

Année 2022

N° : MS15/22

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*  
*en : Anesthésie-Réanimation*

*Intitulé*

***L'IMPACT DE LA RACHIANALGESIE MORPHINIQUE  
SELON LA DOSE, SUR L'INTENSITE DE LA DOULEUR  
POSTOPERATOIRE, APRES CHIRURGIE  
GYNECOLOGIQUE***

*Présenté par :*

**Docteur Yousra LAMARTI**

*Sous la direction du :*

**Professeur Abdel-Ilah GHANNAM**

**MARS 2022**



---

## *Liste des abréviations*

---



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ASA</b>	: American Society of Anesthesiologists
<b>BIS</b>	: Indice bi-spectral
<b>CAM</b>	: Concentration alvéolaire minimale
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>DN</b>	: Douleur neuropathique
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>EVA</b>	: Echelle visuelle analogique
<b>GOS</b>	: chirurgie oncologique gynécologique
<b>INO</b>	: Institut national d'oncologie
<b>IT</b>	: intrathécale
<b>IV</b>	: Intraveineuse
<b>IVO</b>	: Administration intraveineuse d'opioïdes
<b>NS</b>	: Non significatif
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PAD</b>	: Pression artérielle diastolique
<b>PAM</b>	: Pression artérielle moyenne
<b>PAS</b>	: Pression artérielle systolique
<b>PCA</b>	: Analgésie autocontrôlée par le patient
<b>SpO2</b>	: Saturation pulsée en oxygène
<b>TAP block</b>	: bloc du plan abdominal transverse



---

## *Liste des illustrations*

---



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Flow chart de l'étude .....	11
<b>Figure 2:</b> EVA des deux groupes sur les 72 H d'hospitalisation .....	17

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Comparaison des données démographiques et épidémiologiques entre les Groupes A et B .....	13
<b>Tableau 2:</b> Comparaison des données anesthésiques et peropératoires entre les Groupes A et B .....	15
<b>Tableau 3:</b> Comparaison des données algiques, analgésiques et postopératoires entre les Groupes A et B .....	18



---

# *Sommaire*

---



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	4
TYPE DE TRAVAIL : .....	5
CRITERES D'INCLUSION : ÊTRE UNE FEMME.....	5
CRITERES D'EXCLUSION : .....	5
RECRUTEMENT DES PATIENTES.....	6
PROTOCOLE D'ANESTHESIE .....	6
RANDOMISATION .....	8
REALISATION DE L'INTERVENTION « ANALGESIE LOCO REGIONALE ».....	8
CRITERE DE JUGEMENT .....	8
STATISTIQUES .....	9
<b>DISCUSSION</b> .....	19
ANALGESIE MORPHINIQUE INTRATHECALE : .....	21
MORPHINE PAR VOIE INTRATHECALE ET CHIRURGIE :.....	23
EFFETS INDESIRABLES DES MORPHINIQUES PAR VOIE INTRATHECALE : .....	26
<b>CONCLUSION</b> .....	28
<b>RESUMES</b> .....	30
<b>REFERENCES</b> .....	34



---

# *Introduction*

---



Dans le monde, environ 2 millions de cancers gynécologiques apparaissent chaque année, ce qui représente presque 50 % des cancers féminins. Il s'agit dans plus d'un million de cas de cancers du sein, dans 500000 cas des cancers du col de l'utérus, dans 200000 cas des cancers du corps de l'utérus et pour les 200000 derniers d'autres cancers gynécologiques (ovaires, vulve, vagin) [1].

Ainsi, le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez la femme est observé dans 90 % des cas dans les pays à niveau de développement faible où la plupart des femmes n'ont aucun accès à une prise en charge préventive par le dépistage, voire à un diagnostic précoce permettant un traitement curatif.

Selon le registre marocain des cancers du grand Casablanca, les cancers gynéco-mammaires représentaient plus de la moitié des cas de cancers enregistrés chez la femme au Maroc (56,0% des cas) avec une incidence de 70,9 cas pour 100 000 femmes. Le cancer du col de l'utérus représentait 11,2% des cas de cancer enregistrés chez le sexe féminin et 6,2% des cas de cancer tout sexe confondu. Le cancer de l'ovaire représentait 4,3% et le cancer de l'utérus représentait 3,3% des cas de cancers enregistrés chez les femmes. [2]

La douleur est une composante indissociable de tout geste chirurgical. Outre la période opératoire elle-même où les progrès de l'anesthésie ont amélioré les conditions d'intervention pour le patient et le chirurgien, il faut essentiellement s'intéresser à la douleur postopératoire d'autant que celle-ci est prévisible et souvent intense [3].

Un bon contrôle de la douleur après une chirurgie abdominale majeure est l'un des facteurs les plus importants pour réduire le séjour à l'hôpital et augmenter le confort et la satisfaction du patient. [4] Par rapport aux procédures

gynécologiques bénignes, la chirurgie oncologique gynécologique (GOS) est associée à des incisions abdominales plus larges, des dissections plus étendues et une réponse inflammatoire plus prononcée avec un profil de douleur potentiellement plus difficile. [5]

Par conséquent, différentes techniques d'anesthésie et/ou analgésie, incluant l'anesthésie sans opiacés et l'analgésie locorégionale ont été décrites pour essayer de prévenir la douleur chronique post chirurgicale dans la chirurgie oncologique gynécologique. On cite parmi elles : L'infiltration anesthésique locale, la rachianalgésie (Morphine par voie intrathécale), l'analgésie péridurale [6,7] et le TAP block en injection unique, qui a montré une efficacité certaine sur les douleurs postopératoires, aussi bien aux mouvements qu'au repos, une épargne morphinique en chirurgie abdominale [8] ainsi que lors des hystérectomies par voie haute [9] et des césariennes [10].

L'analgésie morphinique par voie sous-arachnoïde s'est développée depuis plus de 30 ans, surtout en obstétrique. En chirurgie, les données pratiques concernant l'utilisation intrathécale de morphine en analgésie postopératoire sont beaucoup moins nombreuses. [11]

Dans cette étude, notre objectif principal sera de déterminer l'impact de la rachianalgésie morphinique selon la dose 0.1 à 0.2  $\mu\text{g}$ , sur l'intensité de la douleur chronique post chirurgicale. Secondairement, nous évaluerons les effets indésirables des morphiniques par voie intrathécale.



