



UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE:2020

N° :219

**THESE POUR PRESENTER LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'État**

Mention D.E.S. d'Anesthésie-Réanimation

PAR

LESTHIEVENT Thomas

Né le 6 Juillet 1990 à Toulouse

**CICATHOR : Une étude randomisée, contrôlée, à double insu
de l'efficacité du cathéter cicatriciel à la Naropéine contre
placebo en période postopératoire de thoracotomie**

Président de thèse : Professeur Paul MichelMERTES

Directeur de thèse : Docteur Bob HEGER

Assesseurs : Professeur Anne OLLAND

Professeur Olivier COLLANGE

Professeur Eric SALVAT

Docteur Olivier HELMS





1 **FACULTÉ DE MÉDECINE** (U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition JANVIER 2019
Année universitaire 2018-2019

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirsch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirsch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Oncolo-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	<u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	<u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	<u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; <u>Radiothérapie</u> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	<u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	<u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	<u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
 (3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0096	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02	Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073	• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	-------	------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

Remerciements

Au professeur MERTES,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Votre avis critique et constructif apportera sans nul doute à ce travail un intérêt majeur.

Toujours disponible et à l'écoute, vous avez immédiatement porté de l'intérêt pour ce travail, je vous en remercie.

Expert dans de nombreux domaines vous avez toujours été extrêmement pédagogue pour me permettre de progresser et de devenir un meilleur médecin. Vous êtes un modèle pour moi et je suis fier de pouvoir travailler dans votre service.

Au professeur OLLAND,

Merci d'avoir répondu présent pour juger ce travail de thèse.

Travailler à vos coté a été un plaisir au bloc opératoire, par votre calme et votre pédagogie j'ai beaucoup appris en chirurgie thoracique à vos côtés.

Votre expertise et votre éclairage sur le plan chirurgical sera des plus intéressants.

Au professeur COLLANGE,

Travailler à vos coté en réanimation polyvalente a été un privilège et un plaisir. Vous m'avez beaucoup appris sur de nombreux domaines en réanimation et transmis le gout pour cette spécialité passionnante indivisible de l'anesthésie.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Il me reste beaucoup à apprendre à vos coté dans votre service que je me réjouis de rejoindre.

Au professeur SALVAT,

Je n'ai pas eu l'occasion de pouvoir travailler avec vous, mais votre avis d'expert de la douleur m'intéresse au plus haut point pour juger ce travail.

Merci d'avoir accepté spontanément de juger ce travail.

Au docteur HELMS,

Investigateur principal de cette étude, ton avis expert sur la chirurgie thoracique et la gestion de l'anesthésie m'intéresse bien entendu au plus haut point.

Merci pour ta patience et ta pédagogie qui m'a permis de m'intéresser à cette belle spécialité qu'est l'anesthésie en chirurgie thoracique. J'ai beaucoup appris à tes côtés et je me réjouis de bientôt retravailler avec toi.

Au docteur HEGER,

Bob je t'ai connu comme interne séniorisé en réanimation chirurgical, j'étais alors un pauvre interne toulousain jeté dans le milieu de la neuro-réanimation strasbourgeoise. Tu m'avais beaucoup appris sur bien des domaines et je t'en remercie.

Merci de m'avoir encadré dans ce travail de thèse, loin d'être un long fleuve tranquille, tu as su canaliser mes efforts pour arriver au bout de ce travail.

Merci, de m'avoir fait découvrir la recherche clinique dans toutes ces facettes.

J'ai hate qu'on travaille à nouveau ensemble.

Au docteur KEMMEL,

Merci d'avoir réussi à sortir les résultats pharmacologiques tant attendus malgré les difficultés de personnel et de matériel.

Au service d'anesthésie de l'hôpital de Mulhouse,

Odile, Florence, Anne Daniel, Marion, Nicolas, Mathilde, Erich, ainsi que toute l'équipe d'IADE avec ceux que j'oublie certainement. Vous m'avez guidé dans mes premiers pas d'interne en anesthésie. Vous avez réussi à me donner le goût de cette magnifique spécialité. Merci.

Aux services d'anesthésie de l'hôpital de Haute-pierre,

Merci aux différents anesthésistes et IADE de tous les services d'anesthésie que ce soit la Neurochirurgie, l'ORL, la Gynécologie Obstétrique ou l'Orthopédie, vous avez su chacun m'apprendre un peu plus les spécificités des différentes spécialités. Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant ces années passées à vos côtés.

