



Thèse

2009

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Le rôle de la morphine intrathécale dans le contrôle de la douleur postopératoire : une revue systématique et méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés

Meylan, Nadège

How to cite

MEYLAN, Nadège. Le rôle de la morphine intrathécale dans le contrôle de la douleur postopératoire : une revue systématique et méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés. Doctoral Thesis, 2009. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:2241

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:2241>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:2241](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:2241)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 14.03.2023 16:09

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de médecine Clinique

Département d'Anesthésiologie,
Pharmacologie et Soins Intensifs

Service d'Anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Martin R. TRAMER

**" LE ROLE DE LA MORPHINE INTRATHECALE DANS LE
CONTROLE DE LA DOULEUR POSTOPERATOIRE : UNE REVUE
SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE D'ESSAIS RANDOMISES ET
CONTROLES "**

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Nadège MEYLAN

de

Genève/GE ; Le Chenit/VD

Thèse n° 10573

Genève

2009



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Madame Nadège MEYLAN

originaire de Genève (GE) & Le Chenit (VD)

Intitulée :

LE ROLE DE LA MORPHINE INTRATHECALE DANS LE CONTROLE DE LA DOULEUR POSTOPERATOIRE – UNE REVUE SYSTEMATIQUE D’ESSAIS RANDOMISES ET CONTROLES

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Martin R. TRAMER, professeur adjoint au Département d'Anesthésiologie, Pharmacologie et Soins intensifs, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 26 février 2009

Thèse n° **10573**


Jean-Louis Carpentier
Doyen

1. RESUME (EN FRANCAIS)	4
CONTEXTE	4
METHODE	4
RESULTATS.....	4
CONCLUSIONS	5
2. INTRODUCTION (EN FRANÇAIS)	6
LA DOULEUR.....	6
<i>Généralités</i>	6
<i>Physiopathologie</i>	6
<i>Conséquences cliniques</i>	7
ANALGESIE POST-OPERATOIRE.....	8
<i>Evaluation de la douleur post-opératoire</i>	8
<i>Traitement de la douleur post-opératoire</i>	8
LES OPIACES.....	9
<i>Généralités</i>	9
<i>Pharmacocinétique</i>	9
<i>Pharmacodynamique</i>	10
<i>Utilisation clinique</i>	11
<i>Tolérance</i>	12
<i>Limitation à l'emploi des opiacés :</i>	12
ANALGESIE PAR INJECTION D'OPIACE EN INTRATHECAL	12
LA REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE	14
<i>Limites</i>	15
BUT DE CETTE ETUDE	16
3. METHODS (IN ENGLISH)	18
LITERATURE SEARCH.....	18
INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA.....	18
DATA EXTRACTION.....	18
META-ANALYSES.....	19
4. RESULTS (IN ENGLISH)	21
RETRIEVED TRIALS.....	21
INTRAOPERATIVE OPIOID-SPARING.....	21
POSTOPERATIVE MORPHINE-SPARING.....	22
POSTOPERATIVE PAIN INTENSITY.....	22
TIME TO EXTUBATION.....	23

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

DURATION OF HOSPITAL STAY.....	24	Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
PULMONARY COMPLICATIONS.....	24	Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
SEDATION.....	24	Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
ADVERSE EFFECTS RELATED TO INTRATHECAL MORPHINE.....	24	Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
IMPACT OF QUALITY SCORE AND YEARS OF PUBLICATION ON RESULTS.....	26	Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
5. DISCUSSION (IN ENGLISH).....	27	Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
6. REFERENCES	32	Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
7. TABLE AND FIGURES (IN ENGLISH).....	38	Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
.....		Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

1. RESUME (EN FRANÇAIS)

Contexte

L'administration d'opiacé dans l'espace sous-dural (également connu sous le terme d'espace rachidien, intrathécal ou spinal) est une technique utilisée depuis près de 30 ans dans le but de prévenir la douleur consécutive à une chirurgie. Cette thèse a pour but de quantifier les bénéfices et les effets secondaires de cette pratique via une revue systématique de la littérature et une méta-analyse.

Méthode

Une recherche systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données et les bibliographies (aucune restriction de langue, dernière recherche en novembre 2007). Les études retenues sont celles qui sont randomisées et qui comparent les opiacés en injection intrathécale avec un groupe contrôle placebo (ou inactif) dans un contexte chirurgical, en association avec une anesthésie générale.

Résultats

30 études (1'334 patients) ont été retenues. 27 études testaient la morphine en intrathécale avec des doses variant de 100 à 4'000 µg. Nous avons trouvé une diminution significative de l'intensité de la douleur au repos à 2 heures postopératoire (*weighted mean difference* [WMD], -2 points sur une échelle de 10), à 4 heures (WMD, -1.85), à 12 heures (WMD, -0.75), et à 24 heures (WMD, -1.04). De même, nous avons objectivé une diminution de la douleur lors de la toux ou au mouvement à 12 heures (WMD, -2.0) et à 24 heures (WMD, -1.7). La consommation totale de morphine durant les premières 24 heures était également moins importante dans les groupes actifs avec des résultats significatifs (WMD, -16.9 mg). Les effets secondaires attribuables à la morphine intrathécale étaient: la dépression respiratoire (*odds ratio* [OR] 7.86, 95%CI 1.5 to 40; *number-needed-to-harm* [NNH] 84), le prurit (OR 3.85, 95%CI 1.5 to 40; NNH 6), et la rétention urinaire (OR 2.35, 95%CI 1.0-5.5 ; NNH 33). Pour tous ces résultats, aucune dose-réponse n'a pu être trouvée.

Conclusions

Quatre résultats principaux ressortent de cette méta-analyse. Premièrement, les patients bénéficiant d'une injection de morphine intrathécale en plus de l'anesthésie générale lors d'une chirurgie majeure bénéficient d'une analgésie améliorée malgré une consommation moindre d'opioïde, ce qui prouve l'efficacité analgésique de la méthode. Deuxièmement, la morphine intrathécale augmente les risques postopératoires de prurit, rétention urinaire et surtout de dépression respiratoire. Troisièmement, une dose-réponse n'a pu être objectivée pour aucun de ces effets, positifs ou négatifs, malgré un large éventail de doses allant de 100 à 4000 µg. Pour finir, la morphine intrathécale n'a pas d'effet cliniquement relevant sur l'incidence des nausées et vomissements, de la sédation, des complications pulmonaires, du délai d'extubation ou la durée d'hospitalisation.

2. INTRODUCTION (EN FRANÇAIS)

La douleur

Généralités

En 1979, l'Association Internationale de l'Etude de la Douleur donne une définition de la douleur : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en terme d'un tel dommage ». ¹ Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons à la douleur aiguë, consécutive à une chirurgie majeure. Nous n'aborderons donc pas la douleur chronique.

Physiopathologie

D'un point de vue physiologique, la douleur fait partie du système sensoriel somatique qui comprend également la proprioception, le toucher, la température et la démangeaison (paragraphe inspiré du livre "Clinical Anesthesiology" de G. Edward Morgan). ²

La température, la démangeaison et la douleur sont conduites par des fibres myélinisées (A-δ) et non-myélinisées (C). La conduction de la douleur depuis le site atteint (transduction et transmission) jusqu'au cerveau se fait par le système antéro-latéral. Le stimulus nociceptif est conduit jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière qui va moduler le stimulus. A cet endroit plusieurs relais peuvent se faire via le tractus spinoréticulaire, spinothalamique ou spinomésencéphalique qui décussent dans la moelle. La transmission va se faire jusqu'au cortex (aire somesthésique primaire pariétale S1) où se fera la perception.

La douleur aiguë est le plus souvent due à des stimuli nociceptifs tels qu'une blessure, une maladie ou une dysfonction organique; l'acte chirurgical peut être assimilé à une blessure. La douleur agit alors comme un système d'alarme qui permet de localiser le site et parfois la cause de l'agression (brûlure, coupure, crampe par exemple). La douleur peut être caractérisée comme somatique ou viscérale. Une douleur somatique provient de nocicepteurs présents au niveau de la peau et des tissus profonds comme les muscles, tendons, fascias et os. La douleur viscérale concerne les organes internes. Elle sera par exemple présente lorsque les mésos tels que le péritoine ou le péricarde sont directement touchés, par exemple par une péricardite, ou inflammés de façon indirecte comme lors d'une diverticulite aiguë simple. La localisation de la douleur sera alors moins précise, et sera référée au dermatome correspondant au niveau de la moelle épinière.

La douleur est un stress qui déclenche également une réponse neuroendocrine. Cette réponse est proportionnelle à l'intensité de la douleur. Une chirurgie mineure va ainsi provoquer une réaction neurovégétative moindre comparée à une chirurgie majeure telle que chirurgie abdominale haute ou cardiaque.

Conséquences cliniques

Les conséquences de la douleur sur la morbidité et la mortalité peuvent être grandes suivant l'importance de la douleur et donc de l'activité neurovégétative qui en résulte (paragraphe inspiré du livre "Clinical Anesthesiology" de G. Edward Morgan).² Au niveau cardiovasculaire, on peut observer une tachycardie, une hypertension et une résistance accrue de la circulation systémique. Cela a pour conséquence, une augmentation du travail cardiaque et de son besoin en oxygène, ce qui peut être néfaste chez un patient souffrant de cardiopathie telle qu'une insuffisance cardiaque ou une coronaropathie. Le système respiratoire doit également augmenter son activité afin de répondre à la demande plus importante d'oxygène du cœur mais aussi du corps entier ; fonction qui peut être compromise lors de maladie pulmonaire. De plus, une chirurgie abdominale ou thoracique importante diminue l'amplitude respiratoire à cause de la douleur exercée par la mise sous tension des tissus. Il y a alors un risque augmenté d'atélectasie, d'hypoxémie et une diminution de la toux avec pour conséquence une mauvaise évacuation des sécrétions. Cela peut conduire à des pneumonies. L'hyperactivité sympathique a également des répercussions sur le muscle lisse : on peut ainsi constater un iléus réflexe et une rétention urinaire accompagnés de nausées et de vomissements. Une gastrite de stress par augmentation de la sécrétion d'acide gastrique peut également s'observer. La douleur agit également au niveau hormonal par une augmentation de catécholamines, de cortisol et de glucagon et une diminution d'insuline et de testostérone. L'augmentation de glucagon associé à la diminution d'insuline explique la décompensation diabétique qui survient chez certains patients soumis à un stress majeur. Le cortisol, quant à lui, va stimuler le système rénine-angiotensine-aldostérone ce qui va favoriser une rétention de sel et d'eau. Le stress a également une répercussion au niveau hématologique : il se produit un état hyper-coagulable par augmentation de l'adhésion plaquettaire et une leucocytose associée à une lymphopénie. Pour finir, la douleur a une grande influence sur l'état mental du patient qui peut être angoissé, déprimé ou même agressif.

Analgésie post-opératoire

La douleur post-opératoire doit être prise en charge de manière efficace afin d'éviter toutes les complications physiologiques que l'on vient de voir et de fournir au patient un confort physique et psychique permettant une mobilisation rapide et des soins appropriés. La gestion de la douleur va dépendre du type de chirurgie, d'anesthésie, des antécédents du patient et des facteurs sociaux et culturels.

Evaluation de la douleur post-opératoire

La douleur est une notion subjective qu'il est difficile d'évaluer. Plusieurs échelles ont été mises en place afin de définir l'intensité de la douleur. La plus couramment utilisée est l'Echelle Visuelle Analogue (EVA) ou *visual analogue scale* (VAS) en anglais (Figure A) qui permet d'évaluer la douleur de 0 (aucune douleur) à 10 ou 100, selon les échelles, qui représente la douleur maximale imaginée. On considère qu'une douleur supérieure à 3/10 doit être traitée et est une urgence médicale si elle est supérieure à 7/10.³ Ils existent également des échelles numériques et des échelles verbales simples, par exemple de 0 à 4 (absente, faible, modérée ou forte douleur).

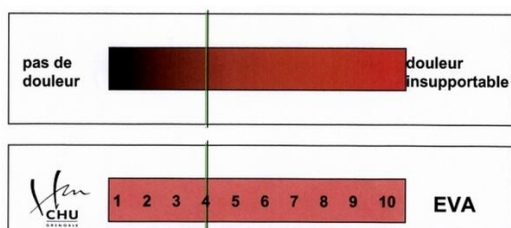


Figure A : L'échelle visuelle analogue (EVA): Le patient a une réglette muni d'un curseur avec deux extrémités : absence de douleur ou douleur maximale imaginable. Le patient place le curseur au niveau de « sa » douleur. Le clinicien peut alors regarder le verso de la réglette graduée de 0 (absence) à 10 (douleur maximale).⁴

Traitement de la douleur post-opératoire

La prise en charge de la douleur commence déjà pendant l'acte chirurgical et continue en salle de réveil et à l'étage. L'idéal est de faire une prophylaxie de la douleur : le patient doit recevoir une antalgie avant que la douleur ne se manifeste et n'oblige alors l'équipe soignante à « courir » après la douleur du patient, douleur qui est alors plus difficile à traiter. La prise en charge standard se fait par l'administration de paracétamol et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) per os dans les limites du possible, ou parentéral, combinée à un opiacé, par exemple la morphine.⁵ La morphine peut être administrée per os, ou chez le patient que ne peut pas avaler en intraveineux ou sous-cutané par un soignant ou par le biais d'une PCA, *Patient-Controlled-Analgesia*. La PCA est une pompe qui est réglée pour délivrer une quantité précise de morphine lorsque le patient appuie sur un bouton avec un laps de temps

minimum entre chaque bolus et une quantité maximale ne pouvant être dépassée. Son utilisation est fréquente comme l'on pourra le constater dans l'analyse des études.⁵

L'indication à l'utilisation d'une PCA se pose dès qu'on envisage l'administration d'opiacés en post-opératoire après des chirurgies particulièrement douloureuses comme la chirurgie abdominale, thoracique, orthopédique et du petit bassin.⁵ Lors de ces chirurgies, il peut être proposé au patient une antalgie péridurale ou intrathécale, comme nous allons le voir ci-dessous, afin de prévenir les douleurs.

Les opiacés

Généralités

La morphine, telle que nous la connaissons, fut extraite pour la première fois du *Papaver somniferum*, ou pavot à opium, au début des années 1800 en Allemagne. Le terme morphine vient de Morphée, le dieu grec des rêves.

La graine de pavot contient plusieurs alcaloïdes dont les plus connus sont la morphine et la codéine ainsi que la thébaïne utilisée pour la fabrication d'agonistes.

Il existe de nombreux opioïdes avec des puissances variables, ces molécules peuvent être considérées comme agonistes complets (morphine, fentanyl, sufentanil), partiels (buprénorphine) ou avec des propriétés antagonistes (nalbuphine).⁶

Dans ce texte, nous allons nous concentrer sur la morphine qui est la principale molécule utilisée. Nous aborderons également brièvement le fentanyl et le sufentanil.

Pharmacocinétique

Les opioïdes peuvent être administrés par différentes voies : transdermique, per os, injections sous-cutanée, intra-musculaire, intraveineuse, par voie péridurale ou intrathécale. La morphine étant peu liposoluble, son volume de distribution est relativement faible (tableau A) et son passage de la barrière hémato-encéphalique est plus lent, avec un maximum d'effet après environ 20 minutes suivant une injection intraveineuse.⁷

Le foie va métaboliser la morphine par l'intermédiaire d'une glycoconjugaison et dans une moindre mesure une N-déméthylation. Il va en résulter des métabolites actifs (morphine-6-glucuronide et morphine-3-glucuronide) qui sont plus hydrophiles et donc plus faciles à éliminer par les reins. Une petite quantité sera éliminée par la bile. Une insuffisance hépatique aura pour conséquence une clairance diminuée. Une demi-vie plus grande de la morphine avant la formation des métabolites et une insuffisance rénale provoquera une accumulation de

métabolites actifs avec éventuellement une analgésie prolongée et une dépression respiratoire qui peut être sévère.⁶ La demi-vie de la morphine étant courte (tableau A), l'administration doit se répéter environ toutes les 4 heures.⁷

Le délai d'action de la morphine dépend donc de la voie d'administration, de la demi-vie, de la liposolubilité, des fractions non-ionisées et des fractions libres liées aux protéines.

Le fentanyl et le sufentanil, qui sont des molécules de synthèse, sont les principaux opiacés utilisés durant une anesthésie. Ce sont des molécules lipophiles avec un délai et une durée d'action courte (tableau A), ils peuvent s'utiliser en bolus ou en perfusion continue. La puissance des opiacés de synthèses est beaucoup plus importante que celle de la morphine (tableau A).

	Morphine	Fentanyl	Sufentanil
pKa	7.9	8.4	8.0
Puissance	1	100	1000
Rapidité d'action après injection intraveineuse (min.)	20	2-5	5-6
Demi-vie d'élimination (min.)	84-200	120-240	120-180
Liposolubilité	Faible	Elevée	Elevée

Tableau A: Pharmacocinétique et physique de la morphine, du fentanyl et du sufentanil⁵

Pharmacodynamique

Les opiacés agissent en se fixant sur les récepteurs des endorphines (opiacés endogènes) qui sont les récepteurs μ (mu), κ (kappa) et δ (delta, non spécifique) en affectant la transmission des influx douloureux (localisés surtout dans les régions médullaires et cérébrales).

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

Récepteur μ	Récepteur κ	Récepteur δ
Analgésie supraspinal	Analgésie spinale	Dysphorie
Dépression respiratoire	Dépression respiratoire	Hallucination
Euphorie	Sédation	Stimulations psychomotrices
Dépendance physique	Myosis	Vasoconstriction

Tableau B: Résumés des principaux effets des opiacés selon les récepteurs⁵

Effets des opiacés sur le système nerveux central^{5,6}

- Analgésie
- Euphorie : diminution de l'anxiété chez la personne algique ou toxicomane. Dysphorie chez la personne sans douleur
- Sédation (moins marquée avec les opiacés de synthèse)

- Dépression respiratoire, par inhibition du centre respiratoire du bulbe (diminution de la réaction à l'augmentation de la PCO₂), dose dépendante
- Inhibition de la toux. Il peut y avoir un effet de tolérance
- Myosis : pas de tolérance, signe important pour évaluer le surdosage en opiacés
- Rigidité du tronc : peut diminuer la compliance thoracique, et donc respiratoire
- Nausées et vomissements : par activation de la zone gachette dans le plancher du 4^{ème} ventricule
- Thermorégulation : hyperthermie par les récepteurs μ ou hypothermie par les récepteurs κ .