---

## *Patients et méthodes*

---



## **TYPE DE TRAVAIL :**

Il s'agit d'une étude interventionnelle, prospective, de type essai randomisé contrôlé mono centré en double aveugle à l'Institut National d'Oncologie (INO) – Hôpital Mohamed Ben Abdellah de Rabat, CHU Ibn Sina.

## **CRITERES D'INCLUSION : ÊTRE UNE FEMME**

- Ayant un Age supérieur ou égale à 18 ans et inférieur à 70 ans
- Ayant donné un Accord consigné par écrit pour la participation à l'étude et l'utilisation des données personnelles et médicales
- Ayant un statut physique de classe I à III de l'American Society of Anesthesiologists
- Devant subir une chirurgie gynécologique de type Wertheim, (colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale), réalisée au bloc opératoire du Pôle gynéco-mammaire de l'INO

## **CRITERES D'EXCLUSION :**

- Les patientes ayant exprimées leur refus de participer à l'étude
- Les patientes ne pouvant pas exprimer leur non opposition à la participation à l'étude
- Patientes de classe ASA > III
- L'allergie connue aux anesthésiques locaux
- Une contre-indication à la réalisation d'une ponction intrathécale (comme un trouble de la coagulation acquis, constitutionnel ou médicamenteux ou une infection du site d'injection)

- L'obésité morbide (index de masse corporelle supérieure à 40 Kg/m<sup>2</sup>)
- La consommation chronique d'opioïdes
- L'incapacité d'utiliser le dispositif d'analgésie contrôlée par le patient
- L'existence d'une douleur préopératoire
- Antécédents de neuropathie ou de pathologie neurologique

## **RECRUTEMENT DES PATIENTES**

Les patientes éligibles, satisfaisants, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient identifiées en consultation pré anesthésique et le protocole de l'étude leur était proposé. Leur consentement était recueilli et confirmé à la visite pré anesthésique.

## **PROTOCOLE D'ANESTHESIE**

L'anesthésie générale et la technique chirurgicale étaient les mêmes pour toutes les patientes. En salle d'opération, toutes les patientes étaient monitorées par l'ECG, la pression artérielle non invasive, la SpO<sub>2</sub> et la surveillance de l'indice bi-spectral (BIS) ainsi que la curarisation.

A travers une voie veineuse périphérique de 18 gauges les patientes recevaient une perfusion intraveineuse de sérum physiologique isotonique à un débit de 05 ml/kg/h. Après une pré-oxygénation via un masque facial pendant 3 min, les anesthésistes réalisaient une induction anesthésique avec du propofol intraveineux à 2,5 mg/kg, du fentanyl à 1 µg/kg et du bromure de rocuronium à 0,6 mg/kg. Toutes les patientes recevaient du sévoflurane pour l'entretien de l'anesthésie à la dose de 1 concentration alvéolaire minimale (CAM) avec un

mélange Oxygène/Air à 50% d'Oxygène dans un débit de gaz frais à 3 litres/min. La CAM sera adaptée pour atteindre une valeur du BIS comprise entre 40 et 60.

Les anesthésistes administraient 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. Après une extubation réussie, toutes les patientes étaient transférées dans la salle de réveil postopératoire. Elles recevaient une supplémentation en oxygène de 2 L/min via une canule nasale pendant 20 min, puis transférée au service.

L'analgésie postopératoire comportait dans les 2 groupes :

- Une perfusion de 1g paracétamol intraveineux, 30 min avant la fin de l'intervention reconduit une fois 4 heures plus tard puis relais par voie orale par 1 comprimé de paracétamol toutes les 8h pendant 5 jours
- Une perfusion intraveineuse de morphine en utilisant un dispositif PCA ou une titration intraveineuse de morphine.

Les patientes étaient évaluées régulièrement pour l'existence et l'intensité de la douleur, les nausées vomissements postopératoires, les effets indésirables des traitements antalgiques selon le cahier d'observation.

## **RANDOMISATION**

A l'admission au bloc opératoire les patientes étaient réparties au hasard en deux groupes sur la base d'un tableau de randomisation informatisé. Les patientes dans le groupe A recevait 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). Les patientes du groupe B contrôle recevait 0,2 mg de morphine intrathécale diluée dans 3 ml de sérum physiologique 0,9 % après test d'aspiration positif (reflux positif sans résistance non sanglant). Le contenu des seringues utilisées étaient préparées par le chercheur responsable de la randomisation.

## **REALISATION DE L'INTERVENTION « ANALGESIE LOCO REGIONALE »**

La rachianalgésie était réalisée juste avant l'induction anesthésique. Elle consistait en une injection intrathécale d'une dose de 0,1 mg ou 0,2 mg de morphine diluée au niveau L3-L4 ou L4-L5. Elle était réalisée par le médecin anesthésiste « bloqueur ».

## **CRITERE DE JUGEMENT**

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la douleur postopératoire aigue par l'échelle visuelle analogique sur 72 heures.

Les critères de jugement secondaires étaient le recours à la morphine de secours intraveineuse titrée, la consommation cumulée de morphine à 72 heures, et les effets indésirables de la morphine (nausées vomissements postopératoires, prurit, somnolence, dépression respiratoire, instabilité hémodynamique).

## STATISTIQUES

Les données démographiques, épidémiologiques, anesthésiologiques, chirurgicales, algiques et analgésiques seront comparés entre le groupe A et 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*