Au service de réanimation médicale du Nouvel Hôpital Civil,

A vos côtés j'ai appris la rigueur et de solides bases pour avancer en réanimation.

Au service de réanimation polyvalente du Nouvel Hôpital Civil,

Olivier, Lina, Nassim, Clément, Marc et Thibaut, vous m'avez accompagné et tellement appris pour devenir autonome en réanimation. Je me réjouis de vous rejoindre dans cette équipe pour essayer de transmettre à mon tour tous les enseignements que vous avez pu me dispenser dans une tellement bonne ambiance.

Au service d'anesthésie du T1 au Nouvel Hôpital Civil,

François, Hubert, Cecile, Audrey, Anne lise, François, Faycal, Olivier, Giedrius, ainsi que toute l'équipe d'IADE, vous avez tous participé à rendre ce stage passionnant. J'ai tellement appris à vos côtés sur la gestion de l'anesthésie chez des patients lourds et à risque. Merci pour tout.

Au service d'anesthésie réanimation de l'hôpital de Colmar,

Merci aux équipes du pôle mère enfant et du pôle 2. De l'enfant au centenaire, j'ai pu avec vous voir toute l'étendue de notre spécialité. J'ai pu grâce à vous me perfectionner en ALR et découvrir l'anesthésie pédiatrique et l'OFA. Merci aussi de m'avoir fait confiance pour mes premières gardes de sénior.

Au service de réanimation Chirurgicale de l'hôpital de Hautepierre,

Julien, Alain, Anne, Magda, Nadia, Christophe, malgré les difficultés j'ai beaucoup appris à vos côtés. Vous m'avez appris la patience de la neuroréanimation et la gestion de situations critiques comme au déchocage.

Au service de réanimation médicale de l'hôpital de Muhlouse,

Khaldoun, Joy, Antoine, Anne Florence, Guylaine, Edouard, Valentin, Yannick, quelle équipe pour faire face à une situation inédite. Merci de m'avoir fait confiance pour réaliser des gardes de séniors pendant cette période difficile. J'ai beaucoup appris à vos côtés tant en recherche clinique que sur la prise de responsabilité et l'enseignement aux internes. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés et je garde de vous un souvenir indélébile.

A ma famille,

Maman, Papa, vous n'avez pas toujours compris mes longues études mais vous avez toujours été un soutien indéfectible. Papa merci de t'être plongé pour moi dans le monde de la biostatistique proche de ton travail mais pourtant si éloigné. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté toutes ces années, vous avez été formidables.

Céline, ma petite sœur, je suis fier de toi et de ce que tu es devenue, je te souhaite le meilleur pour la suite.

Papi Jo, tu auras suivi de loin mes études pendant toute leur durée avec ton œil bienveillant. Premier à nous accueillir à notre arrivé en Alsace, tu as toujours été disponible en cas de coup dur, ou juste pour parler. Cette thèse vous est dédiée à mamie et toi, j'espère vous avoir rendu fier. Il me tarde de te retrouver pour nos après midi café ensemble à refaire le monde.

Papi et Mamie d'Annecy, vous m'avez suivi depuis tout petit avec cette idée de devenir médecin. Toujours disponible malgré vos nombreux voyages pour nous accueillir à Annecy pour souffler, se reposer. Ce travail vous est dédié et j'espère que même s'il vous est peu compréhensible, il pourra vous apporter tout le bonheur que vous m'avez apporté.

Mes cousins, Hélène première cousine a suivre cette voie avec brio, je suis fier de te suivre modestement. Camille, Baptiste, tellement de bon souvenirs ensemble chez mamie à faire les 400 coups, vivement qu'on se retrouve pour passer de bons mouvements tous ensemble. Juliette tu viens de t'engager dans cette voie qu'est la médecine, j'espère que cette thèse pourra te motiver et t'inspirer. Florian, merci pour ces bons moments avec les grands parents, je te souhaite le meilleur dans la musique.

Christine, Marc, Gisèle, Vincent, ma famille d'Alsace, les diners en famille se sont faits plus rare mais c'est toujours avec plaisir qu'on se retrouve. Je suis content de faire parti de cette merveilleuse famille.

