

Opiïdes intrathécaux

YVES VEILLETTE, MD, FRCPC

On a identifié la présence de récepteurs opioïdes dans le système nerveux central en 1971¹. On a ensuite constaté que ces récepteurs étaient localisés plus précisément à la corne postérieure de la moelle épinière en 1977². D'autres récepteurs furent découverts dans les tissus périphériques (intestins, cellules inflammatoires, tissu cutané). Ils font maintenant l'objet d'intenses recherches^{3,4,5}. Ces découvertes, couplées à celle des opioïdes endogènes (endorphines, dynorphines et enképhalines)⁶, ont conduit à des études animales démontrant le pouvoir analgésique des opioïdes administrés en intrathécal⁷. En 1979, Wang utilisa pour la première fois de la morphine en intrathécal pour soulager la douleur chez les patients cancéreux⁸. La morphine a alors démontré son innocuité histochemique lors d'autopsies, amenant son utilisation dans le contrôle de la douleur aiguë, chronique et cancéreuse.

Cet article traite de l'application des opioïdes en intrathécal pour la gestion de la douleur. Nous verrons brièvement la physiologie des récepteurs opioïdes, leur mécanisme d'action et certaines considérations pharmacocinétiques. Il sera question aussi des applications cliniques en douleur aiguë (périopératoire et obstétricale), chronique et cancéreuse. Enfin, les considérations techniques (monitorage, effets secondaires et complications) seront passées en revue.

PHYSIOLOGIE

Une stimulation douloureuse déclenche une transmission neuronale par le biais des fibres somato-sensorielles de type A-delta et C. Ces fibres relaient leurs informations aux neurones de deuxième ordre que l'on retrouve en grand nombre au niveau de la substantia gelatinosa de la corne postérieure de la moelle. C'est là que s'exerce la modulation provenant d'un système descendant, laquelle est médiée, entre autres, par les endorphines endogènes. Bien que divers récepteurs aient été répertoriés (μ , κ et δ)⁹ dans le système nerveux, ce sont les récepteurs κ et δ qui ont une action dominante au niveau rachidien, les récepteurs μ étant surtout responsables de l'action supraspinale. D'autres récepteurs existent (ϵ , σ), mais ils ne sont pas spécifiques aux opioïdes (Tableau 1)¹⁰.

MÉCANISME D'ACTION

Les récepteurs opioïdes siègent dans les glycoprotéines membranaires et sont couplés aux protéines G qui en modulent les conductions ioniques calciques et potassiques. Lorsque stimulés, les récepteurs μ et δ ouvrent un canal potassique qui permet une augmentation de conductance, tandis que les récepteurs κ inhibe l'entrée du calcium. Dans les deux cas, l'hyperpolarisation ainsi provoquée inhibe l'activité neuronale¹¹. La tolérance face aux opioïdes serait causée par une diminution du couplage des récepteurs μ aux récepteurs des protéines G¹².

PHARMACOCINÉTIQUE

L'efficacité des opioïdes en intrathécal dépend de leur biodisponibilité. Leur poids moléculaire, leur degré d'ionisation ainsi que leur liposolubilité influencent la pénétration dans le tissu médullaire. Le fentanyl et la mépéridine sont absorbés plus rapidement que la morphine pour ces raisons. Ils se fixent plus solidement au tissu neural. Le métabolisme des opioïdes est peu connu au niveau rachidien, mais il ne jouerait qu'un rôle secondaire dans la cessation de l'activité analgésique. C'est plutôt la clairance qui en est responsable. Celle-ci dépend de la diffusion le long du neuraxe ainsi que de l'absorption vasculaire. Par diffusion, le produit rejoint la citerne

Comité de l'éducation médicale continue

Département d'anesthésiologie
Université de Montréal

Pierre Drolet, MD
Président et Éditeur
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Jean-François Hardy, MD
Directeur du département

François Donati, MD
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Edith Villeneuve, MD
Hôpital Ste-Justine