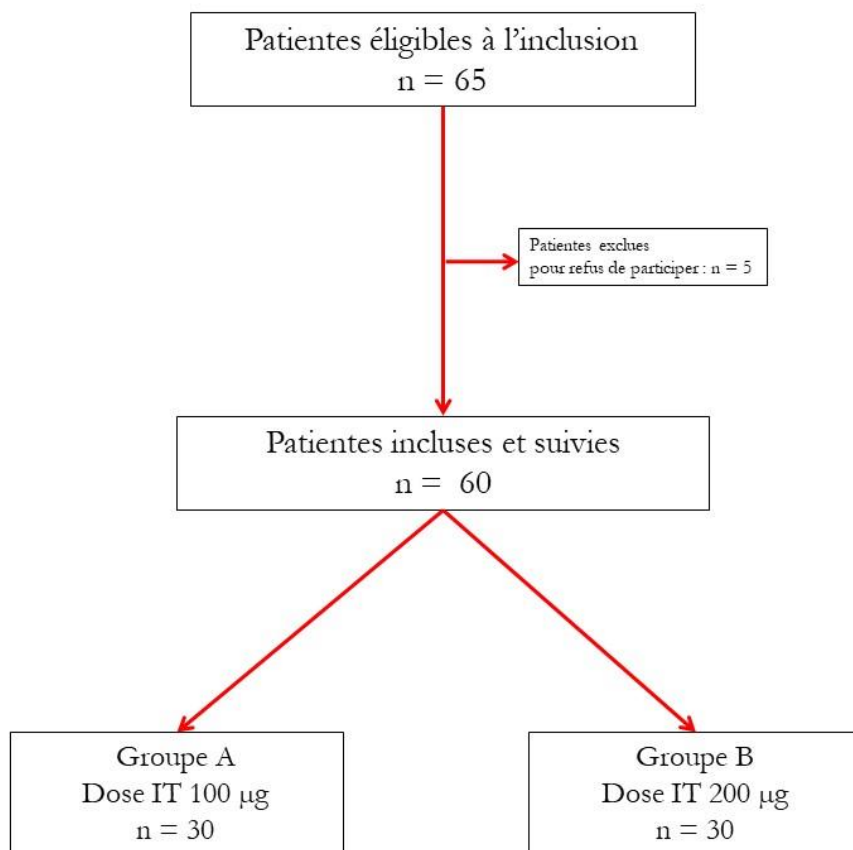
---



Au cours des 6 mois de recrutement de l'étude interventionnelle prospective, 65 patientes ont été incluses en vue d'une chirurgie gynécologique de type Wertheim, (colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale).

Trente patientes ont constitué le groupe A (rachianalgésie avec injection intrathécale de 100 µg de morphine) et trente patientes ont constitué le groupe B (rachianalgésie avec injection intrathécale de 200 µg de morphine).

Au total, nous avons colligé 60 patientes. Cinq patientes ont été exclues (Figure 1 : Flow chart de l'étude).



**Figure 1:** Flow chart de l'étude

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

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

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

La durée de chirurgie a été supérieure dans le groupe B avec une moyenne de 168 min  $\pm$  53,2 par rapport à 142  $\pm$  43,8 dans le groupe A ( $p = 0,043$ ) (Tableau 1).

**Tableau 1: Comparaison des données démographiques et épidémiologiques entre les Groupes A et B**

<b>Variabes</b>	<b>Groupe A Dose IT 100 µg</b>	<b>Groupe B Dose IT 200 µg</b>	<b>p</b>
<b>Age (en années) *</b>	60,3 ± 14,7	47,5 ± 15,1	0,002
<b>Diabète</b>			
<b>Non</b>	22 (73,3)	24 (80,0)	0,54
<b>Oui</b>	8 (26,7)	6 (20,0)	
<b>Insuffisance respiratoire chronique</b>			
<b>Non</b>	28 (93,3)	26 (86,7)	0,10
<b>Oui</b>	2 (6,7)	4 (13,3)	
<b>Hypertension artérielle</b>			
<b>Non</b>	18 (60,0)	24 (80,0)	0,09
<b>Oui</b>	12 (40,0)	6 (20,0)	
<b>Score ASA</b>			
<b>1 - 2</b>	16 (46,7)	18 (60,0)	0,30
<b>3 - 5</b>	14 (53,3)	12 (40,0)	
<b>Score OMS</b>			
<b>0 - 2</b>	30 (100)	30 (100)	NS
<b>3 - 4</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>Anxiété</b>			
<b>Non</b>	26 (86,7)	22 (73,3)	0,20
<b>Oui</b>	4 (13,3)	8 (26,7)	
<b>Chimiothérapie préopératoire</b>	8 (26,6)	10 (33,3)	0,57
<b>Durée chirurgie (en minutes) *</b>	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 deux groupes en dehors de la PAM minimal et le recours au remplissage et à l'éphédrine.

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

Par conséquent, les patientes dans le groupe B, ont eu recours au remplissage par du sérum physiologique et à l'injection d'éphédrine, d'une façon nettement supérieure par rapport aux patientes dans le groupe A.

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

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 2**).

Dans le groupe B, les patientes ont eu recours à une dose d'entretien de Fentanyl moindre que dans le groupe A, une moyenne de  $33,3 \pm 35,6$  en  $\mu\text{g}$  versus  $46,7 \pm 34,6$ , mais sans signification statistique ( $p = 0,15$ ).

**Tableau 2:** 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
Delta FC			
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)	28 (93,3)	0,25
Oui	0 (0)	2 (6,7)	

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

Dans le groupe B, l'EVA a été nettement plus basse jusqu'à la soixante-douzième heure (**Figure 2**).

Dans les 2 groupes, la moyenne d'EVA a été inférieure à 6 depuis H0.

Le recours au Paracétamol et au Néfopam a été identique dans les deux groupes.

