à 100 μg .

Les effets indésirables rapportés sont le prurit, nausées et vomissements.

Une dose de 200 μg de morphine intrathécale serait donc efficace pour le contrôle de la douleur postopératoire dans la chirurgie gynécologique carcinologique sans augmentation du risque d'effets indésirables graves.

Résumés

Résumé

- Titre : Rachianalgésie à la morphine dans la chirurgie carcinologique gynécologique
- Mots clés : rachianalgésie, morphine, douleur postopératoire, chirurgie gynécologique carcinologique
- Auteur : BAKKOUR Marwa

La rachianalgésie à la morphine est une technique simple qui a prouvé son efficacité dans le contrôle de la douleur postopératoire.

L'objectif de notre étude est de déterminer l'efficacité des doses de 100 µg et 200 µg de morphine intrathécale sur la douleur postopératoire et d'évaluer les effets indésirables de la rachianalgésie à la morphine.

C'est une étude interventionnelle, prospective, de type essai randomisé contrôlé mono centrique en double aveugle à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat. Elle concerne des femmes ayant un âge supérieur ou égal à 18 ans et inférieur à 70 ans, devant subir une chirurgie gynécologique de type Wertheim (colpohystérectomie totale avec anexectomie bilatérale). Les patientes ont été réparties en deux groupes : un groupe a reçu 100 µg de morphine intrathécale, et l'autre a reçu 200 µg.

Les résultats ont montré une efficacité analgésique supérieure de la dose de 200 µg par rapport à la dose de 100 µg. La consommation des morphiniques par voie intraveineuse en postopératoire était beaucoup plus importante dans le groupe ayant reçu 100 µg. Les effets indésirables rapportés ; nausées, vomissements, prurit, était plus présents dans le groupe ayant reçu 100 µg de morphine intrathécale.

Abstract

- Title: Spinal analgesia with morphine in gynecological carcinological surgery
- Key words: spinal analgesia, morphine, postoperative pain, gynecological carcinological surgery
- Author : BAKKOUR Marwa

Spinal analgesia with morphine is a simple technique that has proven its effectiveness in the control of postoperative pain.

The objective of our study is to evaluate the efficacy of 100 µg and 200 µg doses of intrathecal morphine on postoperative pain and to assess the adverse effects of spinal analgesia with morphine.

It is a prospective interventional study, of the type of randomized controlled monocentric and double-blind trial, at the National Institute of Oncology (INO) of Rabat. It concerns women with an age between 18 years and 70 years, having to undergo a gynecological surgery of Wertheim type (total colpohysterectomy with bilateral anexectomy). Patients were divided into two groups: one group received 100 µg of intrathecal morphine, and the other received 200 µg.

The results showed a superior analgesic efficacy of the 200 µg dose compared with the 100 µg dose. Postoperative intravenous morphine consumption was significantly higher in the 100 µg group. The adverse events reported; nausea, vomiting, pruritus, were more present in the 100 µg intrathecal morphine group.

ملخص

- العنوان: التسكين النخاعي بالمورفين في جراحة السرطانات النسائية
- الكلمات المفتاحية: التسكين النخاعي ، المورفين ، ألم ما بعد الجراحة ، جراحة السرطانات النسائية
- المؤلف: بكور مروة

يعتبر التسكين النخاعي بالمورفين تقنية بسيطة أثبتت فعاليتها في السيطرة على آلام ما بعد الجراحة. الهدف من دراستنا هو تحديد فعالية جرعات 100 ميكروغرام و 200 ميكروغرام من المورفين داخل القراب على آلام ما بعد الجراحة وتقييم الآثار الضارة لهذه التقنية. إنها دراسة استباقية تدخلية من نوع تجربة عشوائية أحادية المركز مزدوجة التعمية في المعهد الوطني للتكنولوجيا (INO) في الرباط. يتعلق الأمر بالنساء اللاتي تزيد أعمارهن عن 18 عامًا أو أقل من 70 عامًا ، ويتعين عليهن الخضوع لجراحة أمراض النساء من نوع Wertheim (استئصال الرحم الجذري مع الزوائد والثلاث العلوي من المهبل). تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: مجموعة تلقت 100 ميكروغرام من المورفين داخل القراب ، والأخرى تلقت 200 ميكروغرام. وأظهرت النتائج فعالية مسكنة فائقة لجرعة 200 ميكروغرام مقارنة بجرعة 100 ميكروغرام. كان استهلاك المواد المورفين الوريدي بعد الجراحة أعلى بكثير في المجموعة التي تلقت 100 ميكروغرام. الآثار الجانبية المبلغ عنها ؛ كان الغثيان والقيء والحكة أكثر تواجداً في المجموعة التي تلقت 100 ميكروغرام من المورفين داخل القراب.