Sylvie, loin des cantates et des portées dans ce travail, par ces quelques mots je voulais te remercier d'être ma tante.

A mes amis d'enfance

Les trois mousquetaires inséparables Damien et Romain, tellement d'aventure vécus ensemble entre Canyon, Ski, Ski de Randonnée et j'en passe. Je vous remercie d'être toujours présent pour vivre ces folles aventures ensemble. Merci à Claire et Damien de m'avoir accueilli dans mes DU parisiens. Merci à Jennifer et Romain pour ce super voyage à la Réunion, vous avez trouvé là une vocation de tour opérateur...

Mes amis du lycée, on s'est perdu de vu mais j'ai passé de super années à vos côtés.

A mes amis de l'externat,

Pierre, inséparables depuis le début de l'externat, nous avons vécu tellement de bons moments ensemble. Loin du COVID ce travail t'es dédié cher futur confrère. J'espère qu'on pourra très vite se remettre ces semaines Loco dont on a le secret. Merci biensur à toi Florence de me le prêter pour vivre notre bromance.

JB et Pauline, je vous ai connu séparément mais ensemble vous allez si bien. JB merci de m'avoir suivi dans mes folles aventures sur les glaciers suisses, hate de recommencer ça. Pauline et toi je vous souhaite de vous épanouir tout les deux.

Thomas et Angélique, vous voilà mariés, profitez de votre petite Héloïse. Thomas c'est comme si c'était hier que tu étais parti sur Limoges, nos discussions sont toujours les

mêmes et tout semble comme facile entre nous. Merci pour tous ces moments ensemble.

Thibault et Alexia, le couple le plus fou que je connaisse, mais c'est tellement bon de vous retrouver et de juste rire avec ou sans Doudou.

Claire et Julien, profitez bien de votre petite famille qui ne cesse de s'agrandir. Point de raliement incontournable de tout notre petit groupe, ne changez pas c'est toujours aussi bon de rentrer sur Toulouse, de vous retrouver, et de voir que rien n'a changé ou presque depuis l'externat.

Hugues et Naia, vous vous complétez si bien tout les deux. Merci Hugues pour ces footings et ces soirées Sushi Série. Travailleur acharné c'est sans surprise que tu deviendras un excellent chirurgien. Naia c'est toujours un plaisir de te retrouver et de rire ensemble.

Simon, mon professeur de Pneumologie, que de souvenir de ces sous-colles ensemble et de la fameuse pyramide du savoir que tu survole allègrement. Profites bien avec Louisiane, vous le méritez.

Pauline et Benoit, je vous souhaite le meilleur pour la suite.

Justine et Jean, mes aveyronnais préférés. Je vous souhaite tout le meilleur à Rodez avec votre petite Olivia

A la T* team

Mathilde, co-interne de l'éternel. On a vécu ou survécu à tellement de stages ensemble. Nos staffs Relais H m'ont fait tellement de bien. Empathique et toujours énergique tu deviendras sans aucun doute un super médecin.

JB, co-interne de la première heure, j'ai découvert une machine de guerre tout droit venu de l'école des abeilles de Masevaux. Précis, méthodique et travailleur, j'ai été fier de travailler avec toi. Il me tarde de te retrouver en tant que co-chef.

A mes amis de l'internat

Pierre, premier de la bande des anesthésistes à être docteur. Hate de se retrouver sur les planches pour dégomer de la poudre. Rigoureux et polyvalent je suis fier de pouvoir enfin travailler avec toi.

Aux tout nouveaux parents, Pauline et Alex, Hélène et Charles, merci pour ces moments passés en votre compagnie.

Aux copains de la Team piccole toujours présents pour un petit verre en terrasse et de bon moments tous ensemble.

Aux Teuteuches, colloque complètement déjantée Guillaume, Clara, Tamara et Marine, vous retrouver est toujours un plaisir. A bientôt pour d'autres Noël, sorties bateau ou soirées vidéo...

A la team des urgences d'Haguenau, Valentine, Camille et Antoine, c'est toujours avec plaisir que je vous retrouve.

A Sarah, Victoire et Guillaume, les balades dans le Vosges me manquent déjà tellement elles étaient agréables tous ensemble.

A mes cointernes,

Sébastien, Antoine, Baptiste, Antoine, Joris, Thomas, Nicolas, David, Simon, et tous ceux que j'oublie. J'ai passé avec vous de super moments et vous avez su rendre les moments difficiles plus agréables. Merci à vous pour tout.