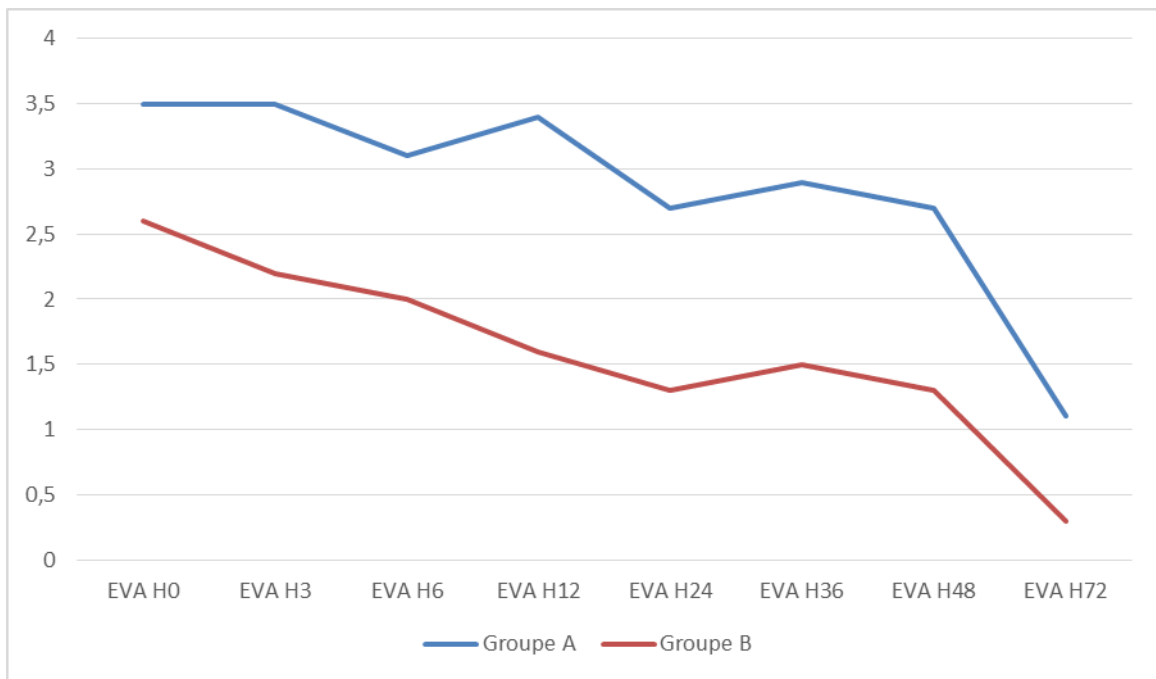
La consommation des morphiniques par voie intraveineuse en post opératoire, était beaucoup plus supérieure dans le groupe A par rapport au groupe B, avec un pourcentage de 53,3% dans le groupe A versus 20,0% dans le groupe B ( $p = 0,007$ ).

L'utilisation d'une rachianalgésie avec une dose de 200 µg de morphine a permis donc de diminuer la consommation des morphiniques en postopératoire.

Les patientes dans le groupe A ont eu recours au Kétoprofène pour l'analgésie postopératoire beaucoup plus que celles dans le groupe B, avec un pourcentage de 46,7% par rapport à 6,7% ( $p = 0,002$ ).

Le score Dn4 a été supérieur à 4 plus dans le groupe A avec un pourcentage de 26,7% par rapport à 6,7% dans le groupe B ( $p = 0,038$ ).

Les effets indésirables ont été plus rapportés dans le groupe A que dans le groupe B, avec un pourcentage de 40% pour les nausées vomissements postopératoires dans le groupe A versus 26,7% dans le groupe B ( $p = 0,27$ ). Le pourcentage du prurit a été de 26,7% dans le groupe A versus 6,7% dans le groupe B ( $p = 0,038$ ).



**Figure 2:** EVA des deux groupes sur les 72 H d'hospitalisation

**Tableau 3:** 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	< 0,001
EVA à H3	3,5 ± 1,9	2,2 ± 2,0	< 0,001
EVA à H6	3,1 ± 1,6	2 ± 1,5	< 0,001
EVA à H12	3,4 ± 1,9	1,6 ± 2,1	< 0,001
EVA à H24	2,7 ± 1,6	1,3 ± 1,7	< 0,001
EVA à H36	2,9 ± 1,5	1,5 ± 1,5	< 0,001
EVA à H48	2,7 ± 1,4	1,3 ± 1,4	< 0,001
EVA à H72	1,1 ± 1,4	0,3 ± 0,8	< 0,001
<b>Paracétamol (1g/8h)</b>			
Non	30 (100)	30 (100)	NS
Oui	0 (0)	0 (0)	
<b>Néfopam (20 mg/8h)</b>			
Non	4 (13,3)	4 (13,3)	1
Oui	26 (86,7)	26 (86,7)	
<b>Morphine intraveineuse (rescue)</b>			
Non	14 (46,7)	24 (80,0)	0,007
Oui	16 (53,3)	6 (20,0)	
<b>Kétoprofène (50 mg/12h)</b>			
Non	18 (60,0)	28 (93,3)	0,002
Oui	12 (40,0)	2 (6,7)	
<b>Dn4</b>			
<4	22 (73,3)	28 (93,3)	0,038
>4	8 (26,7)	2 (6,7)	
<b>Nausées vomissements postopératoires</b>			
Non	18 (60,0)	22 (73,3)	0,27
Oui	12 (40,0)	8 (26,7)	
<b>Prurit</b>			
Non	22 (73,3)	28 (93,3)	0,038
Oui	8 (26,7)	2 (6,7)	
<b>Complications chirurgicales</b>			
Non	28 (93,3)	28 (93,3)	1
Oui	2 (6,7)	2 (6,7)	
<b>Score de sédation S</b>			
0	24 (80,0)	26 (86,7)	0,13
1	6 (20,0)	2 (6,7)	
2	0 (0)	2 (6,7)	
<b>Score respiratoire R</b>			
0	30 (100)	28 (93,3)	0,25
1	0 (0)	2 (6,7)	

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



---

## *Discussion*



L'efficacité, la durée d'analgésie procurée et les effets secondaires induits par l'administration des morphiniques par voie péridurale sont bien documentés. Peu d'informations similaires sont disponibles pour la voie intrathécale. Même si l'analgésie procurée est limitée dans le temps, cette technique possède de nombreux avantages : Technique de réalisation simple, les échecs sont rares, inférieurs à 10%. [12] Les doses employées sont 10 à 20 fois inférieures à celles utilisées par voie péridurale. Procure une analgésie plus efficace et plus longue que par voie péridurale. Permet de prolonger le délai d'administration d'antalgiques postopératoires. Permet une épargne de la consommation de morphine postopératoire. [13] Diminue de coût de l'analgésie postopératoire. [14] La morphine intrathécale ne produit pas une altération de la motricité ou de la sensibilité et n'induit pas de bloc sympathique. Dispense de la mise en place d'un cathéter et minimise ainsi le risque infectieux postopératoire. Grâce à cette technique on pourrait s'attendre à une diminution des complications et de la morbidité postopératoires.

La morphine par voie intrathécale peut avoir les mêmes effets secondaires que par voie générale. Le prurit, les nausées et vomissements, la rétention urinaire et la dépression respiratoire, ne sont pas les seuls quatre effets indésirables rapportés dans la littérature.