Robert Blain, MD
Institut de Cardiologie de Montréal

Normand Gravel, MD
CHUM

Robert Thivierge, MD
Vice-doyen

Formation Continue
Université de Montréal

Université de Montréal Département d'anesthésiologie Faculté de médecine

C.P. 6128, Succursale Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3J7
Pavillon principal, bureau S-712

Tél. : (514) 343-6466

Fax : (514) 343-6961

Courriel : anesth@medclin.umontreal.ca

Université 
de Montréal

Faculté de médecine
Département d'anesthésiologie

Le contenu rédactionnel d'*Anesthésiologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Ce numéro et le questionnaire d'EMC
sont disponibles sur le site Internet
www.anesthesiologieconferences.ca

TABLEAU 1 : Récepteurs opioïdes, sous-types et effets physiologiques

Récepteur	Sous-type	Effets
Mu	Mu ₁ Mu ₂	Analgésie supraspinale Dépendance physique Euphorie Sédation Dépression respiratoire
Delta	Delta _{1,2}	Constipation Hypotension orthostatique
Kappa	Kappa _{1,2,3}	Dilatation artériolaire/veineuse Analgésie spinale Euphorie Potentialise l'analgésie des récepteurs Mu Analgésie spinale Sédation Myosis Analgésie supraspinale(K 3)

Adapté de Lipman AG, Jackson KC. Opioids. Dans : Warfield C, Bajwa Z, eds. *Principles and Practice of Pain Management*, 2nd éd. New-York : McGraw-Hill, 2001

cérébrale où il est alors absorbé par les granulations arachnoïdiennes. Ceci s'applique surtout pour la morphine. Les produits plus liposolubles sont plutôt réabsorbés sur place par la vascularisation spinale¹³.

APPLICATIONS CLINIQUES

Il existe de nombreuses applications cliniques (Tableau 2). Nous ne discuterons pas de la douleur traumatique et non chirurgicale, car il y a peu d'études cliniques sur ces sujets.

DOULEUR AIGUË

L'emploi des morphiniques dans l'espace rachidien est limité en douleur aiguë par le facteur temps. En effet, les anesthésiologistes préfèrent utiliser la voie péridurale lorsqu'un cathéter visant l'administration prolongée doit être mis en place. Introduire un cathéter dans l'espace rachidien demande en effet une plus grosse aiguille que celle employée lors de la réalisation d'une rachianesthésie simple et peut augmenter l'incidence des céphalées. Les atteintes neurologiques rapportées lors de l'utilisation intrarachidienne des microcathéters avec des anesthésiques locaux¹⁴ ont probablement contribué à décourager leur utilisation avec les opioïdes. L'administration d'opioïdes intrathécaux est donc généralement employée comme technique complémentaire pour la période opératoire, pour l'analgésie postopératoire de courte durée (en attendant le relai par la médication orale), ainsi qu'en obstétrique où les opioïdes sont administrés seuls ou en association pour le travail, l'accouchement, ainsi que lors de césariennes.

Administration périopératoire

Les opioïdes intrathécaux ont été utilisés en période périopératoire avec divers anesthésiques locaux, mais la neurotoxicité imputée à la lidocaïne a favorisé le remplacement de cette dernière par la bupivacaïne utilisée à petites doses pour des chirurgies de courte durée¹⁵. Cepen-

TABLEAU 2 : Applications thérapeutiques des opioïdes intrathécaux

Douleur aiguë
<ul style="list-style-type: none"> • Douleur périopératoire • Douleur postopératoire • Douleur périnatale • Douleur traumatique • Douleur non chirurgicale (Angor, infarctus, zona, pyélonéphrite, thrombophlébite)
Douleur chronique non cancéreuse
<ul style="list-style-type: none"> • Ischémie, douleur lombaire, neuropathie, douleur mixte.
Douleur cancéreuse

dant, ces petites doses de bupivacaïne amènent un pourcentage d'échecs de l'anesthésie qui peut être réduit par l'ajout d'opioïdes¹⁶. L'addition de 10 µg de fentanyl à 3 ml de bupivacaïne 0,17% procure une anesthésie qui permet l'arthroscopie du genou chez tous les sujets étudiés alors que 6 des 25 patients d'un groupe-contrôle où on utilise uniquement la bupivacaïne à la même dose se plaignent d'une anesthésie insuffisante. Plusieurs études rapportent des résultats similaires pour différentes chirurgies. Les doses étudiées sont cependant variables, de telle sorte qu'il n'est pas facile de suggérer une combinaison «anesthésique local-opioïde» idéale. (Tableau 3)