A la COVID KILLER team,

Quentin, David, Eliott, Anne laure, Nina, et tous les autres, d'abord co-internes puis vous avez vu mes débuts de chef. J'ai été fier de pouvoir vous apprendre le peu que je sais. En tout cas vous m'avez beaucoup appris sur moi et m'avez donné le gout de l'apprentissage. Merci et félicitation à vous vous pouvez être fiers de vous.

A tous ceux que j'oublie certainement

A Aurélie...

En effet quand arrive ce moment de te remercier, je n'ai que peu de mots tellement nous deux ça s'en passe.

J'étais tellement fier de toi quand tu as passé ta thèse, que la mienne me paraît bien moins importante.

Je voulais te remercier pour tout et bien plus encore, ne change pas. Tu n'es pas débarrassée de moi avant longtemps...

Sommaire

Remerciements	16
I. Résumé.....	27
II. Introduction	29
III. Matériel et méthode.....	34
A. Type d'étude.....	34
B. Critères d'inclusion	34
C. Critères d'exclusion.....	34
D. Contre-indications à l'APDT	35
E. Modalités d'information et de recueil du consentement	36
F. Randomisation et mise en aveugle	37
G. Protocole.....	37
H. Choix des techniques utilisées.....	41
I. Recueil des résultats	47
J. Analyse pharmacologique	51
K. Analyse statistique.....	52
L. Modification du protocole suite à l'analyse intermédiaire	57
IV. Résultats.....	58
A. Analyse descriptive.....	58
B. Analyse fréquentiste	68

C.	Analyse en inférence bayésienne	75
D.	Analyse Pharmacologique	92
V.	Discussion.....	101
A.	Résultat principal	101
B.	Validité externe	102
C.	Facteurs échec	104
D.	Faible incidence des effets indésirables morphiniques.....	108
E.	Profil pharmacologique.....	109
F.	Limites	115
G.	Axe d'amélioration	116
VI.	Conclusion.....	120
VII.	Lexique	123
VIII.	Références	125
IX.	ANNEXE.....	148
	Déclaration sur l'honneur	151

I. Résumé

INTRODUCTION : Le cathéter cicatriciel est une technique analgésique simple et facile à mettre en œuvre. L'intérêt du cathéter cicatriciel en chirurgie thoracique après thoracotomie reste débattu. L'objectif de cette étude était d'étudier contre Placebo l'efficacité du cathéter cicatriciel à la Ropivacaine sur la réduction de la consommation morphinique à 48h après chirurgie par thoracotomie. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la sécurité pharmacologique et la survenue d'effet secondaires.

MATERIEL ET METHODE : Nous avons réalisé une étude contrôlée, prospective, randomisée, monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg en double aveugle contre placebo. Dans les deux groupes randomisés, un recevait une infiltration cicatricielle de Ropivacaine, et l'autre du sérum salée à 0,9%. Les critères d'inclusions étaient les patients contre indiqués à une anesthésie péridurale thoracique nécessitant une thoracotomie. Le cathéter était mis en place par le chirurgien en fin d'intervention selon un protocole standardisé. Des dosages de Ropivacaine totales plasmatiques étaient réalisés par chromatographie liquide haute performance dans la période postopératoire. La consommation totale de morphine était recueillie sur 48 heures.

RESULTATS : Entre 2012 et 2018, 92 patients ont été inclus dans l'analyse statistique. L'analyse fréquentiste ne retrouve pas de différence statistique sur la consommation totale de morphine à 48 heures postopératoire ($p = 0,108$). Une inférence Bayésienne retrouve une probabilité de 55,9% que l'appartenance au groupe Ropivacaine augmente la consommation morphinique à 48 heures ($BF = 0,1409$). L'EVA au repos et à l'effort était similaire dans les deux groupes. L'incidence et la nature des effets indésirables liés à l'administration morphinique

étaient comparables dans les deux groupes. La Cmax plasmatique de Ropivacaine est supérieure au seuil toxique (4mg/L) chez 21% de notre effectif sans signes cliniques d'intoxication retrouvés. Des concentrations élevées de Ropivacaine étaient recueillies dans le liquide de drainage pleural, responsable probablement d'une AUC plasmatique diminuée.