La littérature a permis d'évaluer l'efficacité de la rachianalgésie morphinique dans multiples chirurgies : digestive et gynécologique carcinologique, thoracique, gynéco-obstétricale... Dans notre étude, la dose de morphine injectée en intrathécale était soit 0.1 ou 0.2 mg pour chirurgie gynécologique.

## **ANALGESIE MORPHINIQUE INTRATHECALE :**

Des études prouvent que la rachianalgésie aide à diminuer le stress en rapport avec la chirurgie et simplifie la période postopératoire en soulageant la douleur. Elle diminuerait de 73% l'utilisation des morphiniques avec une analgésie optimisée au repos durant 11 heures et au mouvement durant 8 heures. Elle serait responsable aussi d'une diminution considérable de la morbidité après la chirurgie (respiratoire, thromboembolique...) ainsi que la mortalité postopératoire. [18] Ces études appuient en revanche l'intérêt d'un relais antalgique (non morphinique à l'appel ou contrôlé) qui demeure primordial et doit être précoce. [19]

Une étude de Hasset, [20] a précisé que des posologies de morphine entre 200 et 300µg, procuraient une analgésie postopératoire similaire. En revanche, avec une dose moindre (100µg), les scores évaluant la douleur après la chirurgie étaient bien plus supérieurs avec des besoins en morphiniques plus élevés. Toutes les doses avaient la même incidence des effets secondaires. La rachianalgésie à base de morphine assure une analgésie d'emblée puissante au réveil. [21] L'utilisation des morphiniques par voie intrathécale retarde le recours aux antalgiques morphiniques et réduit la demande de morphine injectable postopératoire. [22, 23, 24, 25, 26] Néanmoins, quelques auteurs critiquent le fait que la rachianalgésie procure une analgésie certainement puissante mais d'une durée brève, ce qui impose le relais par morphine intraveineuse dans ce type d'intervention chirurgicale [27] et font retenir cette technique aux douleurs postopératoires sévères et survenant en moins de 24 heures. [28]

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

Huit études [29-30, 31-32] ont évalué l'analgésie postopératoire en se basant sur les scores de douleur. Comparativement au placebo et l'analgésie contrôlée par le patient (PCA), les patients traités avec de la morphine intrathécale ont démontré une amélioration significative de la douleur jusqu'aux 24 premières heures après l'opération. Contrairement aussi aux opioïdes intraveineux, les patients traités par morphine intrathécale ont démontré des scores de douleur significativement améliorés pour toute la période de suivi de 72h. Ces résultats ont tous été déterminés par des essais contrôlés randomisés. Ceci indique que la morphine intrathécale fournit une analgésie supérieure aux autres alternatives d'analgésie (à l'exclusion de la péridurale) jusqu'à 24 heures après la chirurgie. Les résultats comparant la morphine intrathécale par rapport à la péridurale n'étaient pas aussi claires. Une étude de cohorte prospective [33] et une autre rétrospective [34] avec des régimes similaires d'analgésie péridurale et d'analgésie intrathécale ont déterminé que la morphine intrathécale fournissait une analgésie supérieure pendant certaines périodes dans les 72 heures suivant la chirurgie. Le seul essai contrôlé randomisé mené par De Pietri et al. [35] a déterminé que la morphine intrathécale ne fournit pas d'analgésie inférieure à la péridurale. Alors que chaque essai donne des résultats différents, la suggestion provisoire est que la morphine intrathécale à injection unique fournit au moins des résultats similaires à l'analgésie péridurale continue.

Neuf études [34, 29-36, 30-32] ont évalué les besoins en analgésie postopératoire. Il a été démontré que les patients traités avec la morphine intrathécale nécessitaient moins d'analgésie de secours que les patients traités par les opioïdes intraveineux ou PCA seulement [29, 32].

## **MORPHINE PAR VOIE INTRATHECALE ET CHIRURGIE :**

Dans une étude comparant l'effet de la morphine intrathécale versus kétamine dans la douleur postopératoire après hystérectomie, il a été démontré une augmentation des scores de douleur (évalués 12 heures après la chirurgie) chez les patients qui ont reçu de la kétamine par rapport aux patients qui ont reçu de la morphine en peropératoire. Ces données sont en concordance avec la pharmacocinétique distincte des deux médicaments, la kétamine présentant un début d'action analgésique plus rapide et une demi-vie plus courte que la morphine. Plusieurs essais randomisés ont rapporté l'avantage de l'ajout de kétamine comme adjuvant en anesthésie, non seulement pour fournir une analgésie postopératoire prolongée, mais aussi pour réduire la consommation d'opioïdes et offrir une meilleure stabilité hémodynamique. [37,38]

Une autre étude évaluant les effets de la morphine intrathécale à faible dose sur la douleur post-hystérectomie, a constaté que l'ajout de la morphine intrathécale à une dose fixe de 12 mg de bupivcaïne était associée à la réduction de la consommation de morphine accumulée dans les 24 h post-opératoire et a diminué la réponse systémique au stress. [39] Meylan et al. ont effectué une méta-analyse comparant la morphine intrathécale sans anesthésie locale, lors d'une intervention chirurgicale majeure sous anesthésie générale et ont constaté que la morphine intrathécale, dose comprise entre 100 et 4 000 µg, diminuait l'intensité de la douleur au repos et au mouvement jusqu'à 24 h [40]. Les patients qui ont reçu de la morphine intrathécale, avaient besoin de moins de fentanyl en peropératoire et ont reçu considérablement moins de morphine IV pour l'analgésie de secours après l'opération [40].

Dans d'autres études, l'administration de morphine intrathécale à faible dose (0,1 mg) a été signalée comme étant une méthode efficace, pratique et simple pour gérer la douleur postopératoire de courte durée après une césarienne [41] ou une chirurgie laparoscopique [42]. Les opérations plus douloureuses telles que la chirurgie abdominale, vertébrale ou thoracique nécessitent de plus fortes doses de morphine pour un soulagement adéquat de la douleur. La durée d'action d'un seul bolus intrathécal de morphine est estimée entre 12 h et 36 h. Whetmore et al [43] ont rapporté un effet analgésique survenant bien au-delà de 24 h, mais la plupart des études ont montré que l'effet dure de 12 à 24 h [44,45]. Comme il s'agit d'un bolus unique à durée d'effet limitée, une forme d'analgésie postopératoire a été mentionnée nécessaire.