Une dose de 20 µg de fentanyl prolonge le bloc sensitif associé à 50 mg de lidocaïne isobare mais n'a pas d'effet sur celui induit par 100 mg de procaïne¹⁷.

Analgésie postopératoire

L'analgésie postopératoire est également améliorée par l'emploi d'opioïdes intrarachidiens. À cause de sa plus longue durée d'action, la morphine est l'agent préféré par les anesthésiologistes, mais il est suggéré que le patient soit hospitalisé à cause de la possibilité de dépression respiratoire tardive. Lors de chirurgies de la hanche chez la personne âgée, 0,2 mg de morphine ajouté à 12 mg de bupivacaïne isobare a procuré une analgésie d'une durée médiane de 24 heures par rapport au groupe témoin qui a obtenu une analgésie de 9 heures (médiane)²². On a également obtenu un contrôle prolongé (± 24 heures) de la douleur après fusion lombaire avec 20 µg/kg de morphine intrathécale²³. Les malades subissant une arthroplastie du genou bénéficient aussi, dans la période postopératoire, de l'administration d'une dose de morphine intrathécale de 300 µg²⁴. Il en est de même dans les cas de cholécystectomies laparoscopiques²⁵, de thorotomies (lorsque combinée au sufentanil)²⁶, et après le pontage coronarien²⁷.

Analgésie obstétricale

En obstétrique, les opioïdes intrarachidiens sont utilisés seuls ou avec de petites doses d'anesthésiques locaux pour le travail et l'accouchement. Ils sont associés aux anesthésiques locaux lors de césariennes. Pour le travail, plusieurs combinaisons ont été étudiées, avec des résultats satisfaisants. Le fentanyl (20-25 µg), le sufentanil (5-10 µg)

TABLEAU 3 : Exemples de combinaisons “anesthetiques locaux-opioïdes”

Auteurs	Chirurgie	Dose bupivacaïne	Dose fentanyl	échecs
Ben-David B ¹⁶	Arthroscopie 2 groupes de 25	3 ml 0,17% 3 ml 0,17%	10 µg	0/25 6/25
Kang FC ¹⁸	Césarienne 2 groupes de 15	5 mg 8 mg	25 µg	0/15 0/15
Ben-David B ¹⁹	Césarienne 2 groupes de 16	5 mg 10 mg	25 µg	0/16 0/16
Ben-David B ²⁰	Hanche 2 groupes de 10	4 mg 10 mg	20 µg	0/10 0/10
Kuusniemi KS ²¹	Urologie 4 groupes de 20 Interventions différentes	10 mg 10 mg 7,5 mg 5 mg	25 µg 25 µg	6,3% analgésie supplémentaire. Groupe non mentionné

ou la morphine (150 µg) associés à une dose de 1,25-2,5 mg de bupivacaïne représentent des combinaisons possibles. Une étude n’a pas montré de synergie lorsqu’on ajoute 1,25 mg de bupivacaïne à 25 µg de fentanyl²⁸. Une récente revue de la littérature signale que l’utilisation d’opioïdes intrarachidiens pour le travail augmente le risque de bradycardie foetale²⁹. Une métaanalyse, portant sur l’utilisation d’opioïdes par voie intrathécale lors de césarienne, conclut que le fentanyl utilisé à des doses allant de 2,5 µg à 60 µg, ne retarde la prise d’analgésiques en postopératoire que d’environ 4 heures en moyenne sans diminuer la dose totale de médicaments consommés lors des premières 6 à 24 heures. Seule la morphine (aux doses de 0,1 à 0,2 mg) retarde la prise d’analgésique de 11 à 27 heures et en diminue la prise ultérieure³⁰.