CONCLUSION : Le cathéter cicatriciel n'a pas permis de réduire la consommation morphinique à 48 heures en postopératoire de thoracotomie chez les patients contre indiqués à l'anesthésie péridurale. L'administration de Ropivacaine dans un cathéter cicatriciel en chirurgie thoracique est responsable d'une forte résorption plasmatique au niveau thoracique des anesthésiques locaux et présente un risque élevé de surdosage.

MOTS CLEFS :

Thoracotomie, Analgésie multimodale, Cathéter cicatriciel, Ropivacaine, Morphine

II. Introduction

La chirurgie thoracique par thoracotomie est une des chirurgies parmi les plus douloureuses¹⁻
⁴. La douleur est multifactorielle : somatique, viscérale et neuropathique. La gestion de l'analgésie post opératoire est d'une importance cruciale⁵ et permet de limiter la morbidité de la chirurgie par thoracotomie⁶. La principale morbidité de la douleur post-thoracotomie est la limitation de la dysfonction diaphragmatique déjà réduite par la chirurgie⁷. Une analgésie suffisante permet de réduire la morbidité post thoracotomie, en limitant les complications pulmonaires⁸ à type de bouchon muqueux, d'hypoxémie, d'atélectasies et infectieuses. De nombreuses études ont ainsi démontré qu'une analgésie inadéquate prolonge la durée de séjour et augmente l'incidence des complications respiratoires⁹. La douleur aigue post thoracotomie est un facteur déterminant de la survenue du syndrome de douleur chronique post thoracotomie¹⁰⁻¹⁴ avec une incidence variable selon les études de 35 à 50%^{10,13,15-18}. Le syndrome douloureux chronique post thoracotomie est une entité bien décrite dont les hypothèses physiopathologiques sont encore débattues avec une composante neuropathique, psychologique et de sensibilisation neurologique centrale¹⁵. L'anesthésie locorégionale est donc au cœur de la prévention de ce syndrome. L'analgésie des patients pour thoracotomie prend ainsi une place centrale notamment avec le développement de la réhabilitation rapide post chirurgie avec la réalisation d'une analgésie multimodale.¹⁹ L'analgésie adéquate permet une réduction de la durée de séjour et des complications post-thoracotomie sans augmentation des réadmissions hospitalières²⁰.

L'intérêt du contrôle multimodal de la douleur post opératoire en incluant l'anesthésie locorégionale est certain, permettant une épargne morphinique post-opératoire et ainsi de réduire les effets indésirables liés à la morphine. La consommation morphinique en post thoracotomie est importante avec des doses à 48H variant de 50 à plus de 100mg de morphine²¹⁻²⁶. Les effets indésirables principaux de l'utilisation de morphine post thoracotomie sont une diminution de la ventilation minute, des capacités de toux et comme résultante le développement d'atélectasies. Par ailleurs la réduction de la consommation de morphine semble avoir un effet positif en chirurgie carcinologique, les morphiniques étant responsable d'une immunosuppression relative et d'une favorisation de l'angiogénèse²⁷⁻²⁹.

L'utilisation des anesthésiques locaux peut avoir un intérêt intéressant de par leur activité anti-inflammatoire, anti-hyperalgésique,³⁰ et de limitation de la douleur neuropathique induite par la chirurgie qui joue un rôle dans le développement des douleurs chroniques. Les anesthésiques locaux semblent avoir un effet intéressant dans la réduction du stress post chirurgical avec des effets bénéfiques en termes de coagulation, d'inflammation et de microcirculation³¹. En chirurgie carcinologique les anesthésiques locaux semblent là aussi jouer un rôle propre ^{28,29,32} (par activité anti angiogénique, anti prolifération, apoptotique, anti métastatique ³³ et anti substance P) mais aussi par réduction de la consommation morphinique³⁴ et diminution du stress neuro-endocrine induit par la chirurgie ³⁵. Une action bactéricide a par ailleurs été décrite. ³⁶