**Notre étude a démontré également que l'utilisation de la morphine intrathécale dose comprise entre 100 et 200 µg, diminuait l'intensité de la douleur postopératoire et la consommation des morphiniques après l'intervention. Mais pour la chirurgie gynécologique de type Wertheim rapportée dans notre étude, une dose de morphine plus forte que 100 µg était nécessaire pour un soulagement meilleure de la douleur postopératoire et un recours moindre aux antalgiques et morphiniques.**

Chadwick et Ready [46] ont étudié l'effet analgésique de 0,3 mg à 0,5 mg de morphine intrathécale après une césarienne et ont signalé que 78 % des patients ont connu plus de 20 heures d'analgésie. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'utilisation combinée de la morphine et de l'anesthésie locale en obstétrique.

L'utilisation de la morphine intrathécale est une procédure simple et rapide qui devrait diminuer, après l'opération, l'intensité de la douleur et les besoins en opioïdes et accélérer la récupération [47]. La dose de morphine pour la chirurgie abdominale varie considérablement. Pour la chirurgie gynécologique, les résultats de Rodanant et al. [48] ont montré que 0,2 mg de morphine a produit une analgésie adéquate et moins d'effets secondaires chez les femmes subissant une hystérectomie sous rachianesthésie. Ces auteurs ont également signalé qu'il n'y avait pas d'avantage à augmenter la dose en termes d'efficacité, mais que des doses plus élevées entraînaient une augmentation du nombre de patients prurigineux nécessitant un traitement. [48] Une dose de 0,2 mg de morphine peut cependant ne pas fournir suffisamment d'analgésie postopératoire pour les patientes subissant une chirurgie gynécologique carcinologique sous anesthésie générale. Sarma et Boström [49] recommandent alors 0,3 mg de morphine pour la douleur associée à l'hystérectomie comme dose optimale par rapport à des doses de 0,1 et 0,5 mg. Karaman et al. [50] ont montré que 0,5 mg de morphine intrathécale réduisait la consommation de morphine et a amélioré la qualité de l'analgésie postopératoire chez la femme subissant une hystérectomie abdominale.

## **EFFETS INDESIRABLES DES MORPHINIQUES PAR VOIE INTRATHECALE :**

Gehling et Tryba ont trouvé, dans leur méta-analyse comparant la fréquence des effets secondaires avec la morphine intrathécale associée à la rachianesthésie pour l'analgésie post-opératoire, que des doses inférieures à 300 µg ont entraîné une légère augmentation des nausées, des vomissements et du prurit par rapport au placebo. [51] Dans l'ensemble, la morphine intrathécale n'a pas augmenté de dépression respiratoire, mais des doses plus élevées, égales ou supérieures à 300 µg, étaient associées à des épisodes de dépression respiratoire (7/80) par rapport à la dose plus faible de moins de 300 µg (2/247). [51]

Devys et al [52] n'ont signalé aucun cas de dépression respiratoire avec la morphine combinée intrathécale et PCA chez les patients subissant une chirurgie abdominale majeure. L'administration intrathécale de 0,1 à 0,2 mg de morphine était associée à une incidence de prurit aussi élevée de 60 % à 65 %. [53,54]

Dans une méta-analyse de la morphine intrathécale, la gravité de la dépression respiratoire induite était liée à la dose de la morphine injectée [55]. Des doses plus faibles de morphine (0,3 mg à 0,4 mg) sont liées à un risque minime de dépression respiratoire [55, 56]. Pourtant, il existe des preuves qu'une dépression respiratoire peut survenir avec des doses aussi faibles que 0,2 mg à 0,3 mg de morphine [57]. Les facteurs de risque de développement d'une dépression respiratoire comprennent l'augmentation de l'âge et de la classe ASA, l'utilisation concomitante de sédatifs à action prolongée, la ventilation à pression positive et les maladies respiratoires coexistantes [58].

Sept études [37, 59-32] ont évalué la durée du séjour. Les études incluses n'ont démontré aucune différence entre les patients traités avec de la morphine intrathécale et ceux traités avec PCA ou IVO. Cependant, les quatre études évaluant la durée de séjour dans les groupes périduraux par rapport aux groupes intrathécaux ont constaté que les patients traités avec de la morphine intrathécale avaient une durée de séjour plus courte que les patients traités par perfusion péridurale continue.

La morphine intrathécale n'était pas corrélée à un risque accru de complications majeures en peropératoire ou en postopératoire par rapport à d'autres modalités analgésiques. En ce qui concerne les complications mineures, les essais de Pietri et al. [35] et de Devys et al. [29] ont déterminé une incidence accrue de prurit et de nausées chez les patients traités avec de la morphine intrathécale. Ces effets secondaires les plus courants ne mettent pas la vie en danger et sont gérés facilement [60].

**Dans notre étude, avec des doses de morphine intrathécale de 100 et 200 µg, aucun cas de dépression respiratoire n'a été rapporté. Les effets indésirables décrits sont le prurit et les nausées vomissements postopératoires avec une incidence plus élevée de ces derniers dans le groupe A (doses de morphine à 100 µg) par rapport au groupe B (doses de morphine à 200 µg).**



---

# *Conclusion*

---



La douleur postopératoire suite à une chirurgie gynécologique reste courante et souvent intense. La rachianalgésie morphinique a prouvé son efficacité contre cette douleur avec une bonne qualité d'analgésie. Cette dernière est d'emblée maximale dès le réveil et de longue durée. Dans notre étude, la posologie de 200 µg de morphine intrathécale a permis un soulagement satisfaisant de la douleur pendant les 72 premières heures après la chirurgie avec épargne morphinique plus marquée par rapport à une posologie de 100 µg. Aucun cas de détresse neurologique ou respiratoire n'a été rapporté dans notre étude.



---

## *Résumés*

---



## RESUME

**Titre :** L'impact de la rachianalgésie morphinique selon la dose, sur l'intensité de la douleur postopératoire, après chirurgie gynécologique.

**Auteur :** Dr. Yousra LAMARTI

**Dirigé par :** Pr. Abdel-Ilah GHANNAM

**Mots clés :** rachianalgésie, morphine, injection intrathécale, douleur post opératoire, chirurgie gynécologique.

**Introduction :** Le cancer gynécologique représente 50% des cancers féminins dans le monde. La douleur postopératoire après chirurgie gynécologique reste prévisible et souvent intense. La rachianalgésie morphinique dans ce contexte s'est avérée bien tolérée et assurant une analgésie efficace.