DOULEUR CHRONIQUE

Le traitement de la douleur chronique est un champ de pratique principalement occupé par les anesthésiologistes qui oeuvrent souvent au sein d’équipes pluridisciplinaires. Ces anesthésiologistes se caractérisent souvent par leur propension à inclure dans leur approche globale des techniques invasives telles que l’utilisation de pompes intrathécales. La seule indication de cette technique reste cependant l’inefficacité de la médication administrée par d’autres voies, que ce soit à cause d’un dosage excessif ou d’effets secondaires intolérables. L’administration intrathécale, par pompes, d’opioïdes est donc réservée à un petit nombre de patients. La sélection de ces derniers est primordiale. La douleur chronique est multidimensionnelle. Une évaluation psychologique est essentielle pour écarter les personnalités prémorbides. La gestion de la douleur inclut plusieurs aspects comportementaux qui sont enseignés aux patients. L’indication de l’usage d’opioïdes par voie intrathécale en douleur chronique est très récente et seule la morphine est recommandée par la FDA américaine. Certains questionnent son efficacité à long terme, à cause de la fréquence élevée des effets secondaires, ou de la tolérance qui oblige l’escalade des doses jusqu’à dépasser la capacité des pompes utilisées. Cependant, d’autres croient à son efficacité. Elle s’inscrit dans un continuum décrit à l’algorithme de la figure 1.

Essai clinique

Plusieurs façons existent, de faire un essai clinique, chez les patients souffrant de douleur chronique. L’administration neuraxiale (intrathécale ou épidurale) d’opioïdes peut être réalisée avec une injection unique ou une perfusion continue. Bien que l’administration d’une dose unique soit la méthode d’évaluation la plus utilisée, elle ne peut être recommandée à cause de son effet placebo potentiel; de plus, le patient n’a pas l’opportunité de se livrer à différentes activités, telles que monter des escaliers, marcher, dormir, etc. Enfin, il est difficile d’anticiper la dose convenable. L’essai peut être fait avec des patients ambulatoires ou hospitalisés. Le contexte ambulatoire coûte moins cher, mais il y a moins de surveillance. La durée peut être variable, d’un à plusieurs jours. La peur d’une infection milite pour un essai de 2 à 4 jours. Certains auteurs préconisent un essai croisé, avec placebo et opioïdes.

Une façon pratique de convertir une dose orale en dose intraspinal est la suivante : 300 mg de morphine per os = 100 mg de morphine intraveineuse = 10 mg de morphine périurale = 1 mg de morphine intrathécale.

Différents types d’équipements permettant l’administration intrathécale existent. Pour ceux qui s’intéressent à l’aspect technique, puis-je vous suggérer le livre de Waldman.³¹

Figure 1 : Contrôle de la douleur chronique

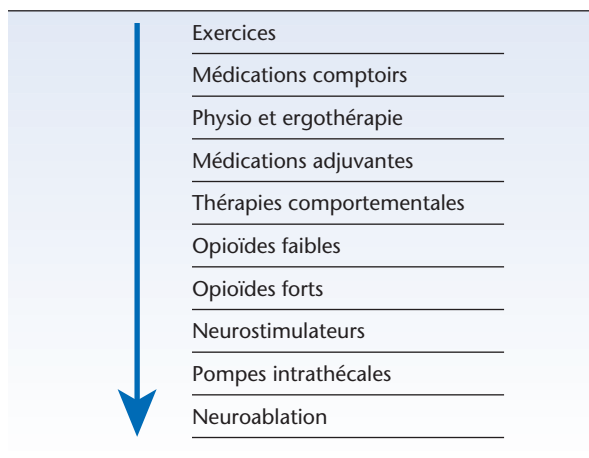


Tableau 4 : Puissance relative et doses intrathécales de départ des opioïdes courants