Le gold standard en terme d'analgésie dans la thoracotomie est la péridurale thoracique^{3,5,37-39}. Elle permet en effet un bon contrôle des douleurs per opératoire et post opératoire notamment pour les douleurs d'effort (comme la toux)⁴⁰. Le bénéfice en post opératoire est surtout démontré avec une diminution des marqueurs inflammatoires post opératoires ⁴¹, une

diminution des complications respiratoires^{9,42,43}, une diminution des complications cardiologiques avec notamment une réduction des fibrillations atriales⁴⁴, des complications rénales et thrombotiques⁴⁵⁻⁴⁷. Le bénéfice de l'anesthésie périmédullaire par périurale thoracique se retrouve en terme de cout et de durée d'hospitalisation⁴⁸. L'anesthésie périmédullaire thoracique permet une diminution des phénomènes douloureux chroniques post thoracotomie^{1,18,49-51}. En chirurgie thoracique, l'association d'une anesthésie périurale thoracique à l'anesthésie générale ne semble pas modifier l'incidence de récurrence des cancers non à petites cellules⁵².

Néanmoins, la périurale thoracique présente de nombreuses contre-indications que sont les troubles de l'hémostase, l'infection, mais surtout le refus du patient^{53,54}. Les complications les plus sévères sont la compression médullaire, du fait d'un hématome ou d'un abcès, ou un traumatisme de la moelle. L'incidence de ces complications sévères se situe entre trois et 17/100 000 en milieu chirurgical⁵⁵. Une étude réalisée sur 25 000 patients retrouvait un taux d'échec de 27 à 32% de la périurale thoracique, avec 11% liés à un échec de pose, 17% à un déplacement du cathéter, 7% à une latéralisation de la périurale et 7% à une fuite⁵⁶.

Les techniques locorégionales présentent donc un intérêt certain dans la gestion des douleurs post opératoire de thoracotomie. Les protocoles de réhabilitation rapide post opératoire font de l'anesthésie locorégionale la base de l'analgésie multimodale^{57,58}. Les nombreuses contre-indications, le taux d'échec élevée, et le besoin de disposer d'une filière postopératoire spécialisé et formée à l'anesthésie périurale thoracique, fait que des alternatives d'anesthésie locorégionale en chirurgie par thoracotomie sont particulièrement intéressantes. Le bloc para vertébral semble avoir un intérêt analgésique avec une efficacité au moins similaire à la périurale⁵⁹⁻⁶¹, de ce fait l'anesthésie locorégionale par bloc paravertébrale est recommandée

en première intention par l'ESRA⁴. Une injection simple permet de réduire les douleurs chroniques post opératoires⁵¹, avec une efficacité similaire à l'anesthésie péridurale. Cependant, le bloc paravertébral est un bloc profond, difficile à réaliser^{3,62} et avec des contre-indications similaires à la péridurale. Les blocs intercostaux⁶³ et serratus⁶² semble intéressant, mais peu étudiés à ce jour. Le cathéter cicatriciel semble une technique facile et rapide à mettre en place avec une morbidité propre très faible.

Le cathéter cicatriciel a été testé dans de nombreuses indications en chirurgie digestive, urologique, gynécologique, cardiaque avec une certaine efficacité^{64–66}. L'intérêt du cathéter cicatriciel est multiple dans les douleurs pariétales⁶⁷, par dilution locale des médiateurs inflammatoires⁶⁸, par un effet anti-inflammatoire propre des anesthésiques locaux permettant d'inhiber les boucles d'auto-activation inflammatoires⁶⁹, par blocage des terminaisons sympathique et enfin par les propriétés vasomotrices des anesthésiques locaux permettant de limiter les phénomènes d'ischémie focaux⁷⁰. Le cathéter cicatriciel est donc recommandé par la conférence de consensus en cas de contre-indication à l'anesthésie périmédullaire en chirurgie par laparotomie⁷¹. Son intérêt en chirurgie thoracique reste très débattu avec de nombreuses études contradictoires de faible valeur scientifique et de petits effectifs et sans étude contrôlée randomisée^{72,73}. Notre équipe a montré dans une étude antérieure l'inefficacité analgésique d'un cathéter cicatriciel mis en place par le chirurgien en para vertébral contre placebo²¹. Le cathéter cicatriciel reste néanmoins un moyen simple, rapide et peu onéreux pour l'analgésie post opératoire^{67,74}.