**L'objectif** de notre travail est de déterminer l'impact de la rachianalgésie morphinique selon la dose 0.1 à 0.2 µg, sur l'intensité de la douleur chronique post chirurgicale et d'évaluer les effets indésirables de la morphine intrathécale.

### **Matériel et méthode :**

Il s'agit d'une étude interventionnelle, prospective, de type essai randomisé contrôlé mono centrique en double aveugle ayant eu lieu à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat, s'étendant sur une période de 6 mois (du premier octobre 2021 au premier avril 2022). Cette étude porte sur des femmes ayant un âge supérieur ou égale à 18 ans et inférieur à 70 ans, un statut physique de classe I à III de ASA et devant subir une chirurgie gynécologique de type Wertheim, (colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale). Les patientes ont été réparties en deux groupes comparables : l'un ayant reçu 100 µg de morphine intrathécale, l'autre 200 µg. Après recueil des données nous avons analysé l'efficacité de l'analgésie post opératoire dans les deux groupes.

### **Résultats :**

Au total, 60 patientes ont été incluses dans l'étude, avec 30 malades pour chaque groupe. L'analgésie postopératoire était plus efficace avec des doses à 200 µg par rapport à 100 µg. La consommation des morphiniques par voie intraveineuse en post opératoire, était beaucoup plus supérieure dans le groupe ayant reçu 100 µg par rapport au groupe ayant reçu 200 µg, avec un pourcentage de 53,3% versus 20,0% ( $p = 0,007$ ). L'utilisation d'une rachianalgésie avec une dose de 200 µg de morphine a permis donc de diminuer la consommation des morphiniques en postopératoire.

## ABSTRACT

**Title:** The impact of opioid rachianalgesia according to the dose, on the intensity of postoperative pain, after gynecological surgery.

**Author:** Dr. Yousra LAMARTI

**Directed by:** Pr. Abdel-Ilah GHANNAM

**Key words:** spinal analgesia, morphine, intrathecal injection, postoperative pain, gynecological surgery.

**Introduction :** Gynecological cancer represents 50% of female cancers in the world. Postoperative pain after gynecological surgery remains predictable and often intense. Morphine spinal analgesia in this context has proven to be well tolerated and provides effective analgesia.

**Goal :** The objective of our work is to determine the impact of opioid spinal analgesia at a dose of 0.1 to 0.2  $\mu\text{g}$ , on the intensity of chronic post-surgical pain and to evaluate the adverse effects of intrathecal morphine.

**Material and method :** This is an interventional, prospective, single-center, double-blind, randomized controlled trial type study that took place at the National Institute of Oncology (INO) in Rabat, extending over a period of 6 months (from October 1, 2021 to April 1, 2022). This study concerns women with an age greater than or equal to 18 years and less than 70 years, a physical status of class I to III of ASA and having to undergo gynecological surgery of the Wertheim type, (total colpohysterectomy with bilateral adnexectomy). The patients were divided into two comparable groups: one having received 100  $\mu\text{g}$  of intrathecal morphine, the other 200  $\mu\text{g}$ . After data collection, we analyzed the effectiveness of postoperative analgesia in the two groups.

**Results:** A total of 60 patients were included in the study, with 30 patients for each group. Postoperative analgesia was more effective with doses of 200  $\mu\text{g}$  compared to 100  $\mu\text{g}$ . The consumption of intravenous opioids postoperatively was much higher in the group that received 100  $\mu\text{g}$  compared to the group that received 200  $\mu\text{g}$ , with a percentage of 53.3% versus 20.0% ( $p = 0.007$ ). The use of spinal analgesia with a dose of 200  $\mu\text{g}$  of morphine therefore made it possible to reduce the consumption of morphine in the postoperative period.

## ملخص

**العنوان:** تأثير تسكين العمود الفقري الأفيوني حسب الجرعة، على شدة الألم بعد العملية الجراحية، بعد الجراحة النسائية.

**المؤلف:** د. يسرى العمارتي

**إشراف:** الأستاذ عبد الإله غنام

**الكلمات المفتاحية:** تسكين العمود الفقري، المورفين، الحقن داخل القراب، آلام ما بعد الجراحة، جراحة أمراض النساء.

**مقدمة:** يمثل سرطان الجهاز التناسلي النسائي 50% من سرطانات النساء في العالم. يظل ألم ما بعد الجراحة بعد الجراحة النسائية متوقعًا وغالبًا ما يكون شديدًا. ثبت أن تسكين المورفين في العمود الفقري في هذا السياق جيد التحمل ويوفر تسكينًا فعالًا.

**الهدف** من عملنا هو تحديد تأثير تسكين المورفين في العمود الفقري بجرعة من 0.1 إلى 0.2 ميكروغرام، على شدة الألم المزمن بعد الجراحة وتقييم الآثار الضارة للمورفين داخل القراب.

**المواد والطريقة:** هذه دراسة تدخلية، مستقبلية، أحادية المركز، مزدوجة التعمية، عشوائية محكمة أجريت في المعهد الوطني للأورام في الرباط، وتمتد على مدى 6 أشهر (من 1 أكتوبر 2021 إلى 1 أبريل 2022). تتعلق هذه الدراسة بالنساء اللواتي يبلغن من العمر أكبر من أو يساوي 18 عامًا وأقل من 70 عامًا، و في حالة جسدية من الدرجة الأولى إلى الثالثة من نقاط الجمعية الأمريكية لأطباء التخدير وتضطر إلى الخضوع لجراحة أمراض النساء من نوع استئصال الرحم الكلي مع الاستئصال الثنائي للمرفق. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين متشابهتين: الأولى تلقت 100 ميكروغرام من المورفين داخل القراب، والأخرى 200 ميكروغرام. بعد جمع البيانات، قمنا بتحليل فعالية التسكين بعد الجراحة في المجموعتين.