Références
bibliographiques

- [1] Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2008-2012, édition 2016. Site internet de la Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers.
- [2] Gupta A, Kaur K, Sharma S, Goyal S, Arora S, Murthy RS. Clinical aspects of acute postoperative pain management & its assessment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(2):97-108.
- [3] Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.
- [4] 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.
- [5] Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, De Kock M. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol.* 2013;104:1-37.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Current opinion in Anaesthesiology* 2011; 24, 508–514.
- [12] Carreira, E. U., Carregaro, V., Teixeira, M. M., Moriconi, A., Aramini, A., Verri, W. A., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., & Cunha, T. M. Neutrophils recruited by CXCR1/2 signalling mediate post-incisional pain. *European Journal of Pain* 2013;17: 654–663.
- [13] Sahbaie, P., Li, X., Shi, X., & Clark, J. D. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation. *Anesthesiology*; 2012:117, 602–612.

- [14] Fragiadakis GK, Gaudillière B, Ganio EA, Aghaeepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific Immune States before Surgery Are Strong Correlates of Surgical Recovery. *Anesthesiology* 2015;123(6):1241-55.
- [15] 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.
- [16] Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–302.
- [17] 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.
- [18] Wang, Y., Wu, J., Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Chen, Z., Wu, A., & Yue, Y. (2013). Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase C γ -dependent mechanism. *Neuroscience* 2013;240, 361–370.
- [19] Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Wang, Y., Shi, R., Liu, Y., Xu, J., Wu, A., Yue, Y., Wu, J., Guan, Y., & Wang, Y. (2014). Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;121, 609–619.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain*. 2012;153(1):129-41.
- [23] Gupta A, Kaur K, Sharma S, Goyal S, Arora S, Murthy RS. Clinical aspects of acute post-operative pain management & its assessment. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(2):97-108.

- [24] Nadège 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; 2009.
- [25] Hélène Beloeil, Laurent Sulpice. Douleur périopératoire et conséquences à court et moyen terme [Perioperative pain and its consequences]. *Journal de Chirurgie Viscérale*, 2016, Médecine Peri Opératoire, 153 (6 Supplement), pp.S15-S19. ff10.1016/j.jchirv.2016.09.003ff. fhal-01558821f
- [26] 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.
- [27] Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M (2016) SFAR. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Réanim* 2: 421-30.
- [28] Horn R, Kramer J. Postoperative Pain Control. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 19, 2022.
- [29] Jarrell J, Arendt-Nielsen L. Quantitative sensory testing in gynaecology: improving preoperative and postoperative pain diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(6):531-535.
- [30] Arbel, R., Stanleigh, J., & Ioscovich, A. (2013). Pain Management Following Abdominal Hysterectomy: Novel Approaches and Review of the Literature. *Journal Of Clinical Gynecology And Obstetrics*, 2(2), 51-55.
- [31] Marc Possover, Post-operative pelvic nerve lesions, March 1, 2023.
- [32] Y. Hamitouche, D. Benhamou, La douleur postopératoire après chirurgie gynécologique, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 33, Issue 1, Part 1, 2004, Pages 7-13, ISSN 0368-2315.
- [33] Goerig M, Schulte am Esch J. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner--dem Entdecker des Morphins zum 150. Todestag [Friedrich Wilhelm Adam Sertürner--the discoverer of morphine]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1991;26(8):492-498.
- [34] Zangger, P. Quand la morphine ne suffit plus.... *Rev Med Suisse.* 2012; -2 (325): 231–232
- [35] Cosgrave, D., Shanahan, D.E., & Conlon, D.N. (2017). P A I N Tutorial 347 INTRATHECAL OPIOIDS.
- [36] Brill, G. M. Gurman, and A. Fisher, "A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids," *European Journal of Anaesthesiology*, vol. 20, no. 9, pp. 682–689, 2003.