Effets des opiacés sur le système nerveux périphériques^{5,6}

Cardiovasculaire : peu d'effet chez le sujet sain, mais risque d'hypotension chez les patients à risque (hypovolémie par exemple) ou lors de dose élevée.

Digestif : constipation, diminution de la sécrétion gastrique et contraction des voies biliaires et du sphincter d'Oddi.

Tractus urinaire : diminution de la fonction rénale par probable diminution du flux plasmatique et augmentation du tonus du sphincter urétral avec risque de rétention urinaire.

Utérus : diminution du tonus avec risque de prolongation du travail lors de l'accouchement.

Réaction cutanée : sur libération d'histamine provoquant rougeur, chaleur, transpiration et prurit (surtout le visage).

Utilisation clinique

L'indication principale à l'utilisation des opiacés est évidemment à but antalgique, mais on trouve d'autres indications secondaires comme le traitement de la dyspnée lors d'un œdème aigu du poumon, la toux et la diarrhée. Comme nous l'avons vu précédemment les voies d'administration sont multiples. Le choix du mode d'administration va ainsi se faire principalement selon la pathologie. En anesthésie, en plus de la voie intraveineuse, les opiacés sont également utilisés en intrathécal ou en péri-dural. Les doses d'opiacés administrées par la voie intrathécale sont beaucoup plus faibles et leur efficacité beaucoup plus longue que lors d'administrations intraveineuses ou per os, qui nécessitent une répétition des prises plusieurs fois par jour afin de couvrir de façon optimale la douleur. L'objectif de la morphine intrathécale est d'avoir un effet « dépôt » qui permet une antalgie plus longue. Il est difficile de trouver des références précises sur les mécanismes d'action de la morphine dans le liquide

céphalo-rachidien (LCR), mais comme nous pourrons le constater, les résultats obtenus dans cette méta-analyse vont dans ce sens.

Tolérance

Une tolérance s'observe chez les patients qui sont traités de façon régulière par des opiacés au bout d'environ deux à trois semaines pour des doses standards voire moins si les doses sont élevées. Il est alors nécessaire d'augmenter les doses pour un obtenir un même effet. La tolérance se manifeste essentiellement par une diminution de l'effet antalgique et euphorisant ainsi qu'une moindre sensibilité à l'effet déprimeur respiratoire.

Limitation à l'emploi des opiacés :

Les limitations et contre-indication aux opiacés découlent de leurs effets secondaires et de leur métabolisme. Il faudra donc être particulièrement vigilant ou s'abstenir de les utiliser si le patient présente une des pathologies suivantes:⁸

Insuffisance respiratoire

Iléus paralytique

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne

Colique biliaire

Intoxication alcoolique aiguë

Hypotension artérielle

Epilepsie

Grossesse.

Analgesie par injection d'opiacé en intrathécal

L'injection de drogue dans l'espace sous-dural a deux principales utilités dans le cadre chirurgical. Dans certaines chirurgies, comme une prothèse de hanche ou une résection prostatique, l'utilisation d'anesthésiques locaux en intrathécal permet de pratiquer l'intervention chez un patient conscient. D'autre part l'analgesie ou l'anesthésie intrathécale peut aussi être combinée à une anesthésie générale lors de chirurgies réputées douloureuses comme la chirurgie abdominale majeure, cardiaque ou thoracique dans un but antalgique.

L'injection intrathécale, qui est un geste stérile, se fait au niveau de L3-L4 ou L4-L5 (Figure B), c'est-à-dire en dessous de la queue de cheval, les points de repère étant les bords supérieurs des crêtes iliaques qui se projettent au niveau du corps vertébral de L4. Le geste est précédé d'une anesthésie locale de la peau. L'obtention de LCR confirme que la dure-mère a été franchie. Le liquide doit être clair et sans présence de sang.

Figure B : A gauche, coupe sagittale de la colonne vertébrale. ⁹A droite, coupe axiale de la colonne vertébrale au niveau L3-L4. ¹⁰

Il existe plusieurs contre-indications à l'injection de drogues intrathécales. La première est évidemment le refus du patient. Une infection du site de ponction, une diathèse hémorragique, une hypertension intracrânienne et des maladies cardiovasculaires sévères (sténose mitrale ou aortique sévère, hypotension sévère) sont des contre-indications absolues. Il existe aussi plusieurs contre-indications relatives telles qu'un sepsis, des déficits neurologiques persistants ou une déformation importante de la colonne vertébrale.

La rachianesthésie se pratique le plus souvent avant la chirurgie, bien que dans certains cas de chirurgie du dos, c'est le chirurgien qui injecte les médicaments en fin d'intervention.

L'injection rachidienne peut avoir lieu chez un patient éveillé ou après l'induction. Certains praticiens préfèrent avoir un patient éveillé qui pourra collaborer à prendre une bonne position et signaler d'éventuelle paresthésie ou douleur lors du geste qui sont des signes d'alarme pour une atteinte neurologique d'origine iatrogène. D'autres préfèrent un patient endormi qui ne risque pas de faire des mouvements soudains. Aux Hôpitaux Universitaires Genève, le geste se fait sur un patient éveillé.

Différents médicaments peuvent être utilisés en injection intrathécale suivant l'effet recherché. Lorsque l'administration rachidienne est combinée à une anesthésie générale, une association anesthésique local et opiacé peut être utilisé ou uniquement des opiacés, comme c'est le cas dans les études qui font suivre. L'intérêt de cette voie d'administration est d'agir directement au niveau dans la corne postérieure de la moelle épinière. Les opiacés vont pouvoir ainsi bloquer la transmission du message nociceptif et renforcer les systèmes de modulation du signal. L'effet antalgique commence environ 30 à 60 minutes après l'injection de morphine, avec une efficacité maximale entre 1 à 2 heures suivant l'administration. La morphine va suivre le flux du LCR et migrer en direction céphalique, ce qui explique son action antalgique dans des chirurgies plus hautes que le point d'injection lombaire (par exemple thoracique). Le passage dans la circulation systémique est faible.¹¹

Les effets secondaires de la morphine en intrathécal semblent être relativement similaires à l'administration intraveineuse, même si leur intensité et leur physiopathologie peuvent varier. Le plus redouté est la détresse respiratoire, probablement due à une baisse du volume respiratoire-minute.¹² Les autres effets indésirables sont moins sévères. Comme le prurit qui surviendrait suite à une altération de la perception sensorielle d'origine centrale, les nausées et vomissements, ou la rétention urinaire et la sédation. Aucune étude clinique ne procure d'estimation fiable de l'importance clinique de ces effets.

De même, la dose optimale de morphine à administrer pour obtenir un bon effet antalgique avec le moins d'effet secondaire reste inconnue.

La morphine, le fentanyl et le sufentanil (seul ou en association) sont les opiacés les plus fréquemment utilisés. Le fentanyl et le sufentanil étant plus liposoluble,⁷ leur effet commencera plus rapidement et leur durée d'action sera plus courte comparée à la morphine.

La revue systématique et méta-analyse

La revue systématique de la littérature, suivie ou non d'une méta-analyse lorsque la qualité des données recueillies le permet, est une méthode intéressante pour donner une réponse à une question clinique claire qui a déjà fait l'objet de multiples publications, avec parfois des résultats contradictoires.

La revue systématique de la littérature consiste d'abord à rechercher, de façon exhaustive, tous les articles publiés dans le monde entier qui tentent de répondre à une même question clinique, puis de faire un tri parmi ces articles, selon des critères de qualité pré-définis, pour n'en retenir que ceux qui sont le plus à même de donner une réponse non biaisée (articles de « bonne qualité »). Dans un deuxième temps, la méta-analyse, qui n'est rien d'autre qu'un outil statistique, permet parfois lorsque l'on dispose de suffisamment d'études de « bonne qualité », de combiner ces différentes études pour *quantifier* un effet, bénéfique ou secondaire.

Ces méthodes sont de plus en plus fréquemment utilisées en médecine. En effet, le nombre de publications médicales étant en constante augmentation, il est aujourd'hui difficile de se faire une idée sur un sujet car différents articles sur un même sujet aboutissent souvent à des conclusions très différentes, et il n'est certainement plus possible, aujourd'hui, de baser sa pratique clinique sur un seul article. Ces méthodes permettent donc, en se basant sur une littérature non sélectionnée, de résumer, de faire le point sur l'ensemble des connaissances acquises à un moment donné. Elles permettent parfois de quantifier des effets, et toujours

d'établir un agenda de recherche clair. Comme toutes les méthodes, elles ont également des limites.

Limites

La première limite évidente de la revue systématique et méta-analyse concerne la qualité et la quantité d'articles identifiés lors de la recherche systématique. Une recherche non-systématique, ou incomplète peut induire un biais de sélection. Si la plupart des articles sont publiés en anglais, on trouve aussi une littérature multi-linguiste qui mérite d'être prise en considération car une sélection d'articles uniquement en anglais peut biaiser l'analyse et empêcher la généralisation des résultats.

Il existe également des biais qui sont dues aux études elles-mêmes. En effet, les articles considérés peuvent être de qualité très variable. Une étude de mauvaise qualité (petit échantillon, pas de double aveugle, pas de randomisation) est sujette à divers biais de sélection et d'observation qui ont tous tendance à surestimer les effets mesurés.

Pour finir, il existe ce qu'on appelle « biais de parution. ». Il a été démontré que les articles rapportant des résultats statistiquement significatifs sont le plus souvent publiés rapidement, en anglais, et dans des journaux prestigieux (contrairement aux articles qui n'ont pas réussi à démontrer leur hypothèse de départ qui rencontrent des difficultés à être publiés). De plus, les études sponsorisées par l'industrie pharmaceutique auront tendance à être rendues publiques si elles sont positives, plus rarement si elles sont négatives. Par ce biais, la revue systématique et méta-analyse, en se basant uniquement sur les études publiées, va donc tendre à surestimer les effets mesurés. Certains auteurs publient également la même recherche dans différents journaux. Ces duplicatas, s'il ne sont pas détectés, peuvent fortement influencer les résultats.

La revue systématique suivie d'une méta-analyse sont donc des méthodes très utiles pour faire le point sur ce que l'on sait, en se basant sur la littérature publiée. Elles sont néanmoins tributaire de nombreux facteurs non influençable qui peuvent rendre les résultats difficilement interprétable et nécessitent donc, comme une lors d'une étude clinique, une méthodologie rigoureuse.

But de cette étude

Comment nous l'avons vu ci-dessus, l'antalgie occupe une place prépondérante dans la prise en charge du patient devant subir une chirurgie. La morphine en injection intrathécale a fait l'objet d'une première publication en 1979.¹³ Depuis lors, de nombreuses études cliniques se sont intéressées à cette technique pour prévenir la douleur due à la chirurgie.

La majorité des auteurs démontrent un bon effet antalgique de cette technique et certains relèvent des effets secondaires non négligeables comme la dépression respiratoire, la rétention urinaire, des nausées et vomissements ainsi qu'une sédation, mais de façon inconsistante.

Une méta-analyse, publiée en 2004, s'intéressait aux avantages des opioïdes en intrathécal et péri-dural chez des patients subissant une chirurgie cardiaque.¹⁴ Les auteurs n'avaient pas pu mettre en évidence une dose combinant un bon effet antalgique avec le moins d'effets secondaires. De plus, ils avaient inclus des études sans groupes contrôles ce qui ne nous semble pas judicieux. D'autres part, leurs résultats mélangeaient à la fois l'injection intrathécale et péri-durale ce qui ne permet pas de se faire une idée précise sur l'une ou l'autre des techniques. Pour finir, plusieurs nouvelles études ont été publiées sur ce même sujet depuis 2004.

Il est difficile de se faire une idée précise et correcte applicable dans la clinique avec de nombreuses études qui utilisent des doses différentes et des évaluations différentes des effets positifs comme secondaires.

Afin d'évaluer et quantifier ces différents effets, ainsi que de tenter de définir la dose optimale, nous avons fait une revue systématique de la littérature et une méta-analyse des études parlant des opiacés intrathécaux combinés à une anesthésie générale lors d'une chirurgie majeure.

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

3. METHODS (IN ENGLISH)

Literature Search

We searched in Medline, the Cochrane Library and Embase for published reports using the key terms “opiates”, “opioid”, “opioids”, “morphine”, “fentanyl”, “sufentanil”, “pain”, “intrathecal”, “injection”, “anesthesia” and “analgesia”, and combinations of those, without language restriction, up to November 2007. Additional trials were identified from reference lists of retrieved reports. We limited our search to randomized trials in adults. Authors were contacted to obtain additional information. Abstracts, letters, reviews and animal data were not considered.

Inclusion and Exclusion Criteria

We included trials that tested the intrathecal administration of any opiate compared with an inactive control group (no treatment or placebo) and that reported on pain outcomes (for instance, postoperative pain intensity) or adverse effects. We excluded studies with less than 10 patients per group.¹⁵ Trials that tested the intrathecal injection of an opioid alone without a general anesthetic¹⁶ or those that tested the efficacy of an opioid as an adjuvant of an intrathecal local anesthetic were not considered.

We applied a modified Oxford scale (4-item 7-points) to assess the quality of data reporting.¹⁷ Since we included only randomized trials, the minimal score was 1. One author scored all included studies (NM). The scores were then independently checked by two other authors (NE, CL). Disagreements were discussed with the fourth author (MRT).

Data Extraction

One author (NM) extracted information on the number of patients, surgery, intrathecal opiate, intra- and postoperative analgesic regimens and outcomes. Relevant pain outcomes were pain intensity at rest or on movement or on coughing, and intra- or postoperative opioid sparing. Definitions of adverse effects were taken as reported in the original trials.

Bodyweight adjusted opioid doses were extrapolated to fixed doses using average body weights of patient populations as reported in the trials. When no bodyweight was reported, we assumed that it was 70 kg.

A variety of visual and numerical pain scales were used in these trials. We extrapolated 0-100 point visual analogue scales to a 11-point scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain). Other pain scales, for instance, those ranging from 0 to 4 points, or verbal scales, were not considered.

In some trials, presence or absence of pruritus was reported, in others, the intensity of pruritus was recorded on an intensity scale, or it was classified as mild, moderate or severe. Scales were different in each trial so we dichotomized these data as the number of patients having none, or any degree of pruritus.

Continuous outcomes were extracted as means and standard deviations or standard errors. When these data were not reported, we contacted the authors. If they did not respond, and the data were presented graphically, we extracted the data from the graphs. Binary outcomes were extracted as presence or absence of the effect.

All extracted data were independently checked by two additional authors.

Meta-analyses

There was an arbitrary decision to analyze outcomes only when they were reported by at least 5 trials, or in at least 100 patients receiving an intrathecal opioid.

For continuous outcomes, we computed weighted mean differences (WMD) with 95% confidence interval (CI) using a fixed effect model when the studies showed homogeneous results (P for heterogeneity >0.1). When the results were heterogeneous ($P < 0.1$) we searched for the source of heterogeneity. As in similar analyses, there was an intention to investigate whether differences in reported effects could be explained by differences in the doses of the intrathecal opioid.¹⁸ When there was no evidence of dose-responsiveness, a summary estimate using a random effects model was presented.

If a study tested more than one dose of the intrathecal opioid, we assessed whether there was a significant difference in the effects between the active groups. If the groups were not significantly different from each other ($P > 0.1$), we combined them.

For dichotomous outcomes, we computed Peto odds ratios (OR) with 95%CI. If the 95%CI did not include 1, we assumed that the difference between intrathecal opioid and control was statistically significant at the 5% level. To estimate the clinical relevance of a beneficial or harmful effect, we computed numbers needed to treat (NNT) or to harm (NNH) with 95%CI

using the OR and the control event rate. For binary outcomes showing heterogeneous results across trials, we searched for dose-responsiveness using meta-regression.

Analyses were conducted using Microsoft® Excel® 11.3. for Mac®, Review Manager (version 4.2, Cochrane Collaboration), Maple 9.5 (University of Geneva, Switzerland) and STATA 9 (Version 9, STATA Corp, College Station, Texas/US).

4. RESULTS (IN ENGLISH)

Retrieved Trials

We identified 70 trials and subsequently excluded 40 (Fig. 1). Of the excluded trials, one was published twice.^{19,20} There were 30 valid trials with data on 1,334 patients (Table 1).²⁰⁻⁴⁹ We contacted 21 authors for supplementary data; 12 answered.^{20,25-27,33,34,36-38,41,44,49} The trials were performed in 12 countries: France and Turkey (6 trials each), USA (4), Canada and England (3 each), Thailand (2), and Saudi Arabia, Egypt, India, Japan, Netherlands and Sweden (1 each). Group sizes ranged from 10 to 47 patients.

Code de champ modifié

In all trials, a single dose of an intrathecal opioid, or of a combination of opioids, was administered in patients undergoing major surgery under general anesthesia. Surgery was cardiac (13 trials), abdominal (6), hysterectomy (4), spinal (4), thoracic (2), or cardiac and thoracic (1). The median score for quality of data reporting was 3 (range, 1 to 6) (Table 1).

Twenty-seven tested a single dose of intrathecal morphine in at least 1 active arm. Some trials tested sufentanil³⁷ or fentanyl,²⁹ or combinations of morphine and sufentanil^{37,38} or of morphine and fentanyl.⁴¹

Code de champ modifié

Since most trials tested intrathecal morphine alone, we concentrated on this largest subgroup (645 active patients). In all, morphine was given as an intrathecal single shot injection, before or at the end of surgery. Four were dose-finding studies that tested 3⁴² or 2 doses of intrathecal morphine.^{21,22,24} Morphine doses administered ranged from 100 to 4,000 µg. The trials were published between 1985 and 2007; since the earliest trials, the tested doses have consistently decreased (Fig. 2).

Intraoperative Opioid-sparing

Nine trials (245 patients received intrathecal morphine) reported on cumulative intraoperative opioid consumption.^{22,24-26,30,33,37,39,43} Intrathecal morphine was administered before surgery in doses between 280 and 4,000 µg. Intraoperative opioids were fentanyl or sufentanil; we computed fentanyl-equivalents of sufentanil doses by multiplying average sufentanil doses by 10.[Bonnet F, 1998

#78] The median duration of surgery was 226 minutes (range, 132 to 252) in active groups. In control groups, average intraoperative fentanyl-equivalents ranged from 300 to 3,800 µg (median, 883 µg). Three studies reported on a statistically significant decrease in fentanyl-

equivalents in patients receiving intrathecal morphine.^{25,37,39} The remaining six reported on a decrease in fentanyl-equivalents that did not reach statistical significance. Overall, the WMD showed a significant decrease in fentanyl-equivalents with intrathecal morphine of about 145 µg (Fig. 3).