L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité analgésique du cathéter cicatriciel mis en place par l'équipe chirurgicale en fin d'intervention contre placebo. L'objectif principal de l'étude est de comparer la dose cumulée de morphine administrée au cours des 48 premières

heures post thoracotomie chez les patients non éligibles à une péridurale thoracique. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la sécurité pharmacologique de la méthode avec des dosages plasmatiques d'anesthésiques locaux sanguins, la comparaison de l'EVA postopératoire au repos et à l'effort, ainsi que comparer l'incidence des effets indésirables liés à la morphine.

III. Matériel et méthode

A. Type d'étude

Etude prospective mono centrique randomisée en double aveugle contre placebo.

Protocole de recherche clinique interne (PRI HUS 2012 N° 5277)

Avis favorable du comité de protection des personnes est (CPP EST) dans sa séance du 10 mai 2012

B. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient des patients âgé de 18 à 80 ans, devant bénéficier d'une thoracotomie (pneumonectomie, lobectomie, segmentectomie, résection atypique, chirurgie exploratrice), ayant une contre indication à la péridurale thoracique.

Les patients devaient être affiliés à un régime de sécurité sociale, devaient avoir signé un consentement éclairé, et devaient être informés des résultats de la visite médicale préalable.

C. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivant :

- Une Impossibilité de consentir (pathologie psychiatrique qui rend impossible le recueil d'un consentement éclairé, patient sous sauvegarde de justice, patient sous tutelle)
- Patient participant à un autre essai thérapeutique-Refus du patient de participer à l'étude
- Contre-indication aux anesthésiques locaux (épilepsie non équilibrée, bloc auriculoventriculaire de grade III non appareillé, insuffisance hépatocellulaire sévère, traitement par flécaïnide, allergie aux AL de type aminoamides, associations aux IMAO, avec le respect d'un délai suffisant après l'arrêt d'un traitement par l'IMAO pour permettre l'élimination du produit)
- Contre-indication à l'utilisation de morphine (hypersensibilité à la morphine ou aux autres constituants, intolérance connue au sufentanil ou aux morphiniques)
- Patient pouvant nécessiter une ventilation prolongée (insuffisance respiratoire décompensée en l'absence de ventilation artificielle, traumatisme crânien et hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée,)
- Facteurs confondants (associations avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine, agonistes-antagonistes morphiniques: nalbuphine, buprénorphine, pentazocine)
- Grossesse, allaitement

D. Contre-indications à l'APDT

Les contre-indications utilisées dans l'étude sont les contre-indications retrouvées dans les RFE de la SFAR⁵⁴, de l'ESRA⁵³ sur l'anesthésie neuraxiale. Ce sont :

- refus du patient après information claire, loyale et appropriée des bénéfices et des risques de la technique,
- traitement par double antiagrégant plaquettaire ne pouvant être interrompu pour l'intervention,
- traitement anticoagulant à dose curative,
- troubles de l'hémostase et/ou de la coagulation : thrombopénie inférieure à 100.000 plaquettes/mm³, allongement du temps de céphaline activé supérieur à 1.5 fois le témoin, taux de prothrombine inférieur à 75%,
- rétrécissement aortique sévère,
- impossibilité technique à l'anesthésie péridurale, infection locale au niveau du point de ponction (cyphoscoliose sévère, ...)

E. Modalités d'information et de recueil du consentement

Après information et obtention de leur consentement libre et éclairé, tous les patients âgés de 18 à 80 ans devant bénéficier d'une thoracotomie (pour pneumonectomie, lobectomie, segmentectomie, résection atypique, chirurgie exploratrice) et chez qui l'APDT est contre-indiquée, sont inclus dans l'étude dans une période allant de mai 2012 à mai 2018.

L'inclusion se fait lors de la visite pré-anesthésique, la veille de l'intervention, avec recueil du consentement libre et éclairé signé par le patient. Afin de bénéficier d'un délai de réflexion, les patients sont déjà informés une première fois lors de la consultation d'anesthésie.

F. Randomisation et mise en aveugle

Les patients sont randomisés lors de la visite pré-anesthésique, la veille de l'intervention, en deux groupes de 46 patients. La liste de randomisation, équilibrée tous les dix patients est établie par le laboratoire de biostatistique du CHU de Strasbourg.

La pharmacie de l'hôpital, sur la base d'une liste préétablie, fait correspondre à chaque numéro d'inclusion du patient le type de traitement notifié sur cette liste.

Ainsi seule la pharmacie de l'hôpital et le statisticien connaissent la répartition des patients. Le double insu est ainsi conservé jusqu'à l'analyse des résultats.