- [37] Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology*. 1979;50:149-151.
- [38] DeSousa KA, Chandran R. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: Current trends. *World J Anesthesiol* 2014; 3(3): 191-202
- [39] Mugabure Bujedo B. A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. *Pain Res Treat*. 2012;2012:612145. doi:10.1155/2012/612145
- [40] Cummings A, Orgill BD, Fitzgerald BM. Intrathecal Morphine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 5, 2022.
- [41] Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 Déc;27(12):1035-1041.
- [42] Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg*. 2020;107(2):e70-e80.
- [43] Desroches, J., Beaulieu, P. (2008), Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ?, *Rev Med Suisse*, -6, no. 162, 1505–1513.
- [44] Liu S.S., Mac Donald S.B. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 2001, 94 (5), 888-906.
- [45] 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.
- [46] Gerancher J.C.; Floyd H., Eisenach J. Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after cesarean delivery. *Anesth. Analg.*, 1999, 88 (2), 346-351.
- [47] Gerbershagen, H. J. et al. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology* 120(5), 1237–1245 (2014).
- [48] Jiménez Cruz, J. et al. Combination of pre-emptive port-site and intraoperative intraperitoneal ropivacaine for reduction of postoperative pain: A prospective cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 179, 11–16 (2014).
- [49] Mark, J. et al. Ultrarestrictive opioid prescription protocol for pain management after gynecologic and abdominal surgery. *JAMA Netw Open*. 1(8), e185452 (2018).
- [50] Octavian Cătălin Ciobotaru, Oana Roxana Ciobotaru, Dragos Cristian Voicu, Octavian Barna, Iuliana Barna & Doina Carina Voinescu (2016) Postoperative pain after total abdominal

hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy depending on the type of anaesthesia administration, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 30:2, 341-345.

[51] Zahiri Sorouri Z, Milani F, Heidarzadeh A, Akhavan Azari M. Intraperitoneal Instillation of Lidocaine for Postoperative Pain Relief after Total Abdominal Hysterectomy: A Double Blinded Randomized Placebo-controlled Trial. *Iran J Pharm Res.* 2020;19(2):317-322.

[52] Jimenez Cruz, Jorge & Kather, Angela & Nicolaus, Kristin & Rengsberger, Matthias & Mothes, Anke & Schleussner, Ekkehard & Meissner, Winfried & Runnebaum, Ingo. (2021). Acute postoperative pain in 23 procedures of gynaecological surgery analysed in a prospective open registry study on risk factors and consequences for the patient. *Scientific Reports.* 11. 22148. 10.1038/s41598-021-01597-5.

[53] Glaser G, Dowdy SC, Peedicayil A. Enhanced recovery after surgery in gynecologic oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:143-146.

[54] 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.

[55] Fletcher and C. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 28, Issue 3, March 2009, Pages e95-e124D.

[56] Hassett P, Ansari B, Gnanamoorthy P, Kinirons B, Laffey JG. Determination of the efficacy and side-effect profile of lower doses of intrathecal morphine in patients undergoing total knee arthroplasty. *BMC Anesthesiol.* 2008 Sep 24;8:5.

[57] 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.

[58] Rawal N. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surg. Clin. North. Am.*, 1999, 79 (2), 313-314

[59] 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.

[60] Gerancher J.C.; Floyd H., Eisenach J. Determination of an effective dose of intrathecal morphine for pain relief after cesarean delivery. *Anesth. Analg.*, 1999, 88 (2), 346-351.

- [61] 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.
- [62] Motamed C., Bouaziz H., Franco D., Benhamou D. Analgesic effect of lowdose intrathecal morphine and bupivacaine in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia*, 2000, 55 (2), 118-124.
- [63] 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.
- [64] Devys JM, Mora A, Plaud B, Jayr C, Laplanche A, Raynard B, et al. Intrathecal + PCA morphine improves analgesia during the first 24 hr after major abdominal surgery compared to PCA alone. *Can J Anaesth*. 2003;50(4):355–61.
- [65] Ko JS, Choi SJ, Gwak MS, Kim GS, Ahn HJ, Kim JA, et al. Intrathecal morphine combined with intravenous patient-controlled analgesia is an effective and safe method for immediate postoperative pain control in live liver donors. *Liver Transpl*. 2009;15(4):381–9.
- [66] Lee SH, Gwak MS, Choi SJ, Park HG, Kim GS, Kim MH, et al. Prospective, randomized study of ropivacaine wound infusion versus intrathecal morphine with intravenous fentanyl for analgesia in living donors for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(9):1036–45.
- [67] Dichtwald S, Ben-Haim M, Papismedov L, Hazan S, Cattan A, Matot I. Intrathecal morphine versus intravenous opioid administration to impact postoperative analgesia in hepato-pancreatic surgery: A randomized controlled trial. *J Anesth*. 2017;31(2):237–45.
- [68] DI Filippo A, Capezzuoli T, Fambrini M, et al. Enhanced recovery after gynecological surgery: comparison between intrathecal and intravenous morphine multimodal analgesia [published online ahead of print, 2021 Dec 1]. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;10.23736/S2724-606X.21.04961-7.
- [69] Kara I, Apiliogullari S, Oc B, et al. The effects of intrathecal morphine on patient-controlled analgesia, morphine consumption, postoperative pain and satisfaction scores in patients undergoing gynaecological oncological surgery. *J Int Med Res*. 2012;40(2):666-672.
- [70] Kasivisvanathan R, Abbassi-Ghadi N, Prout J, Clevenger B, Fusai GK, Mallett SV. A prospective cohort study of intrathecal versus epidural analgesia for patients undergoing hepatic resection. *HPB (Oxford)*. 2014;16(8):768–75.