Postoperative Morphine-sparing

Eleven trials (239 patients received intrathecal morphine) reported on postoperative cumulative morphine consumption at 24 hours.^{20,22,25,26,27,31-33,36,37,46} In 9, postoperative morphine was administered through a patient-controlled analgesia device; in 2 it was given intravenously on demand.^{22,26} The doses of intrathecal morphine ranged from 100 to 860 µg. In controls, median 24 hours morphine consumption was 36 mg. When all trials were combined independent of the type of surgery, 24 hours morphine consumption was significantly decreased with intrathecal morphine (WMD, -16.9 mg) (Fig. 4). There was no evidence of dose-responsiveness. However, the data appeared to be heterogeneous ($P < 0.00001$). In an attempt to identify the source of heterogeneity, we performed a subgroup analysis, taking into account the type of surgery. Six trials were performed in patients undergoing thoracic or cardiac surgery.^{20,22,31,32,36,37} In those, median morphine consumption per 24 hours in controls was 34.5 mg; with intrathecal morphine, morphine consumption was slightly but significantly decreased (WMD, -9.7 mg). Five trials were performed in patients undergoing abdominal surgery including hysterectomy.^{25-27,33,46} In those, median morphine consumption per 24 hours in controls was 34.8 mg; with intrathecal morphine, morphine consumption was more than twice as much as in the subgroup with thoracic or cardiac surgery (WMD, -24.2 mg). Ninety-five percent confidence intervals of the two point estimates did not overlap. In both subgroups, the degree of heterogeneity was decreased (thoracic and cardiac surgery, $P = 0.005$; abdominal surgery, $P = 0.04$).

Six studies (115 patients received intrathecal morphine) reported on morphine consumption during the second post-operative day.^{25,26,31-33,44} In controls, median morphine consumption was 21 mg. When all trials were combined, 24 to 48 hours morphine consumption was significantly decreased with intrathecal morphine (WMD, -6.5 mg) (Figure 5). There were not enough trials to allow for a reasonable subgroup analysis according to the type of surgery.

Postoperative Pain Intensity

Pain intensity at rest was reported at 2, 4, 12, and 24 hours (Fig. 6 to 9). Five studies reported on pain intensity at 2 hours (116 patients received intrathecal morphine) (fig. 6).^{20,27,36,44,49} In

Code de champ modifié

controls, median pain intensity was 4.5. When all trials were combined, pain intensity was significantly decreased in patients receiving intrathecal morphine (WMD, -2.1). The data were heterogeneous ($P < 0.00001$); however, there was no evidence for dose-responsiveness ($P = 0.39$).

Five trials reported on pain intensity at 4 hours (91 patients received intrathecal morphine) (Fig. 7).^{20,26,36,44,49} In controls, median pain intensity was 3.4. When all trials were combined, pain intensity was significantly decreased in patients receiving intrathecal morphine (WMD, -1.9). The data were heterogeneous ($P = 0.0002$); however, there was no evidence for dose-responsiveness ($P = 0.51$).

Seven studies reported on pain intensity at 12 hours (180 patients received intrathecal morphine) (Fig. 8).^{20,26,27,36,39,47,49} In controls, median pain intensity was 2.0. When all trials were combined, pain intensity was significantly decreased in patients receiving intrathecal morphine (WMD, -0.8). The data were heterogeneous ($P = 0.01$); however, there was no evidence for dose-responsiveness ($P = 0.42$).

Eight studies reported on pain intensity at 24 hours (200 patients received intrathecal morphine) (Fig. 9).^{20,26,27,36,39,44,47,49} In controls, median pain intensity was 3.1. When all trials were combined, pain intensity was significantly decreased in patients receiving intrathecal morphine (WMD, -1.0). The data were heterogeneous ($P = 0.002$); however, there was no evidence for dose-responsiveness ($P = 0.69$).

Four studies reported on pain intensity on movement or on coughing at 12 or at 24 hours (130 patients received intrathecal morphine).^{20,26,27,39} At 12 hours, median pain intensity in controls was 7.0 (Fig. 10). When all trials were combined, pain intensity was significantly decreased in patients receiving intrathecal morphine (WMD, -2.0). The data were heterogeneous ($P = 0.04$); however, there was no evidence for dose-responsiveness ($P = 0.64$). At 24 hours, median pain intensity in controls was 4.7 (Fig. 11). When all trials were combined, pain intensity was significantly decreased in patients receiving intrathecal morphine (WMD, -1.7). The data were heterogeneous ($P = 0.02$); however, there was no evidence for dose-responsiveness ($P = 0.42$).

Time to Extubation

Time to extubation was reported in 8 studies of cardiac surgery and 3 further trials (Fig. 12).^{20,28,30-32,36,39,47} We concentrated on cardiac surgery to ensure clinical homogeneity of the data; 180 patients received intrathecal morphine. Time to extubation was defined as the time

from intrathecal injection to extubation^{28,47} or from arrival in the Intensive Care Unit to extubation^{30-32,39} in 2 trials it was not clearly defined.^{20,36} In controls, the median time to extubation was 564 minutes. When data from all trials were combined, time to extubation appeared to be shorter in patients receiving intrathecal morphine; however, that result was not statistically significant.

Duration of Hospital Stay

Eight studies reported on duration of hospital stay (210 patients received intrathecal morphine) (Fig. 13).^{20,25,26,30-32,34,42} In controls, the median duration of hospital stay was 7 days. When data from all trials were combined, duration of hospital stay was significantly shorter in patients receiving intrathecal morphine; the WMD was about -0.5 days.

Pulmonary Complications

Five studies reported on pulmonary complications (160 patients received intrathecal morphine) (Fig. 14)^{20,26,27,33,39}. Definitions included atelectasis, consolidation, or hypoxemia. With intrathecal morphine, the average incidence of pulmonary complications was lower (15.6%) compared with controls (21.6%). However, this difference was not statistically significant.

Sedation

Five studies reported on sedation at 24 hours (136 patients received intrathecal morphine) (Fig. 15).^{24,25,27,37,44} Sedation was reported as a dichotomous outcome or on a sedation scale. We dichotomized these data as the number of patients having any degree of sedation. The average incidence of sedation in controls was 19.1%, with intrathecal morphine was 20.8%. This difference was not statistically significant.

Adverse Effects Related to Intrathecal Morphine

In 21 trials the authors searched for signs of respiratory depression (502 patients received intrathecal morphine) (Fig. 16).^{20-23,25-27,31,33,35-37,39,40,42-47,49} Definitions included a respiratory frequency <8 or <10 per minute and oxygen saturations <85% or <96%; some trials did not provide any clear definition of respiratory depression. Six cases of respiratory depression were reported in 3 trials^{25,39,43} this complication occurred exclusively with intrathecal morphine and never in controls. In one study,²⁵ the dose of intrathecal morphine administered was 300µg, and respiratory depression was defined as a respiratory rate <10 per minute. In a second study,³⁹ the dose of intrathecal morphine administered was 560µg, and respiratory

depression defined as respiratory rate <8 per minute. In the third study,⁴³ the dose of intrathecal morphine administered was 4000µg, and they reported that naloxone was required in one patient to “maintain an adequate tidal volume”. Patients received either iv morphine PCA for post-operative pain relief, or morphine or papavertum administered on demand. The doses of intrathecal morphine were 300, 560 and 4000 µg. When all data were combined, the risk of respiratory depression was significantly increased in patients receiving intrathecal morphine (OR 7.86; 95%CI 1.54 to 40.3). When all data from all trials that reported on presence or absence of respiratory depression were combined (i.e. including those trials that searched for but did not report on respiratory depression), the NNH was 84. When only the 11 trials testing less than 500 mcg (dose range from 100 to 357 mcg), the OR was similar (OR 8.37; 95%CI, 1.11; 63.14, NNH, 72). When only the 3 trials that reported on presence of respiratory depression were considered, the NNH decreased to 15. Two of the 6 patients that had respiratory depression that required treatment with naloxone; none needed to be re-intubated.

Eighteen studies reported on pruritus (435 patients received intrathecal morphine).^{20-22,24-26,28,30-33,35,37,42,45-47,49} The average incidence of pruritus in controls was 5.3%, with intrathecal morphine was 21.4% (Fig. 17). This difference was statistically significant (OR, 3.85; NNH, 6). The data were heterogeneous (P=0.04); however, there was no evidence of dose-responsiveness. Four trials reported on the number of patients requiring treatment for pruritus (117 patients received intrathecal morphine) (Fig. 18).^{31,39,44,46} None of the control patients required treatment, compared with on average 5.1% of those receiving intrathecal morphine. This difference was statistically significant (OR, 7.39; 95%CI, 1.48 to 37.0), the NNH was 20. The data were homogeneous (P=1.0).

Eight studies reported on urinary retention (155 patients received intrathecal morphine) (Fig. 19).^{20,30-32,34,35,37,49} In controls, the average incidence of urinary retention was 8.5%, in patients receiving intrathecal morphine was 11.6%. This difference was borderline statistically significant (OR 2.35; 95%CI 1.0 to 5.5); the NNH was 33.

Ten studies reported on the presence or absence of nausea (197 patients received intrathecal morphine) (Fig. 20).^{20,21,26,28,30-32,35,37,49} In controls, the average incidence of nausea was 24.2%, in patients receiving intrathecal morphine was 30.5%. This difference was not significant.

Ten studies reported on the presence or absence of vomiting (202 patients received intrathecal morphine) (Fig. 21).^{20,21,26,30-32,35,36,49} In controls, the average incidence of vomiting was

22.6%, in patients receiving intrathecal morphine was 23.8%. This difference was not significant.

Impact of quality score and years of publication on results

To estimate the weight of quality score, we re-did the analyses of all endpoints with 5 trials at least. The median of quality score was 3 points, so trials were divided into both sub-groups: from 1 to 3 points and from 4 to 6 points. Results were similar.

We re-did all analyses excluding trials published 15 years ago. Results were similar too.

5. DISCUSSION (IN ENGLISH)

▲ Comprehensive reviews have tried to summarise the role of intrathecal opioids alone without local anaesthetics for the control of postoperative pain after major surgery.^{14,50} ▲ These reviews have failed to provide quantitative estimates of beneficial and harmful effects of intrathecal morphine. However, for rational decision-making, it is not only important to know whether an intervention works, but how well it works. Similarly, we not only need to know whether there are intervention-related adverse effects, but how often these occur. Intrathecal morphine without local anaesthetics seems to be still a popular analgesic technique in many institutions around the world; the 27 analysed trials were conducted in 12 countries, and seven were published within the last three years.

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Code de champ modifié

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Several results emerge from our analysis; some confirm what has already been reported about intrathecal morphine, some add more precise knowledge, and some refute what is generally believed in this context.

It has been known for a long time that intrathecal morphine, when injected alone in patients undergoing major surgery under general anaesthesia, provided postoperative analgesia. However, information about the degree of the analgesic efficacy was less clear. Our analysis allows for quantification of this beneficial effect and, consequently, for indirect comparison with the efficacy of alternative analgesic techniques that are frequently used in similar surgical settings. In adults undergoing major abdominal or cardio-thoracic surgery under general anaesthesia, a single dose of intrathecal morphine decreases 24 hours pain intensity at rest by about 1 cm on the 10 cm scale. The effect is more pronounced on movement. This degree of analgesic efficacy appears to be greater than with intraoperative low-dose ketamine (reduction in pain intensity at 24 hours, about 0.4 cm),¹⁷ ▲ and similar to postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs or the gold-standard neuraxial analgesia technique, i.e. epidural analgesia with local anaesthetics (with both, reduction in pain intensity at 24 hours, about 1 cm).^{51,52} ▲

Code de champ modifié

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Code de champ modifié

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Code de champ modifié

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Intra- and postoperative opioid-sparing may be regarded as surrogates of the true efficacy of an analgesic.⁵³ ▲ Patients who received intrathecal morphine needed less fentanyl-equivalents intraoperatively and they received considerably less intravenous morphine for rescue analgesia postoperatively. New knowledge was that the morphine-sparing was weaker after cardio-thoracic than after abdominal surgery although the doses of intrathecal morphine that

were used in patients undergoing cardio-thoracic surgery were considerably higher. Morphine-sparing after abdominal surgery was larger than with intraoperative ketamine (about 16 mg per 24 hours)¹⁷ or postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs (range, 10 mg to 20 mg per 24 hours, depending on the regimen)^{52,54}. The limited amount of morphine that was spared following cardio-thoracic surgery was only comparable with the perioperative usage of acetaminophen (about, 8 mg per 24 hours)^{52,55} which is a weak analgesic. Thus, the appropriateness of intrathecal morphine in patients undergoing thoracic or cardiac surgery may be questioned. The surgery-related difference could not be attributed to differences in the baseline risks; average 24h morphine consumptions in control patients were almost identical in both subgroups. A reasonable hypothesis relates to the different distances from the drug administration site (which is always lumbar) to the spinal cord segments receiving the nociceptive input (which may be lumbar or thoracic).

- Code de champ modifié
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Code de champ modifié
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Code de champ modifié

A further unexpected finding was the lack of an analgesic dose-response. This does not mean that there is none. However, it implies that the published literature does not allow establishing a dose-response relationship with confidence, and hence the minimal effective dose of intrathecal morphine when used alone in patients undergoing major surgery remains unknown. This is even more remarkable as a large dose range was tested; we cannot exclude that all doses were on the upper horizontal part of the sigmoid-shaped dose-response curve. Consequently, very low doses of intrathecal morphine should be tested. The inability to show dose-responsiveness challenges the conclusions of two previously published reviews^{14,50} and three dose-finding studies.^{24,42,56} Three further dose-finding studies were unable to find an analgesic dose-response.^{21,22,57}

- Code de champ modifié
- Code de champ modifié
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Code de champ modifié
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Code de champ modifié
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
- Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

As with the analgesic efficacy, it has been known for a long time that intrathecal morphine, alone or as an adjuvant to a local anaesthetic, increased the risk of respiratory depression. Respiratory depression is major harm.⁵⁸ It is therefore important to quantify that risk. None of the control patients experienced respiratory depression although they consumed on average more opioids intraoperatively and substantially more intravenous morphine for break-through pain postoperatively. To estimate the risk that was related to the intrathecal morphine, we were using two denominators. When we considered exclusively the trials that reported on cases of respiratory depression, the rate with intrathecal morphine was 6.7%. Since none of the controls had symptoms of respiratory depression, this incidence translated into a NNH of 15. This may be seen as a worst-case scenario, and it is likely to overestimate the true additional risk. When we considered all trials that reported on presence or absence of

respiratory depression (i.e. including those that did not find any), the rate with intrathecal morphine decreased to 1.2%, and accordingly, the NNH improved to 84. We must, therefore, assume that between 15 and 84 patients undergoing surgery with a general anaesthetic and receiving intravenous morphine for break-through pain postoperatively need to receive intrathecal morphine for one additional patient to develop respiratory depression who would not have done so had they not received the morphine intrathecally. Our estimate matches well a previously reported estimate from a large case series where patients received intrathecal morphine 200 to 800 µg preoperatively and patient-controlled analgesia with intravenous morphine or pethidine postoperatively.⁵⁹ This result is alarming but has to be interpreted cautiously. Respiratory depression due to intrathecal morphine is a rare event and none of these trials was designed to study that risk; cases of respiratory depression may have been missed, which could have affected our estimate in either ways. Also, one of the trials that reported on cases of respiratory depression was not blinded. Observer bias may lead to the overestimation of the beneficial effects of a treatment.⁶⁰ Whether this is true for harm is less clear. Finally, in four of the six cases the definition of respiratory depression was a respiratory rate <10 per minute, which may not necessarily be perceived as a real threat. None of the patients needed to be re-intubated.

Previous studies that tested the impact of the dose of intrathecal morphine alone on the risk of respiratory depression reported on inconsistent results.^{56,57,61} The decreasing doses that were tested over the years (Fig. 2) suggest that investigators have tried to further decrease the risk of respiratory depression but to maintain analgesic efficacy. However, there is evidence from trials that were included in our analysis and from others that respiratory depression may occur with doses as low as 200 µg⁵⁹ or 300 µg²⁵ of intrathecal morphine.

A major concern is the uncertainty as to how, where, and for how long these patients need to be monitored. It has been suggested that following intrathecal morphine administration (200 to 600 µg), clinical signs or symptoms including respiratory rate, level of sedation, or pupil size were not reliable predictors of respiratory depression.⁶¹ Also, hypercarbia may occur despite a normal respiratory rate, and a sedation score may be more sensitive for detection of respiratory depression than capillary oxygen saturation or expired carbon dioxide levels.⁵⁸ The most practical and yet effective method for detection of respiratory depression remains unknown. Whether these patients should be monitored in a high-dependency post-anaesthetic care area or whether they may be transferred to a regular surgical ward is an essential question⁶² which raises important logistic and financial issues; these are likely to challenge

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Code de champ modifié

Code de champ modifié
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Code de champ modifié
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Code de champ modifié
 Code de champ modifié
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Code de champ modifié
 Code de champ modifié
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Code de champ modifié
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)
 Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

the use of intrathecal morphine in settings where limited resources do not allow for appropriate postoperative surveillance.

There were further outcomes and for some, the results were surprising. For instance, there was no significant beneficial effect of intrathecal morphine on postoperative pulmonary complications. This may be explained by the limited number of trials reporting this endpoint.

Intrathecal morphine is believed to be particularly emetogenic.⁵⁰ However, there was no evidence to support this view. Similarly, there was no evidence that intrathecal morphine increased the risk of sedation. Finally, there was a statistically significant shortening of the duration of hospital stay of about 0.5 days, although this was probably clinically irrelevant.

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Code de champ modifié

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Our meta-analysis has limitations. First, in only two studies, group sizes exceeded 30 patients.

Small pain studies are likely to find results by random chance³⁵ and they are unlikely to identify rare but clinically relevant adverse effects. Second, most treatment effects showed large variability that could not be explained by differences in doses and we were unable to identify other sources of heterogeneity, for instance, trial age or quality. The only identifiable source of heterogeneity was type of surgery for the outcome “24 hours morphine consumption”. The lack of consistency in study design and outcome measurement illustrated the lack of a research agenda. Third, our analysis concentrated on patients undergoing major surgery under general anaesthesia and receiving an additional intrathecal injection of morphine without local anaesthetic. Thus, the results may not necessarily be applicable to other settings, for instance, patients undergoing knee arthroscopy, varicose vein stripping or inguinal hernia repair receiving a small dose of an opioid as an adjuvant to an intrathecally injected local anaesthetic and without general anaesthetic. Finally, we were unable to demonstrate a linear dose-response neither for beneficial nor harmful effects, but we cannot exclude that a non-linear dose-response exists.