Opioïdes	Puissance parentérale (Morphine = 1)	Puissance neuraxiale relative (Morphine = 1)	Dose intrathécale de départ suggérée
Morphine	1	1	1 mg
Hydromorphone	6	2-3	0,5 mg
Méthadone	1	0,5	2,5 mg
Fentanyl	100	10-15	50 µg
Sufentanil	1000	82-100	10 µg

Médication

La médication usuelle se compose de morphine. Elle peut être diluée à une dose maximale de 50 mg par cc. En douleur chronique, on préfère s'en tenir à des doses de 20 mg par jour, quoique certains auteurs sont allés jusqu'à 60 mg par jour. Cependant, l'accumulation de métabolites actifs peut provoquer une hyperalgésie paradoxale, de l'allodynie et de la myoclonie³³. C'est pourquoi il y a lieu d'ajouter une comédication à la morphine lorsque la tolérance s'installe. La bupivacaïne et la clonidine sont les médicaments le plus souvent ajoutés, seul ou ensemble. Une dose de 8 mg de bupivacaïne par jour n'entraîne pas de bloc moteur. Certains sont allés jusqu'à 24 mg par jour. Pour la clonidine, les doses varient de 50 à 900 µg par jour. Plus la dose de clonidine est élevée, plus il y a danger de voir apparaître de l'hypotension et de la sédation. En général, on préfère s'en tenir à environ 300 µg par jour. La morphine peut être remplacée par de l'hydromorphone, qui est en moyenne cinq fois plus puissante. Sa dilution peut atteindre 300 mg par cc.

Dans une étude américaine, 95,5% de la médication utilisée était de la morphine. Cependant, les opioïdes lipophiles (fentanyl, sufentanil, alfentanil et buprenorphine) étaient aussi utilisés, seuls ou en association, dans près de 8% des cas. Comparé à la morphine, le rapport de puissance que l'on connaît pour leur utilisation intraveineuse ne tient plus en intrathécal (Tableau 4). La bupivacaïne était utilisée comme médication adjuvante à la morphine dans 19,8% des cas. Les patients de cette étude présentaient une augmentation linéaire de leur dose pour atteindre une stabilité au bout d'un an. Ils consommaient en moyenne 9,2 mg de bupivacaïne par 24 heures. Les rapports médicaux soulignaient un excellent soulagement dans 52,4% des cas, et bon dans 42,9% des cas³⁴. Cette étude était cependant rétrospective.

Les contre-indications à l'utilisation d'opioïdes intrathécaux sont peu nombreuses. Citons l'infection systémique ou localisée à l'endroit du site de l'installation du matériel, ou une lésion occupant l'espace intrarachidien, empêchant ainsi la circulation du liquide céphalo-rachidien. S'il y a un doute sur ce dernier point, une évaluation radiologique par tomographie ou résonance magnétique est impérative.

DOULEUR CANCÉREUSE

La douleur cancéreuse est traitée avec succès par voie entérale dans 90 à 95 % des cas. Des équipes de soins palliatifs se sont développées au cours des dernières années et le contrôle de la douleur est un aspect important de leur pratique. Certains cas nécessiteront une approche invasive, et c'est bien souvent à leur demande que nous procédons à l'installation de cathéters périduraux ou intrarachidiens. Le coût élevé des pompes programmables, la brièveté de la survie et le désarroi de ces patients nous poussent à utiliser des cathéters tunnellisés avec pompes externes. Le taux d'infection est de façon surprenante assez bas chez ces patients souvent anergiques, soit environ 5%. L'escalade de morphiniques est plus rapide que chez les patients de douleur chronique et les doses d'opioïdes utilisées plus importantes.³⁵ La démarche à suivre pour le dosage est la même que pour les douleurs non cancéreuses.

EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

Quelques-uns des effets secondaires et complications des opioïdes utilisés en intrarachidien tels que les nausées et vomissements, l'hypotension, la somnolence, la rigidité musculaire et la dépression respiratoire précoce sont proportionnels à la dose et peuvent être dus à leur absorption vasculaire. Il y a également des effets secondaires caractéristiques de l'utilisation des opioïdes en intrarachidien qui sont : le prurit, la rétention urinaire et la dépression respiratoire tardive. Ces effets tendent à s'estomper lors de l'utilisation des opioïdes en douleur chronique ou cancéreuse. Par contre, chez ces derniers patients, on remarque certains effets secondaires particuliers tels que l'œdème aux membres inférieurs ainsi que certaines dysfonctions endocriniennes et sexuelles. Une particularité mentionnée dans la littérature est la réactivation de l'herpès simplex labialis.

Monitoring

Le monitoring est surtout nécessaire en douleur aiguë, qu'il s'agisse de techniques postopératoires ou obstétricales. Nous suggérons le monitoring des signes vitaux, de la fréquence respiratoire et du degré de sédation ainsi que l'utilisation d'une échelle

visuelle analogue pour évaluer le soulagement. En obstétrique, le monitoring du cœur fœtal s'ajoute.

Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements surviennent avec une fréquence d'environ 30%. Ils sont probablement causés par la migration céphalique des opioïdes sur des récepteurs situés dans l'area postrema³⁶. Ils peuvent être réduits avec du métoclopramide intraveineux à raison de 10 à 20 mg, du chlorhydrate d'ondansétron 4 à 8 mg, du dropéridol 0,75 à 1,5 mg, ou du diménhydrinate 50 à 100 mg.

Dépression respiratoire

L'incidence réelle de la dépression respiratoire est inconnue. La dépression respiratoire tardive demande une surveillance de 4 à 6 heures pour les opioïdes lipophiles, et de 24 heures pour la morphine. On la traite avec de la naloxone à raison de 0,1 mg IV aux 1 à 2 minutes selon la réponse. Une perfusion d'un mélange de 0,4 mg de naloxone dans 100 cc de salin à raison de 10 cc/heure est une bonne solution pour les dépressions respiratoires prolongées. Des épisodes de dépression respiratoire ont été rapportés également chez le nouveau-né après l'utilisation de morphine, de fentanyl et de sufentanil en épidural³⁶.

Prurit

Le prurit est l'effet secondaire le plus fréquent. Il est probablement causé par la migration céphalique des opioïdes au noyau trijumeau localisé superficiellement dans la médulla, là où l'on trouve des récepteurs opioïdes.³⁶ Il peut être traité par du chlorhydrate de diphénhydramine 25 à 50 mg IV, ou des microdoses de 40 µg de naloxone.

Rétention urinaire

L'incidence précise de la rétention urinaire est inconnue puisque plusieurs patients ont souvent une sonde urinaire. La fréquence est plus élevée lorsque les opioïdes sont administrés par voie péridurale ou intrathécale que par voie intramusculaire ou intraveineuse. L'explication proposée est une interaction des opioïdes sur des récepteurs situés au niveau de la moelle épinière sacrée. Cette interaction inhibe le flux du système parasymphatique sacré, causant la relaxation musculaire vésicale et provoquant la rétention urinaire. Une expérimentation humaine a démontré une augmentation marquée de la relaxation du muscle vésical 15 minutes après l'injection péridurale de 2, 4 et 10 mg de morphine pour une durée de 16 heures, comparé à l'injection intramusculaire ou intraveineuse de 10 mg de morphine.^{36,37} Il est possible de renverser cet effet par de fortes doses de naloxone, soit un bolus de 0,4 mg suivi d'une

perfusion de 10 µg/kg/heure, ce qui avait pour effet de neutraliser l'analgésie de façon significative.^{36,38}

Rigidité musculaire

La rigidité musculaire peut survenir après l'administration d'opioïdes par voie péridurale ou rachidienne.³⁶ Elle est cependant moins fréquente qu'après l'administration intraveineuse. Pour l'explication de ce phénomène, je vous suggère l'article paru dans les conférences scientifiques d'août/septembre 2002³⁹.