- [71] Sakowska M, Docherty E, Linscott D, Connor S. A change in practice from epidural to intrathecal morphine analgesia for hepatopancreato-biliary surgery. *World J Surg.* 2009;33(9):1802–8.
- [72] De Pietri L, Siniscalchi A, Reggiani A, Masetti M, Begliomini B, Gazzi M, et al. The use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after liver resection: A comparison with epidural analgesia. *Anesth Analg.* 2006;102(4):1157–63.
- [73] Kjølhed P, Bergdahl O, Borendal Wodlin N, Nilsson L. Effect of intrathecal morphine and epidural analgesia on postoperative recovery after abdominal surgery for gynecologic malignancy: an open-label randomised trial. *BMJ Open.* 2019;9(3):e024484. Published 2019 Mar 4.
- [74] Roy JD, Massicotte L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. A comparison of intrathecal morphine/fentanyl and patient-controlled analgesia with patient-controlled analgesia alone for analgesia after liver resection. *Anesth Analg.* 2006;103(4):990–4.
- [75] Ioffe Y, Yao R, Hou E, et al. One shot to control Pain: Decreasing postoperative opioid use in gynecologic oncology patients with intrathecal opioid injection. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;38:100858. Published 2021 Sep 6.
- [76] Basuni AS. Addition of low-dose ketamine to midazolam and low-dose bupivacaine improves hemodynamics and postoperative analgesia during spinal anesthesia for cesarean section. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32: 44e48.
- [77] Abd El-Rahman AM, Mohamed AA, Mohamed SA, Mostafa MAM. Effect of intrathecally administered ketamine, morphine, and their combination added to bupivacaine in patients undergoing major abdominal cancer surgery a randomized, double-blind study. *Pain Med.* 2018;19:561e568.
- [78] Karaman S, Kocabas S, Uyar M, Zincircioglu C, Firat V. Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. *Adv Ther* 2006; 23: 295–306.
- [79] Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2009; 102: 156–167.
- [80] Uchiyama A, Ueyama H, Nakano S, Nishimura M, Tashiro C. Low dose intrathecal morphine and pain relief following caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 1994;3:87-91.

- [81] Urban MK, Jules-Elysee K, Urguhart B, Cammisa FP, Boachie-Adjei O. Reduction in postoperative pain after spinal fusion with instrumentation using intrathecal morphine. *Spine*. 2002;5;535-537.
- [82] Whetmore JK, Kalt MA, Sybert JW, Hecker ET. Intrathecal administration of morphine followed by patient-controlled intravenous administration for postoperative analgesia. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;11:958-961.
- [83] Jacobson L, Chabal C, Brody MC. A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. *Anesth Analg*. 1988;67:1082-1088.
- [84] O'Neill P, Knickenberg C, Bogahalanda S, Both AE. Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief following lumbar spinal surgery. *J Neurosurg*. 1985;63:413-416.
- [85] Chadwick HS, Ready LB. Intrathecal and epidural morphine sulfate for postcesarean analgesia: A clinical comparison. *Anesthesiology* 1988; 68:925-929.
- [86] Hein A, Rösblad P, Gillis-Haegerstrand C, Schedvins K, Jakobsson J, Dahlgren G. Low dose intrathecal morphine effects on post-hysterectomy pain: a randomized placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(1):102-109.
- [87] Rodanant O, Sirichotewithayakorn P, Sriprajittichai P, et al: An optimal dose study of intrathecal morphine in gynecological patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(suppl 2): S331 – S337.
- [88] Sarma VJ, Boström UV: Intrathecal morphine for the relief of post-hysterectomy pain – a double-blind, dose–response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 223 – 227.
- [89] Loomba V, Gupta M, Kim D. Persistent hiccups with continuous intrathecal morphine infusion. *Clin J Pain*. 2012;28:172-174.
- [90] Hishmeh S, DiMaio FR. Priapism as a complication after total hip arthroplasty: a case report and review of the literature. *Orthopedics*. 2008;31:397.
- [91] Ryan KF, Price JW, Warriner CB, Choi PT. Persistent hypothermia after intrathecal morphine: case report and literature review. *Can J Anaesth*. 2012;59:384-388.
- [92] Ueyama H, Nishimura M, Tashiro C. Nystagmus following intrathecal morphine administration. *J Anesth*. 1993;7:102-104.
- [93] Whang BY, Jeong SW, Leem JG, Kim YK. Aspiration Pneumonitis Caused by Delayed Respiratory Depression Following Intrathecal Morphine Administration. *Korean J Pain*. 2012;25:126-129.