Code de champ modifié

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

In conclusion, in patients undergoing major surgery under general anaesthesia and receiving systemic opioids for break-through pain postoperatively, the additional use of intrathecal morphine decreases pain intensity postoperatively. It also decreases systemic morphine consumption for break-through pain postoperatively but has no effect on morphine-related adverse effects. The extent of the analgesic efficacy is similar to postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs. The postoperative morphine-sparing is significantly weaker in patients undergoing cardio-thoracic compared with abdominal surgery, and the risk of respiratory depression remains finite. Finally, there is a lack of evidence of dose-responsiveness, neither for beneficial nor for harmful effects, and even though a large range

of doses has been tested. Despite 30 years of clinical research, we still do not know the optimal dose of intrathecal morphine when used alone. Different positions may be taken. The usefulness of intrathecal morphine in patients undergoing cardio-thoracic surgery should be questioned. In patients undergoing abdominal surgery, there may be an argument to foster further research to quantify benefits and risks of very low doses of intrathecal morphine. Clinicians who wish to continue to use intrathecal morphine should consider that the optimal dose (i.e. the dose that has adequate analgesic efficacy without causing life-threatening respiratory depression) remains unknown, as does method and adequate length of monitoring of respiratory function. In view of all these caveats, the most radical, and perhaps most appropriate, conclusion would be that this analgesic intervention that reduces postoperative morphine consumption but not morphine-related adverse effects, that only slightly improves postoperative pain intensity, that significantly increases the risk of pruritus, and that is associated with a finite risk of respiratory depression, should be abandoned.

6. REFERENCES

1. Centre National De Ressources De Lutte Contre La Douleur: Evaluation De La Douleur Liée Aux Soins Chez Le Nouveau-Né, http://www.cnrdr.fr/articles.php?id_article=188, (accessed: 27 november 2007)
2. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: Clinical Anesthesiology, Lange Medical Books Edition. Edition. New-York, 2002
3. Le Centre Hospitalier De Paimpol: Dossier:Prise En Charge De La Douleur, www.chpaimpol.com, (accessed : 29 november 2007)
4. Hôpital Robert Debré: Les Outils D'évaluation De La Douleur, www.smur-rd.com, (Accessed: 29 November 2007):
5. Bonnet F, Soulier A, Spielvogel C: Le Livre De L'interne Anesthésiologie. Paris, 1998
6. Katzung BG: Pharmacologie Fondamentale Et Clinique, Piccin Edition, 2000
7. Lugo RA, Kern SE: Clinical Pharmacokinetics Of Morphine. J Pain Palliat Care Pharmacother 2002; 16: 5-18
8. Compendium Suisse Des Médicaments, www.compendium.ch (Accessed: 03 December 2007)
9. Boutillier B, Outrequin PG: Anatomie, www.anatomie-humaine.com, (Accessed: 27 November 2007)
10. Hôpitaux Universitaires de Genève: Analgésie Péridurale- Cadre De Référence, <http://extranot.hcuge.ch/dsi/TechSoins.nsf/html/5AJFV4>, (Accessed: 27 November 2007)
11. Beaussier M: Morphine Intrathécale Pour L'analgésie Post-Opératoire, Journée D'enseignement Post-Universitaire D'anesthésie-Réanimation, 2004
12. 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: 1228-34

Mis en forme : Français
(France)

Code de champ modifié

Mis en forme : Français
(France)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais
(Royaume-Uni)

13. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: Pain Relief By Intrathecally Applied Morphine In Man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-51
14. Liu SS, Block BM, Wu CL: Effects Of Perioperative Central Neuraxial Analgesia On Outcome After Coronary Artery Bypass Surgery: A Meta-Analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 153-61
15. L'abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K: Meta-Analysis In Clinical Research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-33
16. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S: Intraoperative And Postoperative Analgesic Efficacy And Adverse Effects Of Intrathecal Opioids In Patients Undergoing Cesarean Section With Spinal Anesthesia: A Qualitative And Quantitative Systematic Review Of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 1999; 91: 1919-27
17. Elia N, Tramèr MR: Ketamine And Postoperative Pain--A Quantitative Systematic Review Of Randomised Trials. *Pain* 2005; 113: 61-70
18. Elia N, Culebras, X, Mazza, C., Schiffer, E., Tramèr, Mr.: Clonidine As An Adjuvant To Intrathecal Local Anesthetics For Surgery. *Regional Anesthesia And Pain Medecine* 2008; 33: 159-67
19. Turker G, Goren S, Sahin S, Korfali G, Sayan E: The Efficacy And Safety Of Intrathecal Morphine Combined With Remifentanil Anesthesia For Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Gogus-Kalp-Damar Anestezi Ve Bakim Dernegi Dergisi* 2004; 10: 67-74
20. Turker G, Goren S, Sahin S, Korfali G, Sayan E: Combination Of Intrathecal Morphine And Remifentanil Infusion For Fast-Track Anesthesia In Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 708-13
21. El-Hakeem EEA: Effect Of Subarachnoid Morphine Administration On Haemodynamic Stress And Extubation Time After Valve Replacement Surgery. *Eg J Anaesth* 2003; 19: 9-19
22. Alhashemi JA, Sharpe MD, Harris CL, Sherman V, Boyd D: Effect Of Subarachnoid Morphine Administration On Extubation Time After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 639-44

23. Askar FZ, Kocabas S, Yucel S, Samancilar O, Cetin H, Uyar M: The Efficacy Of Intrathecal Morphine In Post-Thoracotomy Pain Management. *J Int Med Res* 2007; 35: 314-22
24. Aun C, Thomas D, St John-Jones L, Colvin MP, Savege TM, Lewis CT: Intrathecal Morphine In Cardiac Surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1985; 2: 419-26
25. Beaussier M, Weickmans H, Parc Y, Delpierre E, Camus Y, Funck-Brentano C, Schiffer E, Delva E, Lienhart A: Postoperative Analgesia And Recovery Course After Major Colorectal Surgery In Elderly Patients: A Randomized Comparison Between Intrathecal Morphine And Intravenous Pca Morphine. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 531-8
26. Blay M, Orban JC, Rami L, Gindre S, Chambeau R, Batt M, Grimaud D, Ichai C: Efficacy Of Low-Dose Intrathecal Morphine For Postoperative Analgesia After Abdominal Aortic Surgery: A Double-Blind Randomized Study. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 127-33
27. Boonmak S, Boonmak P, Bunsangjaroen P, Srichaipanha S, Thincheelong V: Comparison Of Intrathecal Morphine Plus Pca And Pca Alone For Post-Operative Analgesia After Kidney Surgery. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1143-9
28. Casey WF, Wynands JE, Ralley FE, Ramsay JG, O'connor JP, Katz JM, Wiesel S: The Role Of Intrathecal Morphine In The Anesthetic Management Of Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1987; 1: 510-6
29. Chan JH HG, Packham I, Trehan RK, Marsh GD, Knibb AA.: A Prospective Randomized Double-Blind Trial Of The Use Of Intrathecal Fentanyl In Patients Undergoing Lumbar Spinal Surgery. *Spine* 2006; 31: 2529-2533
30. Chaney MA SK, Barclay JC, Slogoff S.: Large-Dose Intrathecal Morphine For Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesth Analg* 1996; 83: 215-22
31. Chaney MA FP, Fluder EM, Slogoff S.: Intrathecal Morphine For Coronary Artery Bypass Grafting And Early Extubation. *Anesth Analg*. 1997; 82: 241-8
32. Chaney MA NM, Blakeman BP, Bakhos M.: Intrathecal Morphine For Coronary Artery Bypass Graft Procedure And Early Extubation Revisited. *Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia* 1999; 13: 574-578
33. Devys JM, Mora A, Plaud B, Jayr C, Laplanche A, Raynard B, Lasser P, Debaene B: Intrathecal + PCA Morphine Improves Analgesia During The First 24 Hr After Major Abdominal Surgery Compared To Pca Alone. *Can J Anaesth* 2003; 50: 355-61

34. Jacobsohn E, Lee TW, Amadeo RJ, Syslak PH, Debrouwere RG, Bell D, Klock PA, Tymkew H, Avidan M: Low-Dose Intrathecal Morphine Does Not Delay Early Extubation After Cardiac Surgery. *Can J Anaesth* 2005; 52: 848-57
35. 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
36. Lena P, Balarac N, Arnulf JJ, Teboul J, Bonnet F: Intrathecal Morphine And Clonidine For Coronary Artery Bypass Grafting. *Br J Anaesth* 2003; 90: 300-3
37. Liu N, Kuhlman G, Dalibon N, Moutafis M, Levron JC, Fischler M: A Randomized, Double-Blinded Comparison Of Intrathecal Morphine, Sufentanil And Their Combination Versus Iv Morphine Patient-Controlled Analgesia For Postthoracotomy Pain. *Anesth Analg* 2001; 92: 31-6
38. Mason N, Gondret R, Junca A, Bonnet F: Intrathecal Sufentanil And Morphine For Post-Thoracotomy Pain Relief. *Br J Anaesth* 2001; 86: 236-40
39. Mehta Y KV, Juneja R, Sharma KK, Mishra Y, Raizada A, Trehan N.: Spinal (Subarachnoid) Morphine For Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Heart Surgery Forum* 2004; 7: 155-160
40. Oneill P, Knickenberg C, Bogahalanda S, Booth AE: Use Of Intrathecal Morphine For Postoperative Pain Relief Following Lumbar Spine Surgery. *J Neurosurg* 1985; 63: 413-6
41. 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: 990-4
42. Sarma VJ, Bostrom UV: Intrathecal Morphine For The Relief Of Post-Hysterectomy Pain-A Double-Blind, Dose-Response Study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 223-7
43. Sebel PS, Aun C, Fiolet J, Noonan K, Savege TM, Colvin MP: Endocrinological Effects Of Intrathecal Morphine. *Eur J Anaesthesiol* 1985; 2: 291-6
44. Techanivate A, Kiatgungwanglia P, Yingsakmongkol W: Spinal Morphine For Post-Operative Analgesia After Lumbar Laminectomy With Fusion. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 262-9

45. Tugal T, Turkoz, A., Durmus, M., Sahin, S., Yilmaz, S., Erson, O.: Kalp Hastalarında İntratekal Morfinin Büyük Abdominal Cerrahi Sonrası Stres Yanıtı ve Analjezi Gereksinimine Etkisi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2000; 23: 492-499
46. Tugal T DS, Gulhas N, Koroglu A: Combination Of Low-Dose (0.1 Mg) Intrathecal Morphine And Patient-Controlled Intravenous Morphine In The Management Of Postoperative Pain Following Abdominal Hysterectomy. *The Pain Clinic* 2004; 16: 223-41
47. Vanstrum Gs, Bjornson Km, Ilko R: Postoperative Effects Of Intrathecal Morphine In Coronary Artery Bypass Surgery. *Anesth Analg* 1988; 67: 261-7
48. Yokota T, Uehara K, Nomoto Y: Addition Of Noradrenaline To Intrathecal Morphine Augments The Postoperative Suppression Of Natural Killer Cell Activity. *J Anesth* 2004; 18: 190-5
49. Yorukoglu D, Ates Y, Temiz H, Yamali H, Kecik Y: Comparison Of Low-Dose Intrathecal And Epidural Morphine And Bupivacaine Infiltration For Postoperative Pain Control After Surgery For Lumbar Disc Disease. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 129-33
50. Rathmell Jp Lt, Nauman B.: The Role Of Intrathecal Drugs In The Treatment Of Acute Pain. *Anesth Analg*, 2005; 101: S30-43
51. Block Bm Ls, Rowlingson Aj, Cowan Ar, Cowan Ja, Jr., Wu Cl.: Efficacy Of Postoperative Epidural Analgesia: A Meta-Analysis. *Jama* 2003; 290: 2455-63
52. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR: Does Multimodal Analgesia With Acetaminophen, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Or Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors And Patient-Controlled Analgesia Morphine Offer Advantages Over Morphine Alone? Meta-Analyses Of Randomized Trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-304
53. Elia N, Tramèr MR: Is Opioid-Sparing Clinically Relevant? Systematic Reviews In Pain Research: Methodology Refined (Eds Hj Mcquay, E Kalso, Ra Moore); Iasp Press 2008
54. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F: Effects Of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs On Patient-Controlled Analgesia Morphine Side Effects: Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 1249-60
55. Remy C ME, Bonnet F.: Effects Of Acetaminophen On Morphine Side-Effects And Consumption After Major Surgery: Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Br J Anaesth* 2005; 94: 505-13

56. Boezaart AP, Eksteen JA, Spuy GV, Rossouw P, Knipe M: Intrathecal Morphine. Double-Blind Evaluation Of Optimal Dosage For Analgesia After Major Lumbar Spinal Surgery. *Spine* 1999; 24: 1131-7
57. Fitzpatrick GJ, Moriarty DC: Intrathecal Morphine In The Management Of Pain Following Cardiac Surgery. A Comparison With Morphine I.V. *Br J Anaesth* 1988; 60: 639-44
58. Law CJVE: Unconsciousness And Severe Respiratory Depression Following Intrathecal Morphine Analgesia For Lumbar Spinal Surgery. *Acute Pain* 2007; 9: 163-7
59. 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
60. Jüni P AD, Egger M.: Systematic Reviews In Health Care: Assessing The Quality Of Controlled Clinical Trials. *Bmj* 2001; 323: 42-6
61. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, Pace NI, Stanley Th: Dose-Response Pharmacology Of Intrathecal Morphine In Human Volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 49-59
62. Giovannelli M BN, Aitkenhead A.: Survey Of Intrathecal Opioid Usage In The Uk. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 118-22

7. TABLE AND FIGURES (IN ENGLISH)

Table 1. Included randomized trials

Figure 1. Flow chart

Figure 2. Relationship between doses of intrathecal morphine and the year of publication

Figure 3. Peroperative fentanyl requirement

Figure 4. 24H morphine consumption

Figure 5. Morphine consumption 24 to 48 hours

Figure 6. Pain score at rest at 2h

Figure 7. Pain score at rest at 4h

Figure 8. Pain score at rest at 12h

Figure 9. Pain score at rest at 24h

Figure 10. Pain score on coughing or with movement at 12h.

Figure 11. Pain score on coughing or with movement at 24h.

Figure 12. Extubation delay

Figure 13. Duration of hospital stay

Figure 14. Pulmonary complication

Figure 15. Sedation 24h

Figure 16. Respiratory depression

Figure 17. Pruritus any

Figure 18. Pruritus needing treatment.

Figure 19. Urinary retention

Figure 20. Nausea

Figure 21. Vomiting

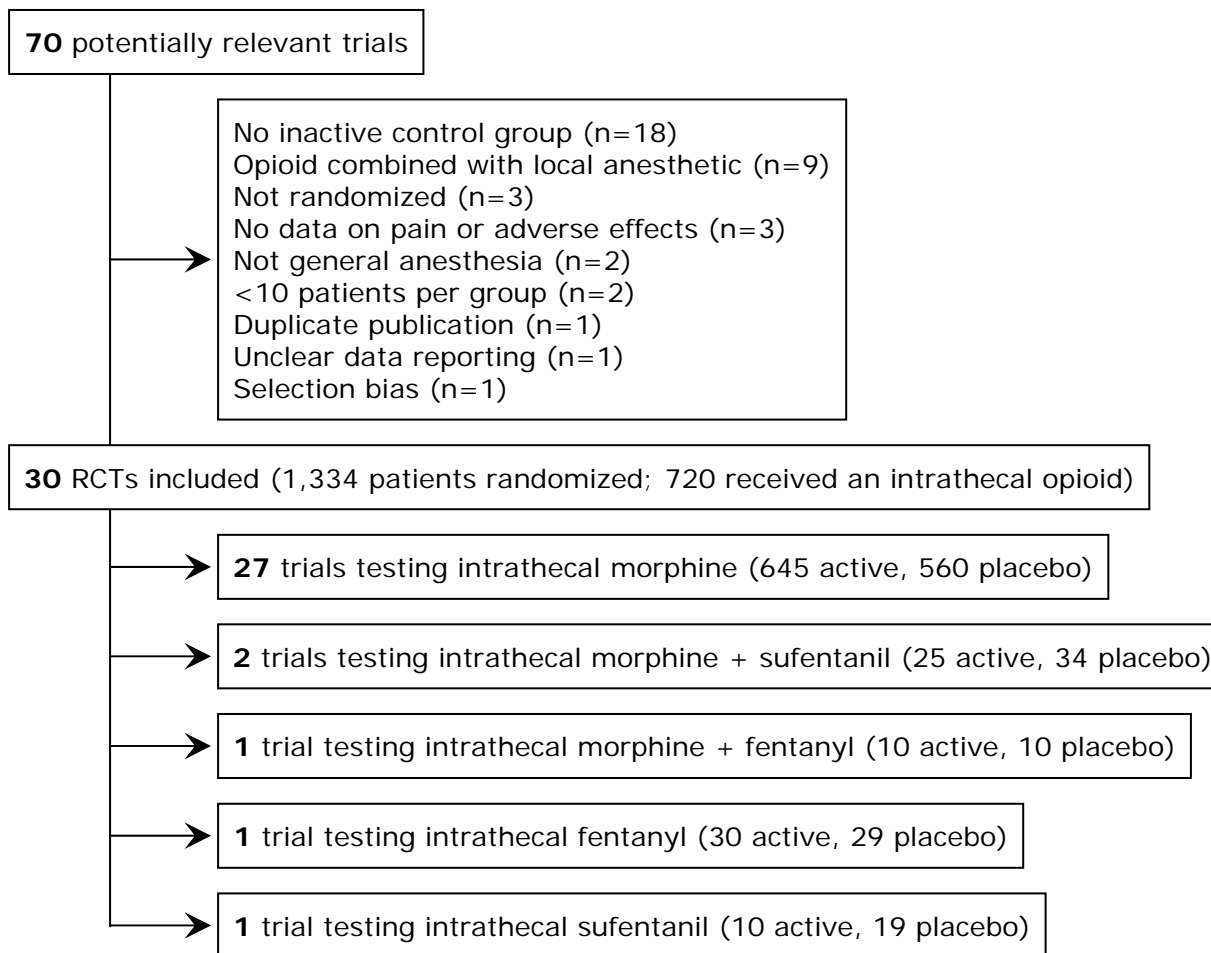


Figure 1. Flow chart of retrieved, excluded and analyzed trials. RCT = randomized controlled trial. Numbers do not add up since some trials have more than one active group.