Motricité gastro-intestinale

Les opioïdes rachidiens peuvent provoquer un ralentissement du transit digestif. Deux explications sont proposées: l'une systémique faisant appel aux récepteurs opioïdes du tractus digestif, principalement l'antrum gastrique et le duodénum. Étant donné les faibles doses utilisées en intrarachidien, ce mécanisme a probablement peu d'influence. L'autre mécanisme impliquerait à la fois des sites médullaires et cérébraux périventriculaires³⁶.

Herpès simplex labialis

On craint une réactivation du virus herpes simplex labialis survenant 2 à 5 jours après l'injection intrathécale d'opioïdes. Le tout serait dû à l'activation du virus situé au noyau trijumeau où l'on trouve également des récepteurs opioïdes. Cette hypothèse a été remise en question par une étude qui rapporte jusqu'à 84% de réactivation du virus chez des parturientes n'ayant pas eu d'injection neuraxiale³⁶.

Œdème aux membres inférieurs

L'œdème est rencontré dans les traitements au long terme pour douleur chronique ou cancéreuse. Son incidence est inconnue et probablement sous-estimée. Les bas supports et les diurétiques peuvent aider partiellement à réduire ce problème. L'utilisation de l'aldactone dans une étude a donné un bon résultat³⁵.

Dysfonctions sexuelles et endocriniennes

Bien que l'incidence des dysfonctions sexuelles et endocriniennes soit élevée avec l'utilisation chronique d'opioïdes intrathécaux, ce n'est que récemment que l'on a étudié cette question. Des études montrent une diminution de la testostérone sérique, une incidence élevée de l'hypogonadisme hypogonadotrophique chez les sujets étudiés, de l'hypocorticisme central chez 13% des sujets et une déficience en hormones de croissance de l'ordre de 17%³⁵.

Yves Veillette, MD, FRCPC, est Directeur de la clinique dédiée au traitement de la douleur, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