- [94] Hindle A, Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2008;8:81-85.
- [95] Dalchow S, Lubeigt O, Peters G, Harvey A, Duggan T, Binning A. Transcutaneous carbon dioxide levels and oxygen saturation following caesarean section performed under spinal anaesthesia with intrathecal opioids. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22:217-222.
- [96] Slappendel R. Aspects of intrathecal morphine for postoperative pain relief in major orthopedic surgery. Document type: Dissertation 2001; 17 (Drukkerij: SSN bv Nijmegen ISBN: 90-803816-3-2 Vormgeving: Eric Weber Illustratie voorzijde: Birgitte Tax) Available from: <http://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/365/full.pdf?sequence=1>.
- [97] Gwartz KH, Young JV, Byers RS, Alley C, Levin K, Walker SG, Stoelting RK. 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;88:599-604.
- [98] Sawi W, Choy YC. A comparative study of post operative analgesia, side effects profile and patient satisfaction using intrathecal fentanyl with and without morphine 0.1 mg in caesarean section. *Middle East J Anaesthesiol*. 2013;22:21-26.
- [99] Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, Pace NL, Stanley TH. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology*. 1993;79:49-59; discussion 25A.
- [100] Law CL, Visser EJ. Unconsciousness and severe respiratory depression following intrathecal morphine analgesia for lumbar spinal surgery. *Acute Pain*. 2007;9:163-167.
- [101] Taylor S, Voytovich AE, Kozol RA. Has the pendulum swung too far in postoperative pain control? *Am J Surg*. 2003;186:472-475.
- [102] Bailey PL, Lu JK, Pace NL, Orr JA, White JL, Hamber EA, Slawson MH, Crouch DJ, Rollins DE. Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N Engl J Med*. 2000;343:1228-1234.
- [103] Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116:248-273.
- [104] Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, Hughes SC, Nickinovich DG, Palmer CM, Pollock JE, Rathmell JP, Rosenquist RW, Swisher JL. Practice guidelines for the prevention, detection,

and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology*. 2009;110:218-230.

[105] Baciarello M, Cornini A, Zasa M, Pedrona P, Scrofani G, Venuti FS, Fanelli G. Intrathecal atropine to prevent postoperative nausea and vomiting after Cesarean section: a randomized, controlled trial.

[106] Peixoto AJ, Celich MF, Zardo L, Peixoto Filho AJ. Ondansetron or droperidol for prophylaxis of nausea and vomiting after intrathecal morphine. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:670-675.

[107] Wu JI, Lo Y, Chia YY, Liu K, Fong WP, Yang LC, Tan PH. Prevention of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine for Cesarean section: a randomized comparison of dexamethasone, droperidol, and a combination. *Int J Obstet Anesth*. 2007;16:122-127.

[108] Harnett MJ, O'Rourke N, Walsh M, Carabuena JM, Segal S. Transdermal scopolamine for prevention of intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2007;105:764-769.

[109] Nortcliffe SA, Shah J, Buggy DJ. Prevention of postoperative nausea and vomiting after spinal morphine for Caesarean section: comparison of cyclizine, dexamethasone and placebo. *Br J Anaesth*. 2003;90:665-670.

[110] Chang FL, Ho ST, Sheen MJ. Efficacy of mirtazapine in preventing intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after orthopaedic surgery*. *Anaesthesia*. 2010;65:1206-1211.

[111] Sposito JA, Habib AS. Low-dose naloxone infusion for the treatment of intractable nausea and vomiting after intrathecal morphine in a parturient. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19:119-121.