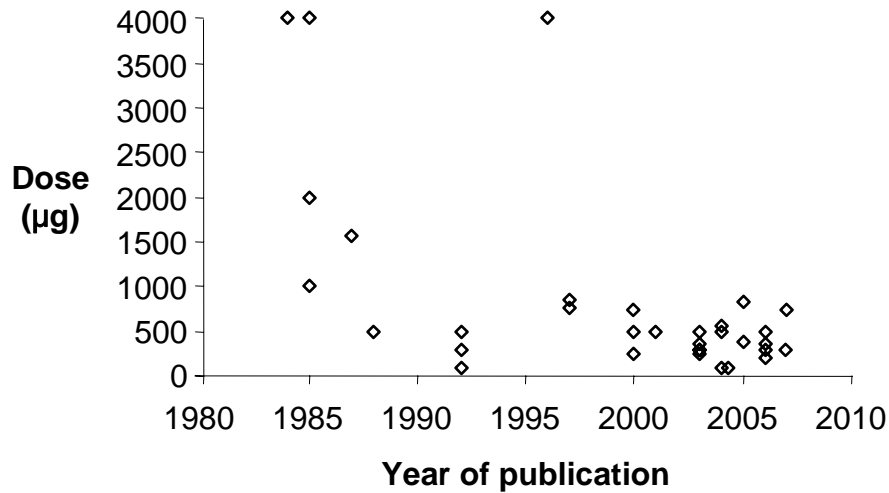


Figure 2. Relationship between doses of intrathecal morphine and the year of publication of the respective trials. Data are from 27 placebo-controlled randomized trials. Each symbol represents one active trial arm; number of symbols does not add up since some trials tested more than one morphine dose.

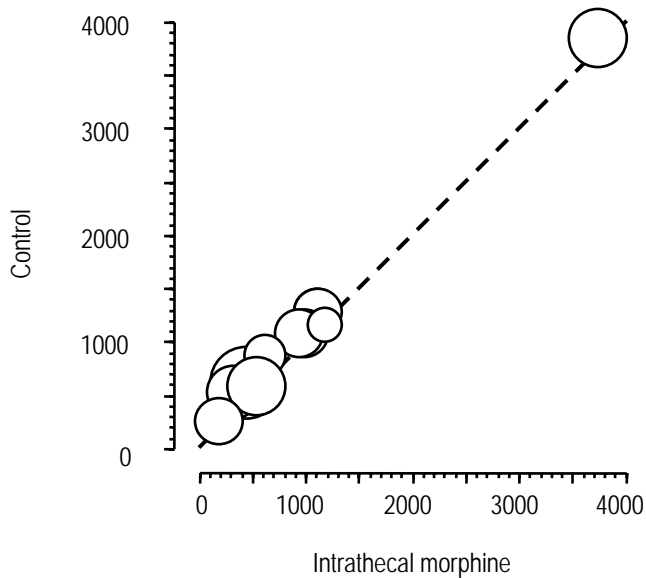
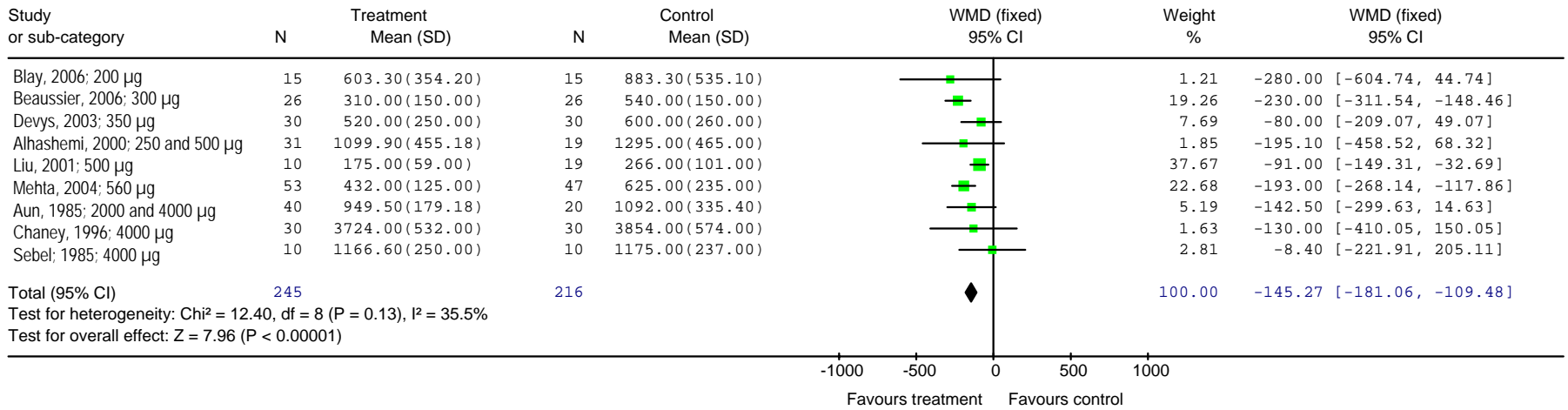


Figure 3. Peroperative fentanyl requirement (µg)
 N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference

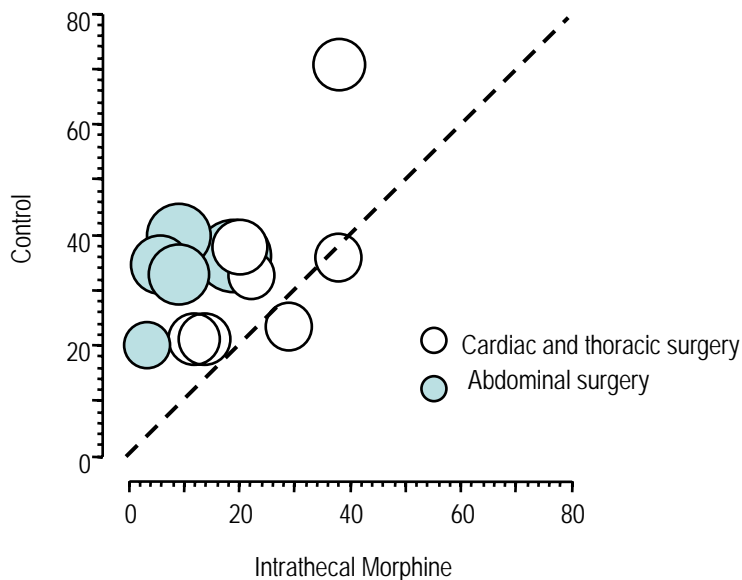
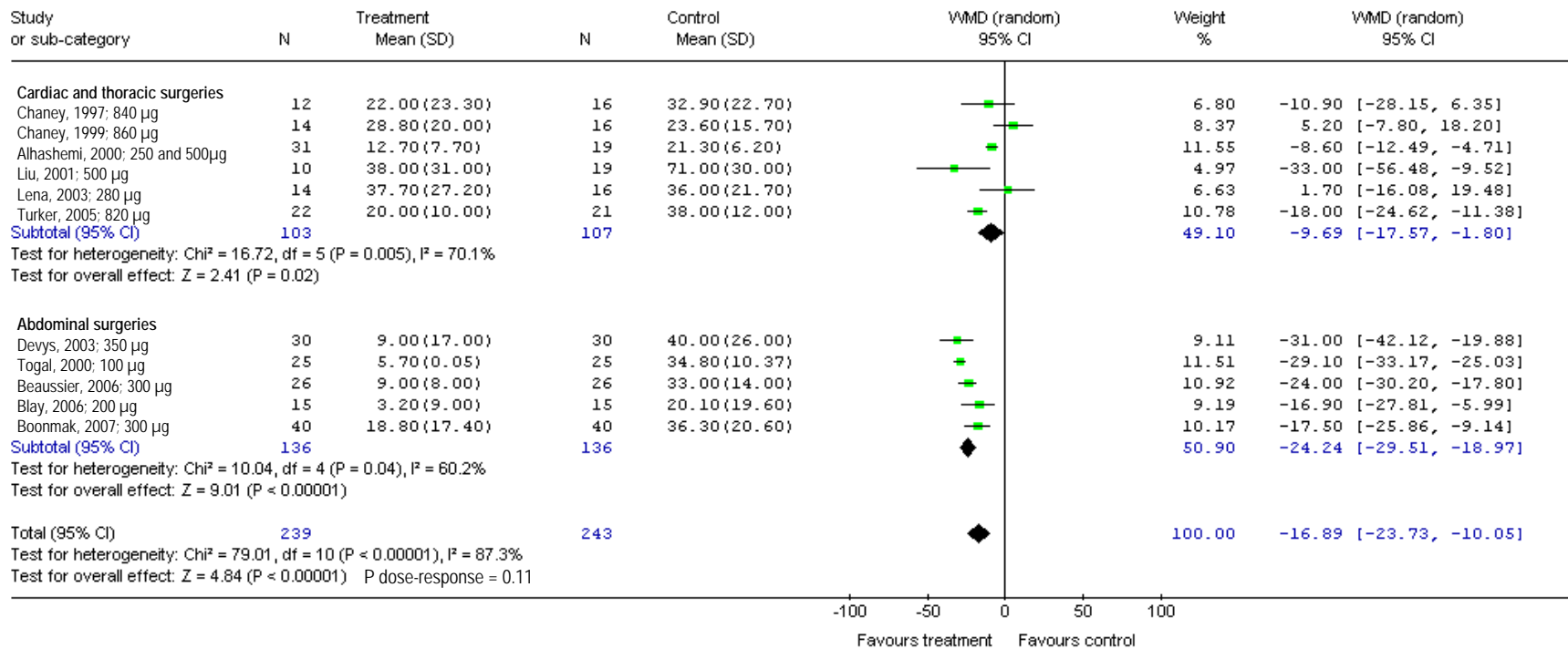


Figure 4. 24H morphine consumption (mg)

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference. CI=confidence interval

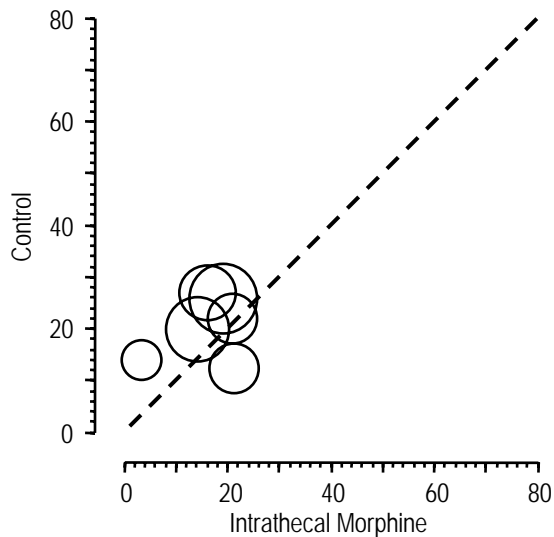
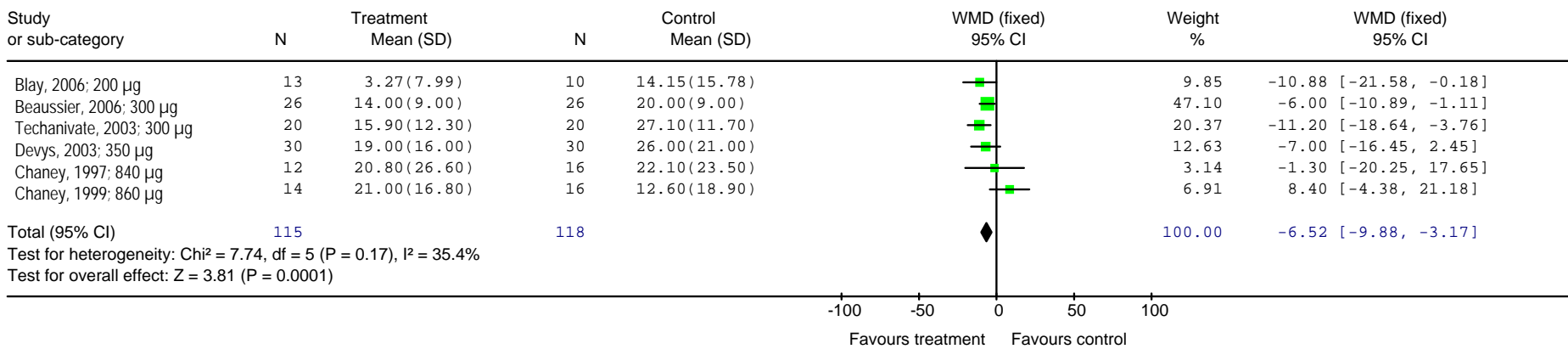


Figure 5. Morphine consumption 24 to 48 hours (mg)

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference . CI=confidence interval

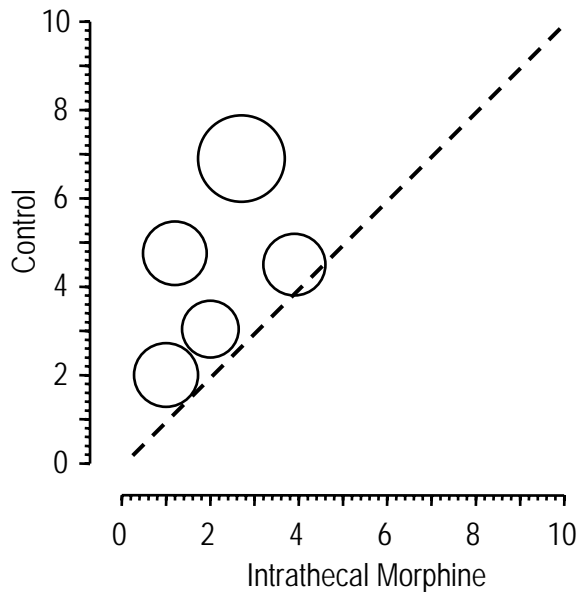
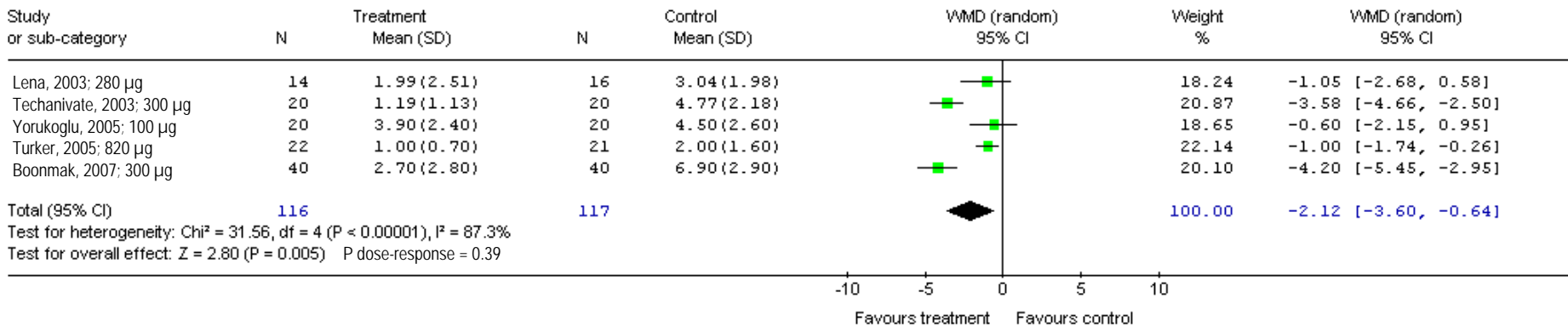


Figure 6. Pain score at rest at 2h

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference .CI=confidence interval

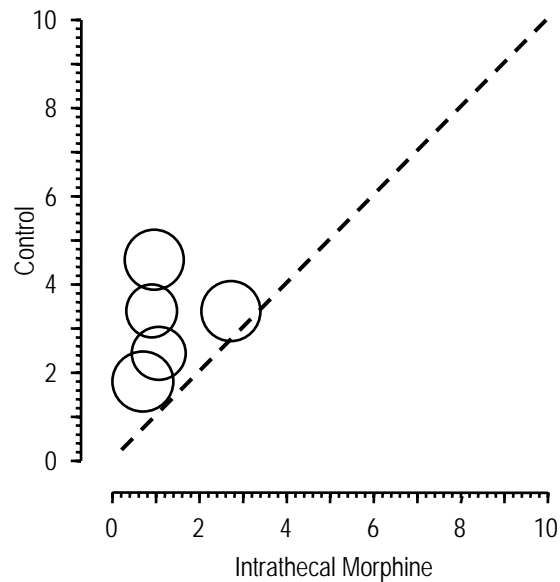
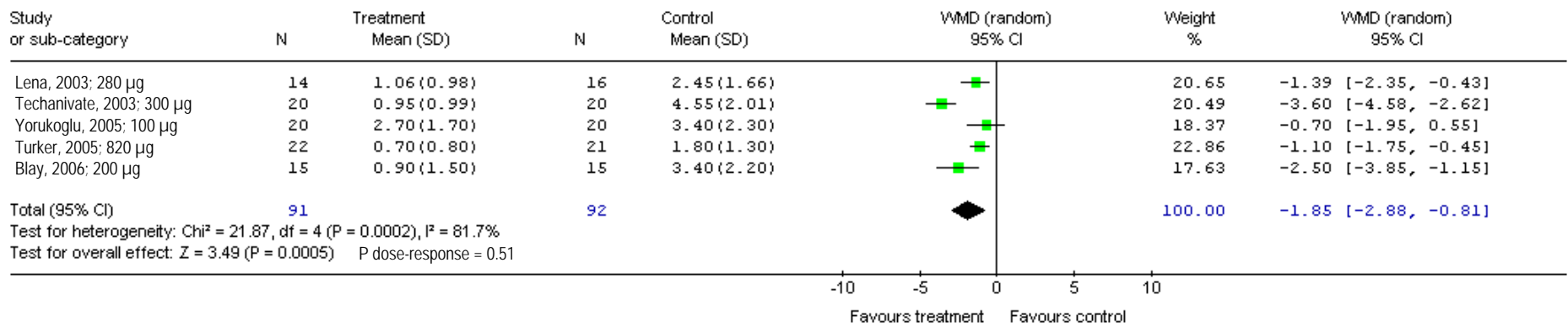