**النتائج:** تم تضمين ما مجموعه 60 مريضا في الدراسة، مع 30 مريضا لكل مجموعة. كان التسكين بعد العملية الجراحية أكثر فعالية بجرعات 200 ميكروغرام مقارنة بـ 100 ميكروغرام. كان استهلاك المواد الأفيونية الوريدية بعد العملية الجراحية أعلى بكثير في المجموعة التي تلقت 100 ميكروغرام مقارنة بالمجموعة التي تلقت 200 ميكروغرام بنسبة 53.3% مقابل 20.0% (ع = 0.007). إن استخدام تسكين آلام العمود الفقري بجرعة 200 ميكروغرام من المورفين يجعل من الممكن تقليل استهلاك المورفين في فترة ما بعد الجراحة.



---

## *Références*

---



- [1] Organisation mondiale de la santé. Plan de contrôle des cancers. 2nd ed. Genève : 2002.
- [2] 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.[https://www.contrelecancer.ma/site\\_media/uploaded\\_files/RCRGC.pdf](https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf)
- [3] Bonica JJ. Post-operative pain. *In: Bonica JJ: The management of pain.* Philadelphia: Lea and Fibiger, 1990; 461-80.
- [4] Ferguson SE, Malhotra T, Seshan VE, et al: A prospective randomized trial comparing patient-controlled epidural analgesia to patient-controlled intravenous analgesia on postoperative pain control and recovery after major open gynecologic cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 111 – 116.
- [5] Chen LM, Weinberg VK, Chen C, et al: Perioperative outcomes comparing patient controlled epidural versus intravenous analgesia in gynecologic oncology surgery. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 357 – 361.
- [6] MAGORA, F., OLSHWANG, D., EIMERL, D., SHORR, J., KATZENELSON, R., COTEV, S. t~ DAVIDSON, J.T. Observation on extradural morphine analgesia in various pain conditions. *Br. L Anacsth.* 52:247/252 (1980).
- [7] ASARI, H., INOUE, K., SHmATA, T. & SOGA, T. Segmental effect of morphine injected into the epidural space in man. *Anesthesiology* 54:75/77 (1981)
- [8] McDonnell JG, O'Donnell B, Curley G, Heffernan A, Power C, Laffey JG. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2007;104:193–7 [Erratum in: *Anesth Analg* 2007;104:1108].

- [9] Carney J, McDonnell JG, Ochana A, Bhinder R, Laffey JG. The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2008;107:2056–60.
- [10] McDonnell JG, Curley G, Carney J, Benton A, Costello J, Maharaj CH, et al. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008;106:186–91.
- [11] D.fletcher. *Rachianalgésie en chirurgie. Évaluation et traitement de la douleur* 2001 p.45-52. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et Sfar.
- [12] Liu S.S., Mac Donald S.B. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 2001, 94 (5), 888-906
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Di Cianni S, Rossi M, Casati A, Cocco C, Fanelli G. Spinal anesthesia: an evergreen technique. *Acta Biomed* 2008;79:9-17.
- [16] O'Connor G, Gingrich R, Moffat M. The effect of spinal needle design, size, and penetration angle on dural puncture cerebral spinal fluid loss. *AANA J* 2007;75:111- 6.
- [17] Tsen LC, Hepner DL. Needles used for spinal anesthesia. *Expert Rev Med Devices* 2006;3:499-508.

- [18] 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..
- [19] Fletcher and C. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 28, Issue 3, March 2009, Pages e95-e124D.
- [20] 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.
- [21] Liu N., Kulman G., Dalibon N., Moutafis M., Levron J.C., Fishler M. A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus IV morphine patient-controlled analgesia for post-thoracotomy pain. *Anesth. Analg.* 2001, 92 (1), 31-36.
- [22] Rawal N. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surg. Clin. North. Am.*, 1999, 79 (2), 313-314
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.

- [26] Motamed C., Bouaziz H., Franco D., Benhamou D. Analgesic effect of lowdose intrathecal morphine and bupivacaïne in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia*, 2000, 55 (2), 118-124.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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. doi: 10.1007/BF03021032. [PubMed: 12670812].
- [30] 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. doi: 10.1002/lt.21625. [PubMed: 19326422].
- [31] 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. doi: 10.1002/lt.23691. [PubMed: 23788468].

- [32] 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. doi: 10.1007/s00540-016-2286-y. [PubMed: 27885425].
- [33] 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. doi: 10.1111/hpb.12222. [PubMed: 24467320]. [PubMed Central: PMC4113260].
- [34] 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. doi:10.1007/s00268-009-0131-2. [PubMed: 19548026].
- [35] 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. doi: 10.1213/01.ane.0000198567.85040.ce. [PubMed: 16551916].
- [36] 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. doi: 10.1213/01.ane.0000238040.41872.7e. [PubMed: 17000818].

- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.

- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Chadwick HS, Ready LB. Intrathecal and epidural morphine sulfate for postcesarean analgesia: A clinical comparison. *Anaesthesiology* 1988; 68:925-929.
- [47] Meylan N, Elia N, Lysakowski C, et al: 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Karaman S, Kocabas S, Uyar M, et al: Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. *Adv Ther* 2006; 23: 295 – 306.
- [51] Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a metaanalysis. *Anaesthesia* 2009; 64: 643–51.

- [52] Devys JM, Mora A, Plaud 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;50:355-361.
- [53] Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D, Alves D. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*. 1999;90:437-444.
- [54] Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A, Korttila K. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2002;95:436-440.
- [55] Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine compined with spinal anaesthesia: A meta-analysis. *Anaesthesia* 2009; 64:643-651.
- [56] King GH, Mok MS, Steen SN, Lippman M. Relief of postoperative pain with low dose intrathecal morphine. *Pain* 1981; 11:S124.
- [57] Blay M, Orban JC, Rami L, Gindre S, Chambeau R, Batt M, Giramaud D, Ichai C. Efficacy of low dose intrathecal morphine for postoperative analgesia after abdominal aortic surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31:532-538.
- [58] Hindle A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Critical Care & Pain* 2008; 8:81-85.
- [59] Duncan MA, Savage J, Tucker AP. Prospective audit comparing intrathecal analgesia (incorporating midazolam) with epidural and intravenous analgesia after major open abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(4):558–62. doi: 10.1177/0310057X0703500415. [PubMed: 18020075].
- [60] Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*. 2004;101(4):950–9. doi: 10.1097/00000542-200410000-00021.[PubMed: 15448529].