[112] Ward RC, Lawrence RL, Hawkins RJ, DiChiara SE, Biegner AR, Vacchiano CA. The use of nalmefene for intrathecal opioid-associated nausea in postpartum patients. *AANA J*. 2002;70:57-60.

[113] Abboud TK, Lee K, Zhu J, Reyes A, Afrasiabi A, Mantilla M, Steffens Z, Chai M. Prophylactic oral naltrexone with intrathecal morphine for cesarean section: effects on adverse reactions and analgesia. *Anesth Analg*. 1990;71:367-370.

[114] Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. *Pain Physician*. 2007;10:357-366.

[115] Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth*. 1995;42:891-903.

- [116] Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*. 1984;61:276-310.
- [117] Morgan M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anaesth*. 1989;63:165-188.
- [118] Raj PR. Practical Management of Pain. In: Common analgesic side effects and treatment. 3rd ed. Mosby Elsevier 2000; 1025-1026.
- [119] Wu Z, Kong M, Wang N, Finlayson RJ, De Tran QH. Intravenous butorphanol administration reduces intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Anesth*. 2012;26:752-757.
- [120] Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL, Huang ST. Prophylactic mirtazapine reduces intrathecal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth*. 2008;101:711-715.
- [121] Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology*. 1992;76:510-512.
- [122] Törn K, Tuominen M, Tarkkila P, Lindgren L. Effects of sub-hypnotic doses of propofol on the side effects of intrathecal morphine. *Br J Anaesth*. 1994;73:411-412.
- [123] Liu X, Zhang J, Zhao H, Mei H, Lian Q, Shangguan W. The effect of propofol on intrathecal morphine-induced pruritus and its mechanism. *Anesth Analg*. 2014;118:303-309.
- [124] Rawal N. Epidural and intrathecal opioids. *Acta Anaesth Scandinavica*. 1993;37:126-131.
- [125] Raffaelli W, Marconi G, Fanelli G, Taddei S, Borghi GB, Casati A. Opioid-related side-effects after intrathecal morphine: a prospective, randomized, double-blind dose-response study. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:605-610.
- [126] Yilmaz A, Sogut A, Kilinc M, Sogut AG. Successful treatment of intrathecal morphine overdose. *Neurol India*. 2003;51:410-411.
- [127] Kakinohana M, Marsala M, Carter C, Davison JK, Yaksh TL. Neuraxial morphine may trigger transient motor dysfunction after a noninjurious interval of spinal cord ischemia: a clinical and experimental study. *Anesthesiology*. 2003;98:862-870.
- [128] Erickson DL, Blacklock JB, Michaelson M, Sperling KB, Lo JN. Control of spasticity by implantable continuous flow morphine pump. *Neurosurgery*. 1985;16:215-217.
- [129] Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L. Epidural morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4880 patients. *Can J Anaesth*. 1990;37:636-640.

[130] Crone LA, Conly JM, Clark KM, Crichlow AC, Wardell GC, Zbitnew A, Rea LM, Cronk SL, Anderson CM, Tan LK. Recurrent herpes simplex virus labialis and the use of epidural morphine in obstetric patients. *Anesth Analg.* 1988;67:318-323.

[131] Davies PW, Vallejo MC, Shannon KT, Amortegui AJ, Ramanathan S. Oral herpes simplex reactivation after intrathecal morphine: a prospective randomized trial in an obstetric population. *Anesth Analg.* 2005;100:1472-1476, table of contents.

[132] Boyle RK. A review of anatomical and immunological links between epidural morphine and herpes simplex labialis in obstetric patients. *Anaesth Intensive Care.* 1995;23:425-432.

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 بالجهد الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بواجب 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم : 134

سنة 2023

التسكين النخاعي بالمورفين في جراحة السرطانات النسائية

أطروحة

قدمت وناقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف:

الآنسة مروة بكور

المزداة في 19 ابريل 1997 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات المفتاحية: التسكين النخاعي، المورفين، ألم ما بعد الجراحة، جراحة السرطانات النسائية.

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة	السيد حفيظ حاشي
مدير الأطروحة	أستاذ في الجراحة العامة وجراحة السرطان
عضو	السيد زكرياء حسين بلخدير
عضو	أستاذ في الإنعاش و التخدير
عضو	السيد عبد الإله غنام
عضو	أستاذ في الإنعاش و التخدير
عضو	السيد ابراهيم الأحمدى
عضو	أستاذ الإنعاش و التخدير
عضو	السيد مصطفى بنصغير
عضو	أستاذ في الإنعاش و التخدير