Figure 7. Pain score at rest at 4h

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference .
 CI=confidence interval

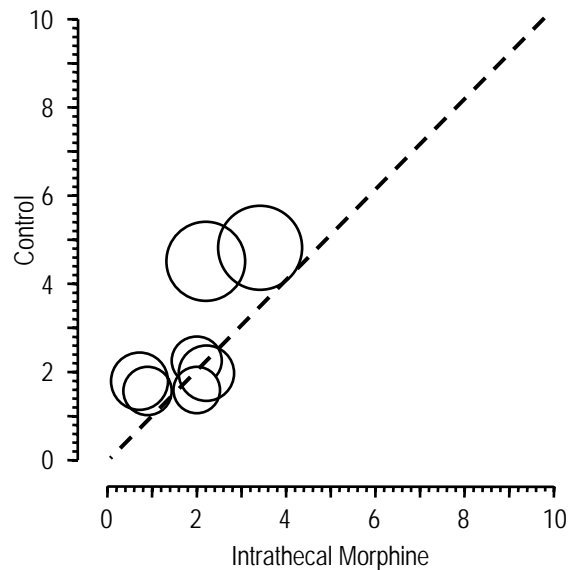
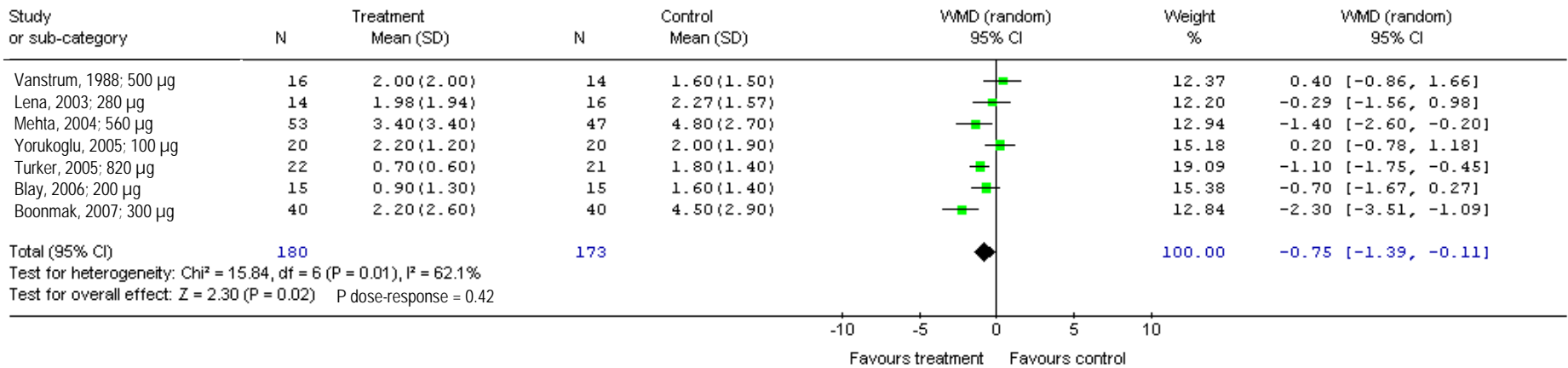


Figure 8. Pain score at rest at 12h

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference .
 CI=confidence interval

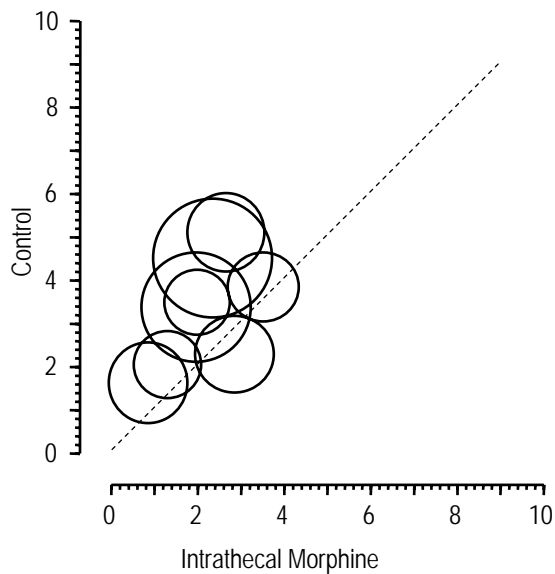
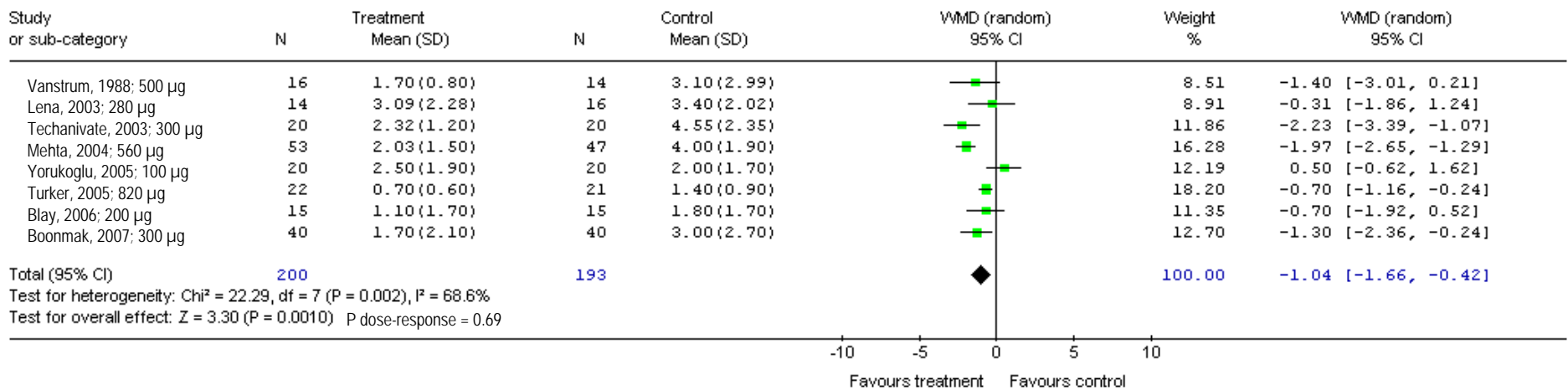


Figure 9. Pain score at rest at 24h

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference .
 CI=confidence interval

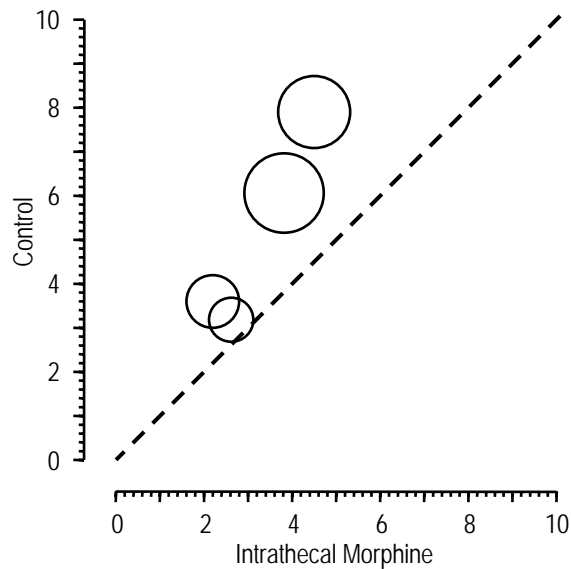
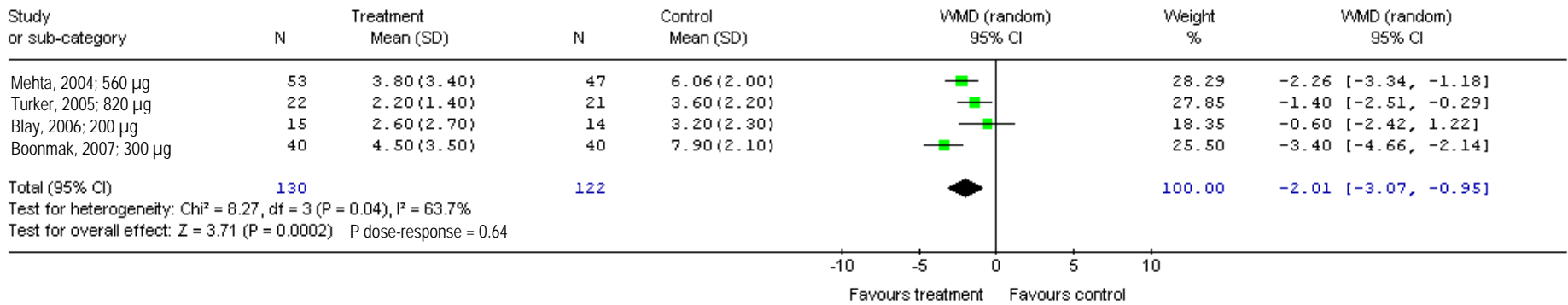


Figure 10. Pain score on coughing or with movement at 12h.

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference . CI=confidence interval

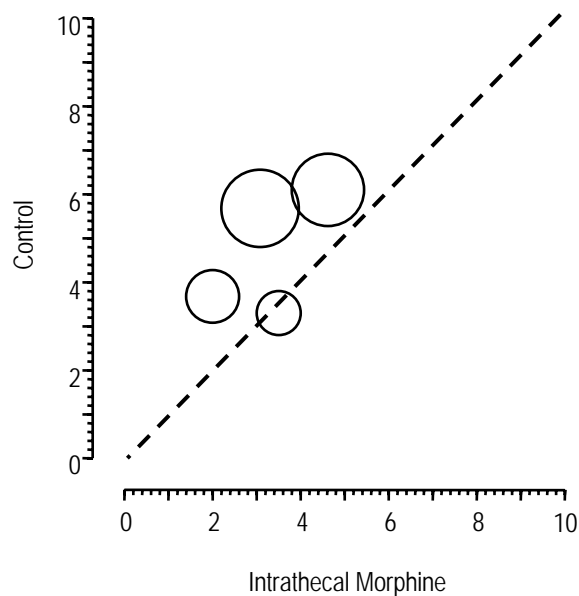
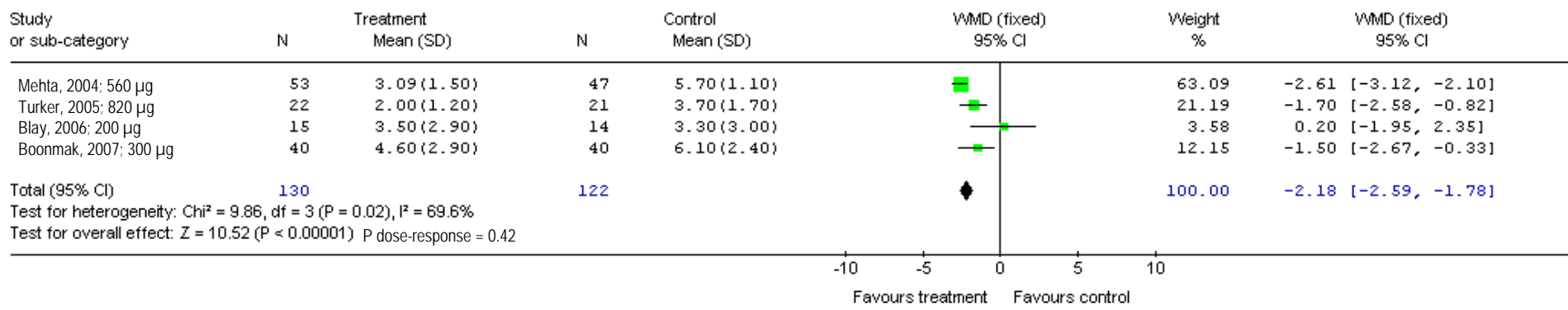


Figure 11. Pain score on coughing or with movement at 24h.

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference . CI=confidence interval

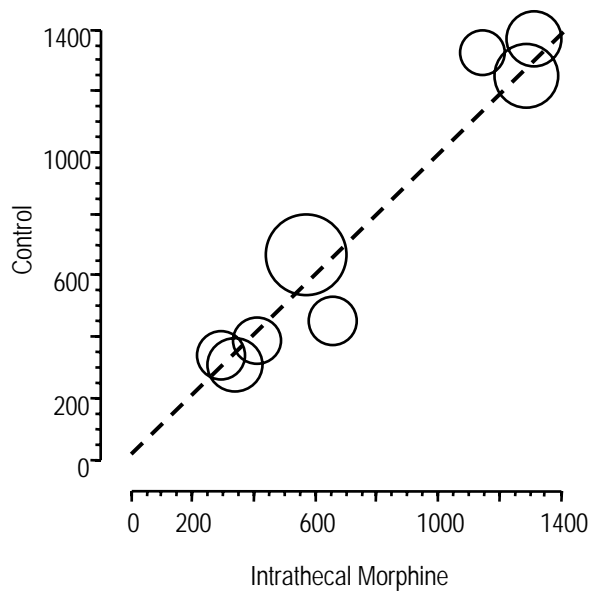
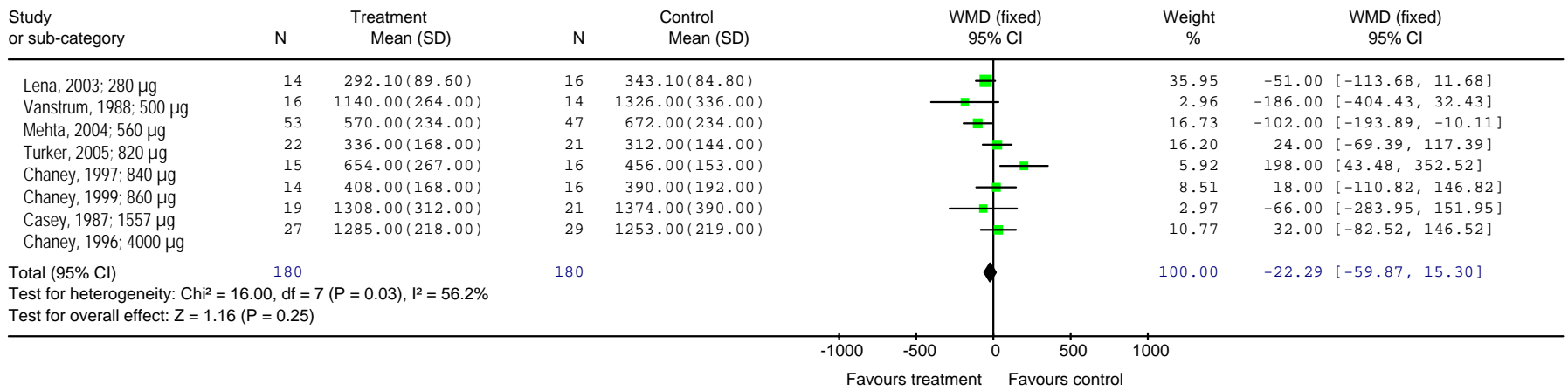


Figure 12. Extubation delay (minutes)

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference .
 CI=confidence interval

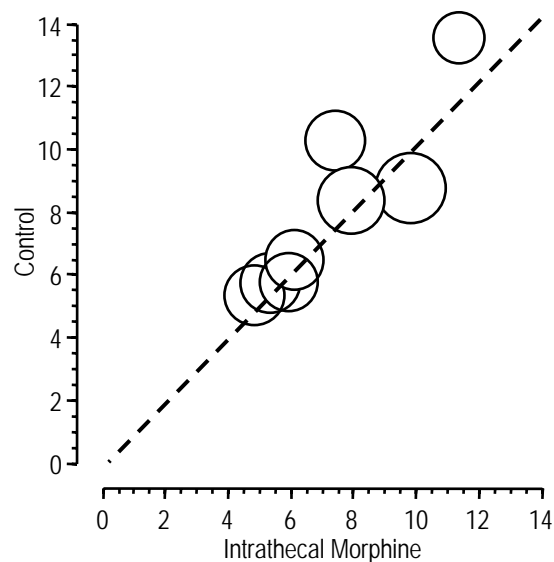
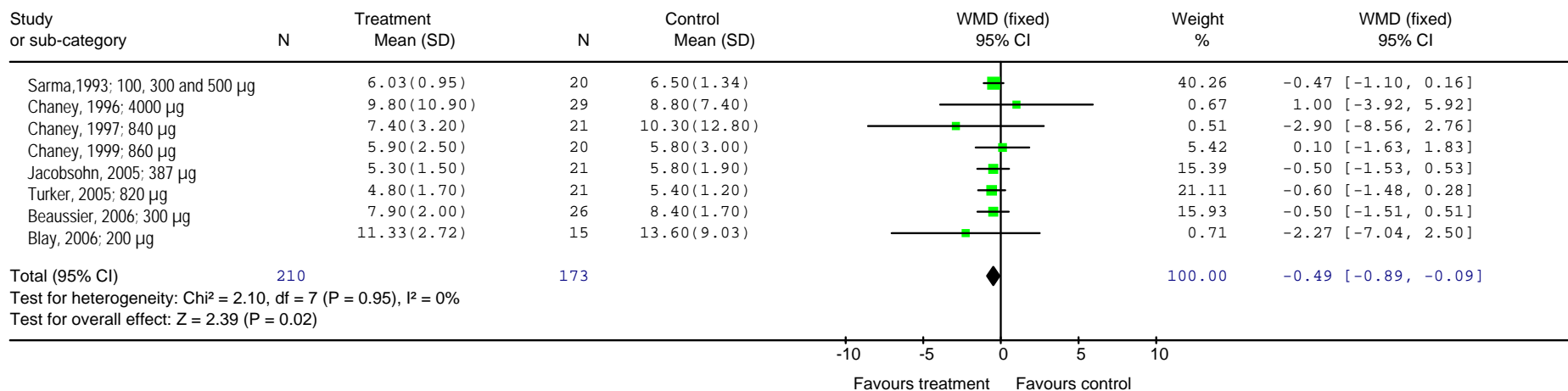


Figure 13. Duration of hospital stay (days).