Références

- Pert CB, Synder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011.
- Atweh SF, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla. *Brain Res* 1977;124:53-67.
- Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001;345(13):935-40.
- Le Bars D, Adam F. Nociceptors and mediators in acute inflammatory pain. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(4):315-35.
- Stander S, Gunzer M, Metz D, Luger T, Steinhoff M. Localization of micro-opioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin. *Regul Pept* 2002;110(1):75-83.
- Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577-80.
- Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192:1357-58.
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149.
- Rance MJ. Multiple opiates receptors – their occurrence and significance. In: Bullingham RES, ed. *Clinics in Anaesthesiology*. Vol.1. Philadelphia: W.B. Saunders;1983:183-199.
- Franz D. Pharmacology of analgesic receptors. *J Pharm Care Pain Symptom Contr* 1994;2:37-38.
- Sabbe M, Yaksh T. Pharmacology of spinal opioids. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:191-203.
- Maher CE, Eisenach JC, Pan HL, Xiao R, Childers SR. Chronic intrathecal morphine administration produces homologous mu receptor/G-protein desensitization specifically in spinal cord. *Brain Res* 2001; 895(1-2):1-8.
- Bonica JF. *The Management of Pain*, 2nd edition. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1990:1968-69.
- Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, et al. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;72(3):275-81.
- Tarkkila P, Huhtala J, Tuominen M. Transient radicular irritation after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lignocaine. *Br J Anaesth* 1995; 74(3):328-9.
- Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z. Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anesth Analg* 1997;85(3):560-5.
- Boucher C, Girard M, Drolet P, Grenier Y, Bergeron L, Le Truong HH. Intrathecal fentanyl does not modify the duration of spinal procaine block. *Can J Anaesth* 2001;48(5):466-9.
- Kang FC, Tsai YC, Chang PJ, Chen TY. Subarachnoid fentanyl with diluted small-dose bupivacaine for cesarean section delivery. *Acta Anaesthesiol Sin* 1998;36(4):207-14.
- Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25(3):235-9.
- Ben-David B, Frankel R, Arzumonov T, Marchevsky Y, Volpin G. Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged. *Anesthesiology* 2000; 92(1):6-10.
- Kuusniemi KS, Pihlajamäki KK, Pitkanen MT, Helenius HY, Kirvela OA. The use of bupivacaine and fentanyl for spinal anesthesia for urologic surgery. *Anesth Analg* 2000; 91(6):1452-6.
- Kwan As, Lee BB, Brake T. Intrathecal morphine for post-operative analgesia in patients with fractured hips. *Hong Kong Med J* 1997;3(3):250-255.
- Urban MK, Jules-Elysee K, Urquhart B, Cammissa FP, Boachie-Adjei O. Reduction in postoperative pain after spinal fusion with instrumentation using intrathecal morphine. *Spine* 2002;27(5):535-7.
- Than PH, Chia YY, Lo Y, Liu K, Yang LC, Lee TH. Intrathecal bupivacaine with morphine or neostigmine for postoperative analgesia after total knee replacement surgery. *Can J Anaesth* 2001;48(6):551-6.
- Motamed C, Bouaziz H, Franco D, Benhamou D. Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine and bupivacaine in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia* 2000;55(2):118-24.
- Mason N, Gondret R, Junca A, Bonnet F. Intrathecal sufentanyl and morphine for post-thoracotomy pain relief. *Br J Anaesth* 2001; 86(2):236-40.
- Jara FM, Klush J, Kilaru V. Intrathecal morphine for off-pump coronary artery bypass patients. *Heart Surg Forum* 2001;4(1):57-60.
- Lim EH, Sia AT, Wong K, Tan HM. Addition of bupivacaine 1.25 mg to fentanyl confers no advantage over fentanyl alone for intrathecal analgesia in early labour. *Can J Anaesth* 2002;49(1):57-61.
- Mardirosoff C, Dumont L, Boulvain M, Tramer MR. Fetal bradycardia due to intrathecal opioids for labour analgesia: a systematic review. *BJOG* 2002;109(3): 274-81.
- Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moinicke S. Intra-operative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1999;91(6):1919-27.
- Krames ES. When all else fails: A role for Implantable Pain Management Devices. In: Waldman SD, Winnie AP, eds. *Interventional Pain Management*. Philadelphia, PA:WB Saunders;2001:58:597.
- Doleys DM. Psychological assessment for implantables therapies. *Pain Digest* 2000;10:16-23.
- Sjøgren P, Thunedbørg LP, Christrup L, Hansen SH, Franks J. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term utilisation? Six case histories. *Acta Anaesth Scand* 1998;42:1070-5.
- Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: A retrospective multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:71-80.
- Mironer YE. Neuroaxial opioid therapy. In: Tollison CD, Satterthwaite J, Tollison J, eds. *Practical Pain Management*. Philadelphia, PA: Lippincott; 2002:144.
- Rawal N. Spinal opioids for acute pain management. In: Raj PP, ed. *Practical management of Pain*. St. Louis, MO: Mosby; 2000:689-709.
- Rawal N, Möllefors K, Axelsson K, Lingardh G, Widman B. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and a naloxone reversal. *Anesth Analg* 1983;62:641-7.
- Rawal N, Schott U, Dahlstrom B, et al. Influence of I.V. naloxone infusion on analgesia and untoward effects of epidural morphine. *Anesthesiology* 1986;64:194-201.
- Fortier LP. Opiacés et rigidité. *Anesthésiologie: Conférences scientifiques* 2002;1(3):1-6.

Réunions scientifiques

3 et 4 mai 2003

New-York, New York

Updates on the clinical pharmacology of opioids with special attention to long-acting drugs

(Les organisateurs proviennent du centre de cancer Sloan-Kettering)

Renseignements : Tel: 212-639-2662

Courriel : zp@mskcc.org.

22 au 24 mai 2003

Toronto, Ontario

La douleur : épidémie silencieuse

(Organisé par la Société Canadienne de la Douleur)

Renseignements : Fax : 613-234-9894

Courriel : sfranklin@can-nurses.ca

Site internet :

www.canadianpainsociety.ca.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Organon Canada Limitée