N= number of patients. SD= standard deviation. WMD=Weighted mean difference . CI=confidence interval

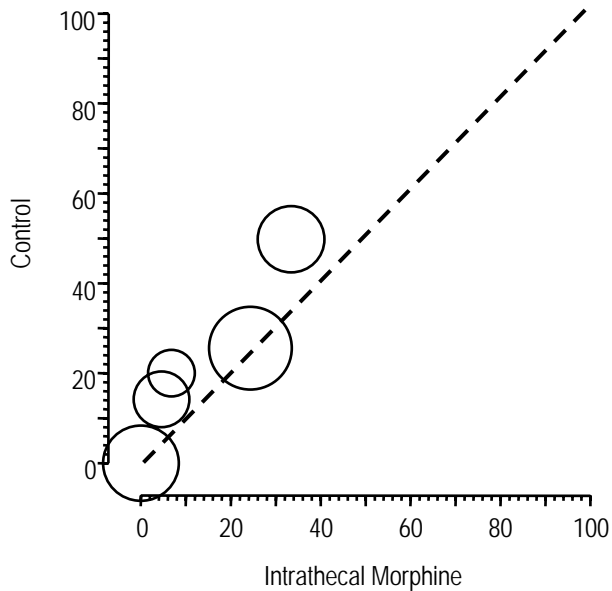
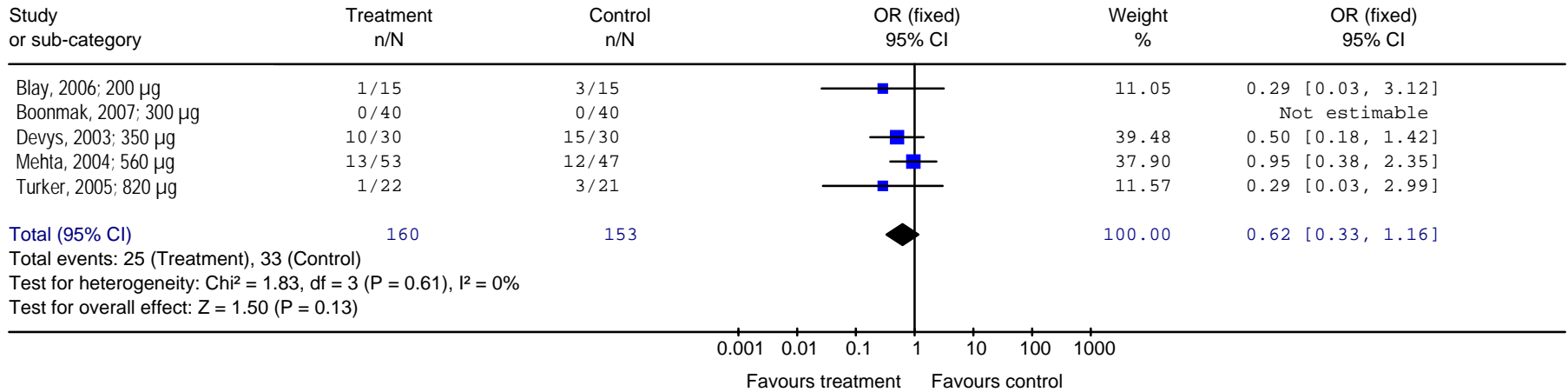


Figure 14. Pulmonary complication (%).

n=number of patients with adverse effect N= number of patients per group. CI=confidence interval. OR=odds ratio

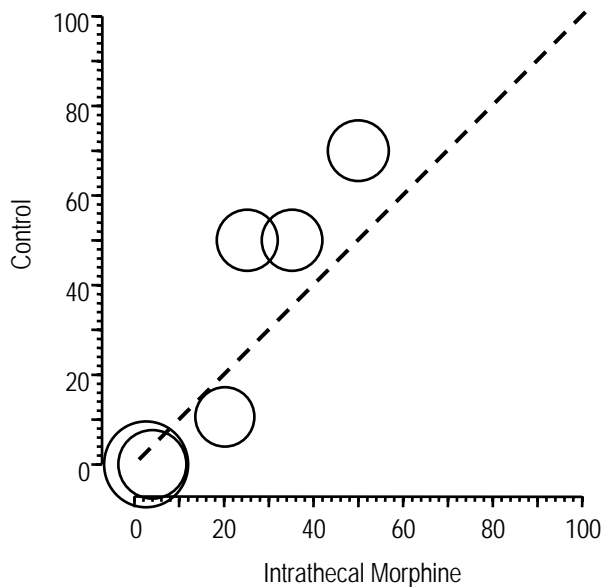
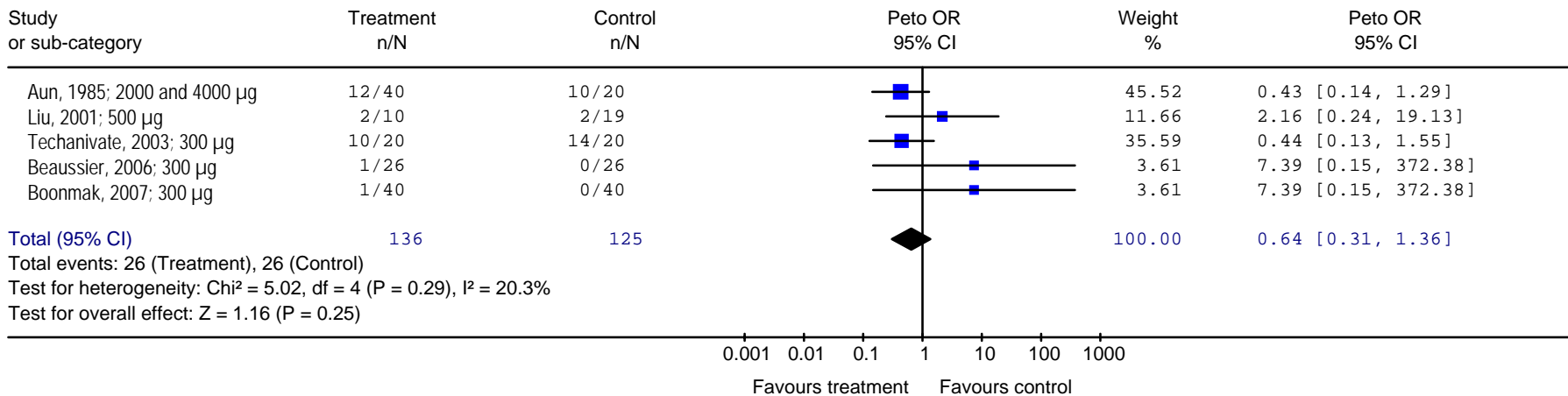


Figure 15. Sedation 24h (%).

n=number of patients with adverse effect N= number of patients per group. CI=confidence interval. OR=odds ratio

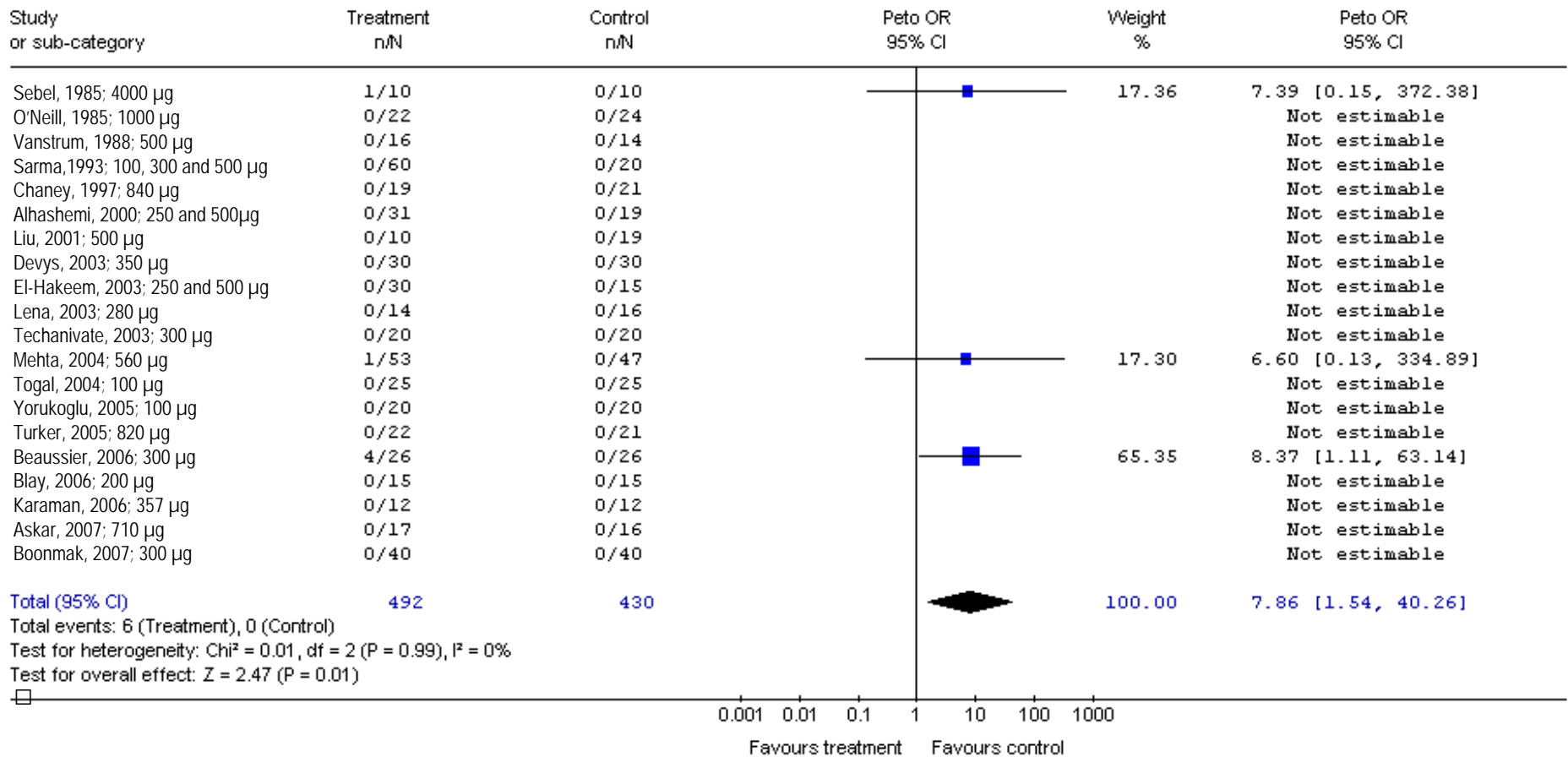


Figure 16. Respiratory depression.

n=number of patients with adverse effect N= number of patients per group. CI=confidence interval. OR=odds ratio

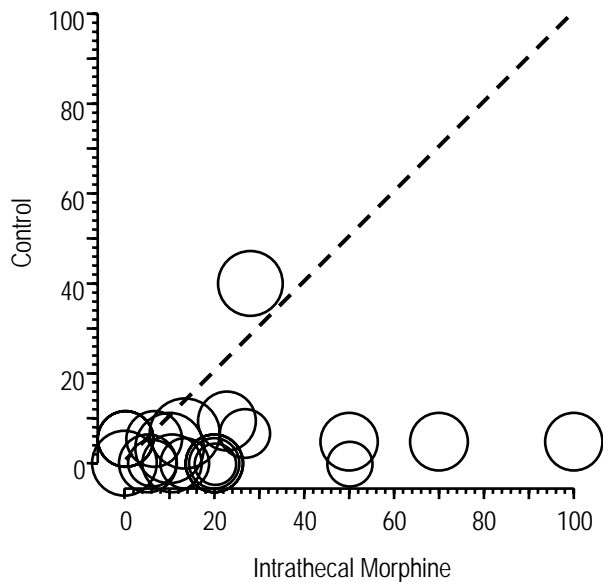
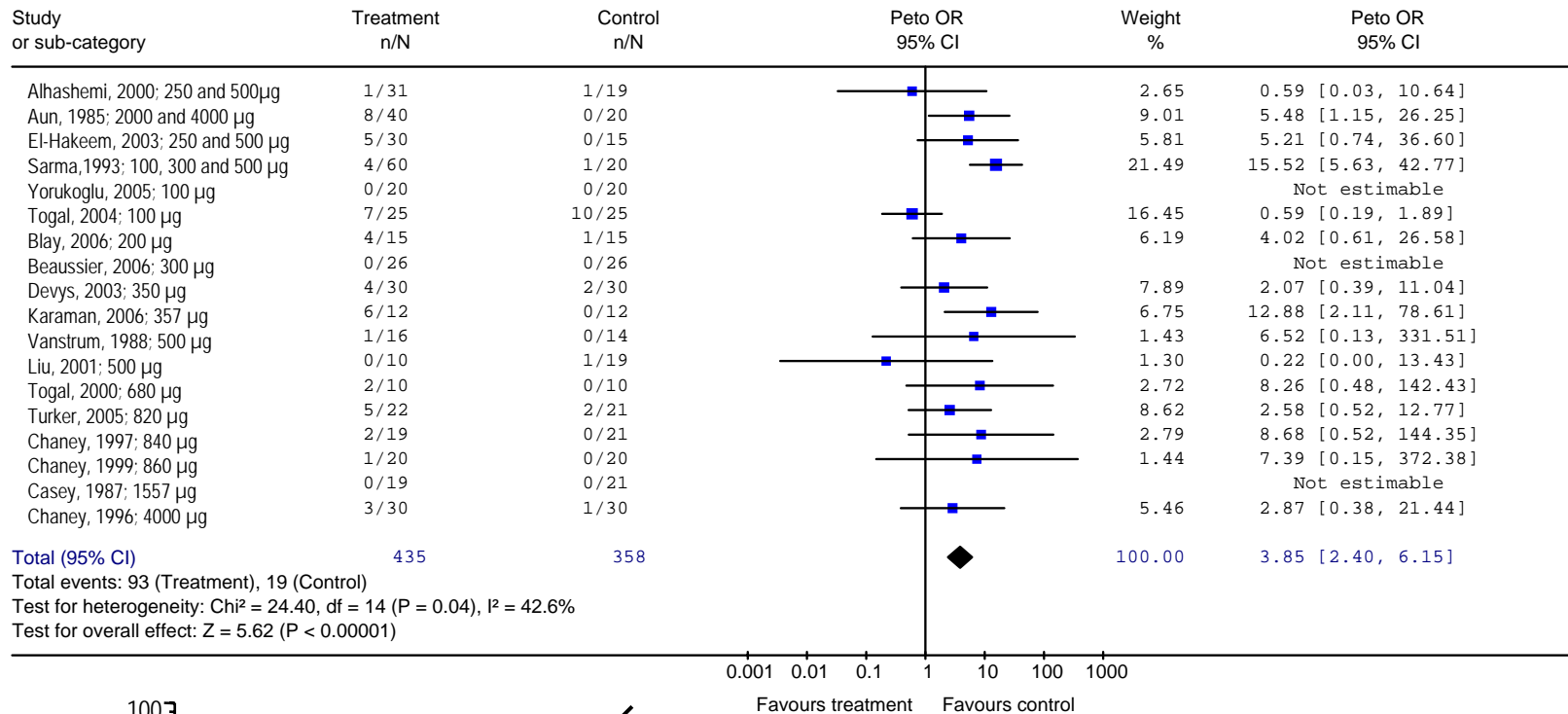


Figure 17. Pruritus any (%).

n=number of patients with adverse effect N= number of patients per group. CI=confidence interval. OR=odds ratio

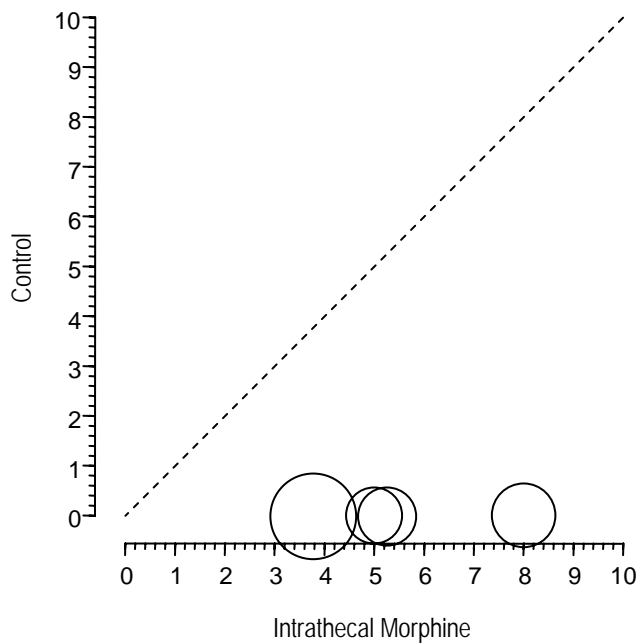
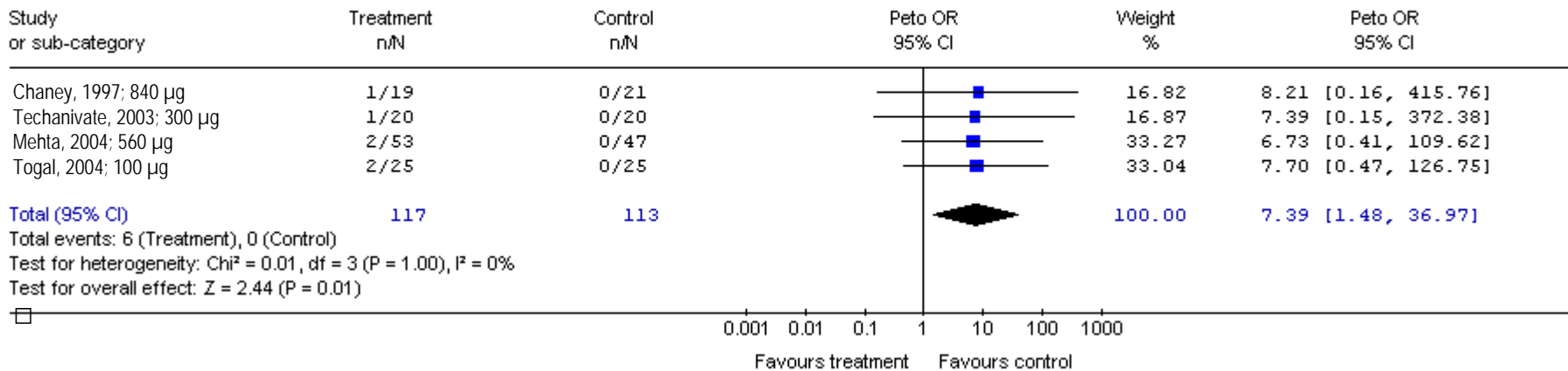


Figure 18. Pruritus needing treatment.

n=number of patients with adverse effect N= number of patients per group. CI=confidence interval. OR=odds ratio

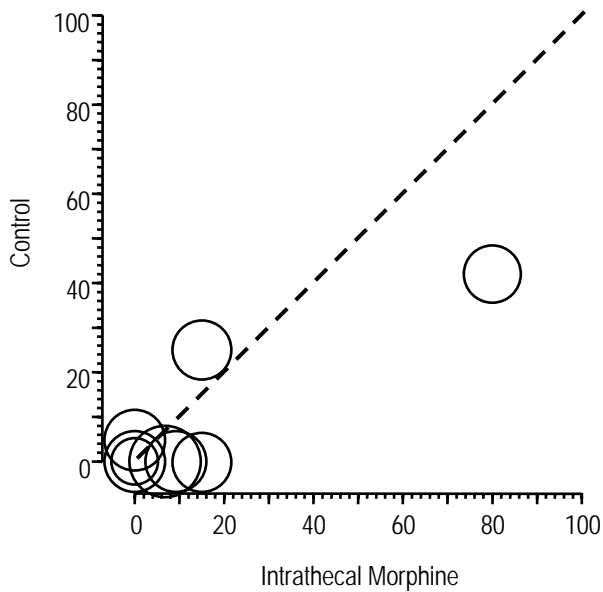
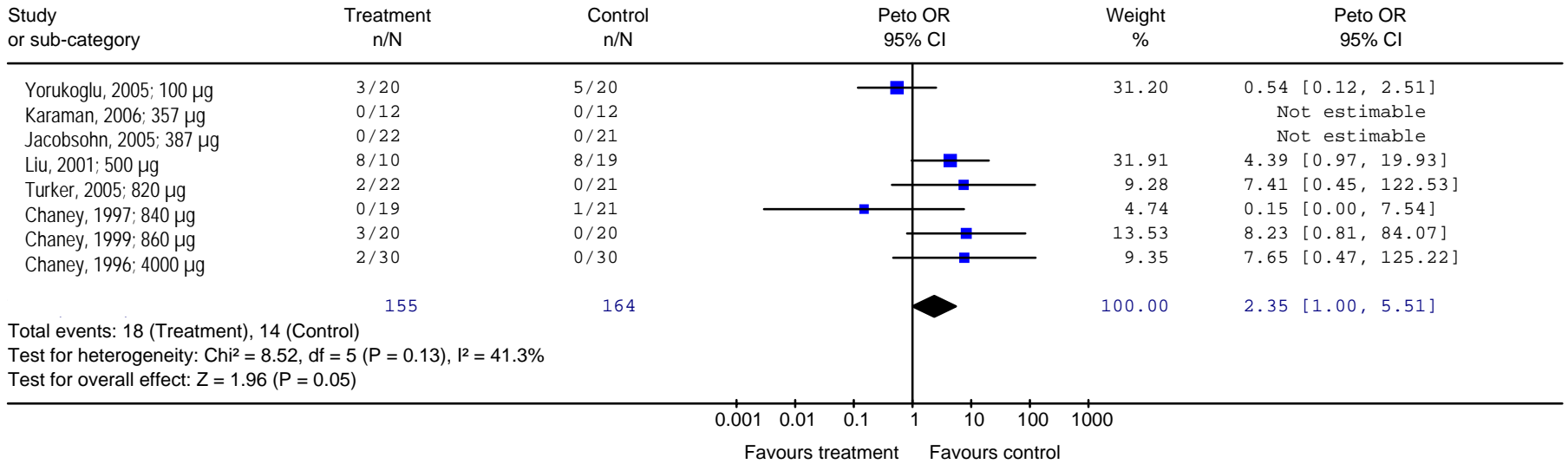


Figure 19. Urinary retention (%).

n=number of patients with adverse effect N= number of patients per group. CI=confidence interval. OR=odds ratio

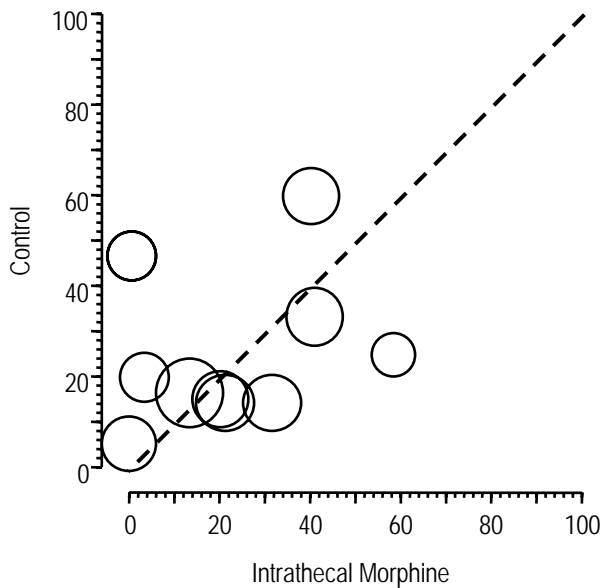
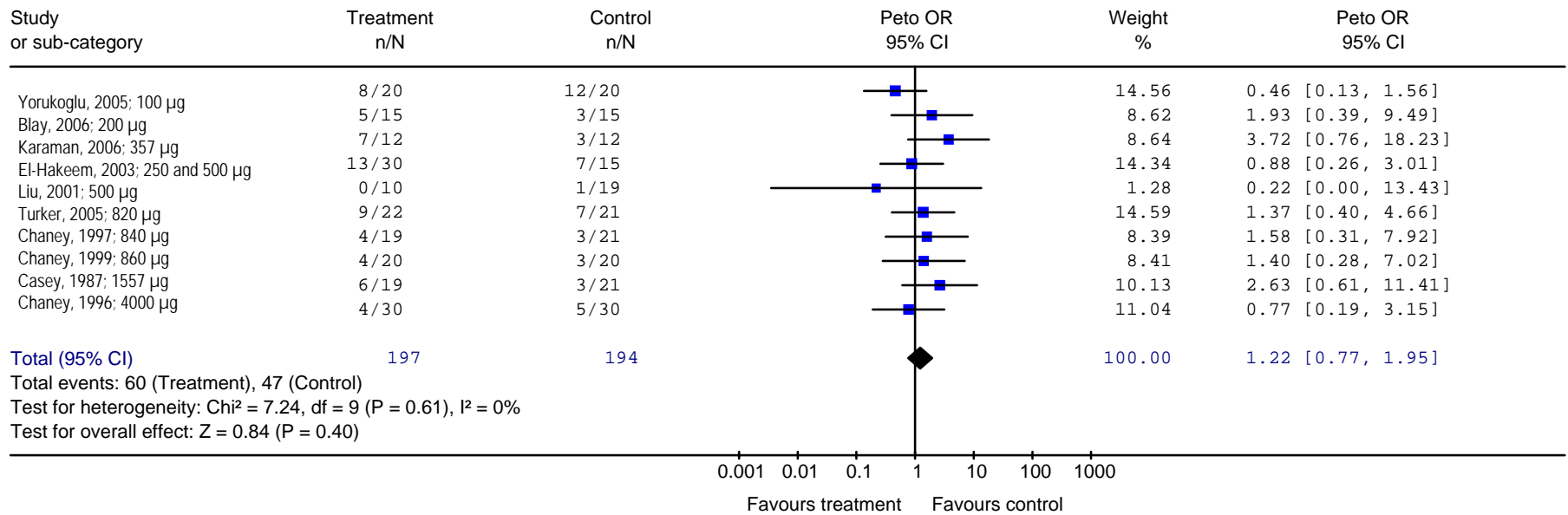


Figure 20. Nausea %.

n=number of patients with adverse effect N= number of patients per group. CI=confidence interval. OR=odds ratio

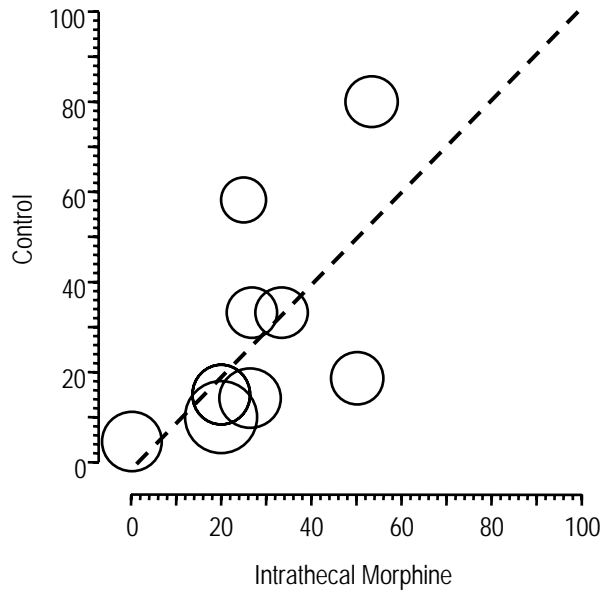
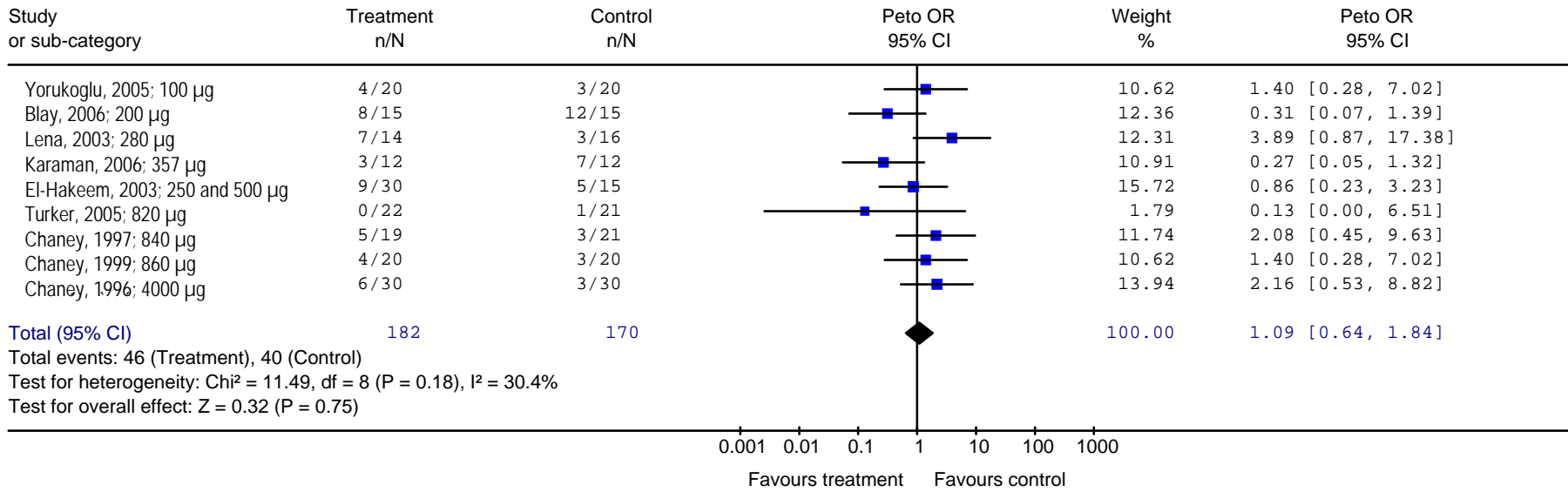


Figure 21. Vomiting (%).

n=number of patients with adverse effect N= number of patients per group. CI=confidence interval. OR=odds ratio

First author, year of publication (ref)	Comparisons Number of patients in brackets All regimens are intrathecally unless otherwise stated	No. actif	No. control	Time point of administration before or after surgery	Surgery	Intraoperative rescue analgesic	Duration of surgery, mean range contrôle-active (min)	Postoperative rescue analgesic	Randomization Concealment Blinding Drop outs
Alhashemi, 2000 (22)	1. Morphine 250 µg (16) 2. Morphine 500 µg (15) 3. Lidocaine s.c. (19)	31	19	Before	Cardiac	Fentanyl	198 to 216	Morphine i.v.	2 0 1 0
Askar, 2007 (23)	1. Morphine 10 µg/kg (17) 2. No treatment (16)	17	16	Before	Thoracic and cardiac	Remifentanyl	246 to 269	Morphine PCA	1 0 0 0
Aun, 1985 (24)	1. Morphine 2000 µg (20) 2. Morphine 4000 µg (20) 3. No treatment, sticky plaster (20)	40	20	Before	Cardiac	Fentanyl	not reported	Papaveretum	1 0 1 0
Beaussier, 2006 (25)	1. Morphine 300 µg (26) 2. NaCl s.c. (26)	26	26	Before	Abdominal	Sufentanil	240 to 252	Morphine PCA	2 1 1 2
Blay, 2006 (26)	1. Morphine 200 µg (15) 2. NaCl s.c. (15)	15	15	Before	Abdominal	Sufentanyl	not reported	Paracetamol i.v. Tramadol i.v. Morphine i.v.	1 0 1 2
Boonmak, 2007 (27)	1. Morphine 300 µg (40) 2. No treatment (40)	40	40	Before	Abdominal	Not reported	146 to 150	Morphine PCA	2 0 1 0
Casey, 1987 (28)	1. Morphine 20 µg/kg (19) 2. NaCl (21)	19	21	Before	Cardiac	Fentanyl	not reported	Morphine i.v.	1 0 2 0
Chan, 2006 (29)	1. Fentanyl 15 µg (30) 2. No treatment (29)	30	29	After	Spinal	Fentanyl and diclofenac	not reported	Morphine PCA	2 1 1 2
Chaney, 1996 (30)	1. Morphine 4000 µg (30) 2. NaCl (30)	30	30	Before	Cardiac	Fentanyl	not reported	Morphine PCA	1 0 1 0
Chaney, 1997 (31)	1. Morphine 10 µg/kg (19) 2. NaCl (21)	19	21	Before	Cardiac	Fentanyl	not reported	Morphine PCA	1 0 1 0
Chaney, 1999 (32)	1. Morphine 10 µg/kg (20) 2. NaCl (20)	20	20	Before	Cardiac	Fentanyl	not reported	Morphine PCA	1 0 1 1
Devys, 2003 (33)	1a. Morphine 300 µg for submesocolic surgery (15) 1b. Morphine 400 µg for supramesocolic surgery (15) 2. No treatment (30)	30	30	Before	Abdominal	Sufentanil	193 to 222 (median)	Morphine PCA	2 0 0 2
El-Hakeem, 2003 (21)	1. Morphine 250 µg (15) 2. Morphine 500 µg (15) 3. NaCl (15)	30	15	Before	Cardiac	Fentanyl	218 to 220	Morphine i.v.	2 0 1 0
Jacobsohn, 2005 (34)	1. Morphine 6 µg/kg of ideal body weight (22) 2. NaCl (21)	22	21	Before	Cardiac	Sufentanil	202 to 228	Morphine PCA	1 0 1 1
Karaman, 2006 (35)	1. Morphine 5 µg/kg (12) 2. No treatment (12)	12	12	Before	Hysterectomy	Remifentanyl	101 to 105	Morphine PCA	2 0 1 0
Lena, 2003 (36)	1. Morphine 4 µg/kg (14) 2. Morphine 4 µg/kg + clonidine 1 µg/kg (15) 3. No treatment (16)	14	16	Before	Cardiac	Sufentanil	212 to 292 (median)	Morphine PCA	2 0 1 0
Liu, 2001 (37)	1. Sufentanil 50 µg (10) 2. Morphine 500 µg (10) 3. Sufentanil 50 µg + morphine 500 µg (10) 4. Lidocaine s.c. (19)	30	19	Before	Thoracic	Fentanyl	132	Morphine PCA	2 0 1 2
Mason, 2001 (38)	1. Morphine 200 µg + sufentanil 20 µg (15) 2. No treatment, antiseptic + adhesive dressing (15)	15	15	Before	Thoracic	Sufentanil	89 to 96 (median)	Morphine PCA	1 0 1 0
Mehta, 2004 (39)	1. Morphine 8 µg/kg (53) 2. No treatment, NaCl s.c., adhesive band on back (47)	53	47	Before	Cardiac	Fentanyl	226 to 236	Tramadol i.v. Diclofenac i.m. Morphine i.v.	1 0 1 0
O'Neill, 1985 (40)	1. Morphine 1000 µg (24) 2. No treatment (22)	24	22	After	Spinal	Not reported	not reported	Papaveretum i.m.	1 0 1 0
Roy, 2006 (41)	1. Morphine 500 µg + fentanyl 15 µg (10) 2. No treatment, skin punctured (10)	10	10	Before	Abdominal	Sufentanil	132 to 205	Morphine PCA	1 0 1 0
Sarma, 1993 (42)	1. Morphine 100 µg (20) 2. Morphine 300 µg (20) 3. Morphine 500 µg (20) 4. No treatment (20)	60	20	After	Hysterectomy	Fentanyl	not reported	Pethidine i.m.	2 0 1 0
Sebel, 1985 (43)	1. Morphine 4000 µg (10) 2. Nothing (10)	10	10	Before	Cardiac	Fentanyl	not reported	Papaveretum (route not reported)	1 0 0 0
Techanivate, 2003 (44)	1. Morphine 300 µg (20) 2. NaCl (20)	20	20	After	Spinal	Fentanyl	214 to 240	Morphine PCA	2 0 2 0
Togal, 2000 (45)	1. Morphine 10 µg/kg (10) 2. No treatment (10)	10	10	Before	Abdominal	Fentanyl	not reported	Meperidine (i.m.)	1 0 0 0
Togal, 2004 (46)	1. Morphine 100 µg (25) 2. NaCl (25)	25	25	after	Hysterectomy	Not reported	not reported	Morphine PCA	1 0 1 0
Turker, 2005 (20)	1. Morphine 10 µg/kg (22) 2. No treatment (21)	22	21	Before	Cardiac	Remifentanyl	182 to 194	Morphine PCA	2 0 1 2
Vanstrum, 1988 (47)	1. Morphine 500 µg (16) 2. NaCl (14)	16	14	Before	Cardiac	None	not reported	Morphine i.v.	2 0 1 0
Yokota, 2004 (48)	1. Morphine 500 µg (10) 2. Morphine 500 µg + noradrenaline 5 µg (10) 3. NaCl (10)	10	10	Before	Hysterectomy	Not reported	95 to 102	Diclofenac Indomethacine (route not reported)	1 0 1 0
Yorukoglu, 2005 (49)	1. Morphine 100 µg (20) 2. Morphine 2000 µg in epidural space (20) 3. Bupivacaine in paraspinous muscle (20) 4. NaCl in paraspinous muscle (20)	20	20	After	Spinal	Not reported	91 to 101	Meperidine i.m.	2 0 1 1

Table 1: Included randomized trials. PCA=patient-controlled analgesia; i.v: intravenous; i.m: intra-muscular; s.c: sub-cutaneous