G. Protocole

Le fonctionnement de la PCA ainsi que l'utilisation de l'EVA pour évaluer la douleur sont expliqués au patient lors de la consultation d'anesthésie qui précède la visite pré-anesthésique de plusieurs jours (48 heures étant le délai minimum légal).

La veille de l'intervention, les patients bénéficient d'une prescription de lorazépam (1 à 2,5 mg) ou par hydroxyzine (1 à 2 mg/kg) en cas de contre-indication aux benzodiazépines.

Le matin de l'intervention, les patients reçoivent soit du lorazepam (1 à 2,5 mg) ou de l'hydroxyzine (1 à 2 mg/kg) en cas de contre-indication aux benzodiazépines. Pour la prévention des douleurs chroniques après thoracotomie, 600 mg de gabapentine sont également administrées oralement.

Après pose d'une voie veineuse périphérique de gros calibre et dénitrogénéation au masque, l'anesthésie générale est induite chez un patient en décubitus dorsal par dropéridol, kétamine (0,2 mg/kg), sufentanil (0,5 µg/kg), propofol (2 mg/kg) ou étomidate (0,2 mg/kg) et atracurium (0,5 mg/kg) ou cis-atracurium (0,15 mg/kg). Après ventilation au masque à FiO₂ 100%, le patient est intubé par voie orotrachéale avec une sonde double lumière sans ergot, dont le bon positionnement est vérifié par fibroscopie. Les poumons sont ventilés en mode volume contrôlée avec un volume courant de 6 mL/kg adapté aux valeurs de capnographie avec, en l'absence de contre-indication, une pression expiratoire positive de 5 cm d'eau, une pression de plateau maximale à 30cm d'eau et une pression de travail inférieure à 14 cm d'eau.

L'anesthésie est entretenue par sévoflurane dans un mélange oxygène/air adapté à l'hématose du patient pour obtenir un index bispectral (BIS) entre 40 et 60. Des bolus de sufentanil sont administrés à la demande tout au long de l'anesthésie. La dose totale administrée de Sufentanil et de Propofol est recueillie. L'administration de kétamine est poursuivie à la posologie de 0,25 mg/kg/h au pousse seringue électrique jusqu'à la fermeture chirurgicale.

Le monitoring standard comprend une surveillance électrocardioscopique continue, une mesure continue de la capnographie, des gaz inspirés et expirés, de la saturation pulsée en oxygène, du BIS, de la curarisation, des gaz du sang artériels avant et après l'exclusion pulmonaire et de la pression artérielle non invasive et invasive par un cathéter radial. Ce dernier est maintenu pendant les 72 premières heures postopératoire.

Avant l'incision de la plèvre pariétale et à la demande du chirurgien, le poumon homolatéral à l'incision est exclu de la ventilation. Si les pressions d'insufflation restent tolérables, les paramètres de la ventilation mécanique ne sont pas modifiés hormis la fraction inspirée

d'oxygène (FiO₂) qui est adaptée à la ventilation unipulmonaire de manière à administrer au patient la concentration d'oxygène la plus faible permettant d'assurer une hématose correcte.

En fin d'intervention, un cathéter multiperforé Silver™ de 19,1 cm (BBraun) est mis en place par le chirurgien au niveau de la cicatrice de thoracotomie, après fermeture de l'espace intercostal et avant la fermeture du tissu sous-cutané, entre les muscles intercostaux externes et les muscles pariétaux. Le cathéter, dont la longueur est adaptée à celle de la cicatrice, est ensuite fixé à la peau et la fermeture de la thoracotomie plan par plan est poursuivie de façon classique.

Environ une heure avant le réveil du patient, 1 gramme de paracétamol et 20 mg de nefopam sont administrés par voie intraveineuse.

Après réalisation du pansement, un test d'aspiration est réalisé sur le cathéter afin de s'assurer de l'absence de reflux de sang. En cas de positivité du test d'aspiration (reflux de sang), le cathéter cicatriciel est retiré partiellement de 2 cm, rincé avec 5 mL de sérum physiologique et un nouveau test d'aspiration est pratiqué. En cas de positivité de ce dernier, le cathéter est définitivement retiré et le patient exclu de l'étude.

En cas de négativité de ce test, le patient bénéficie de l'administration directement sur le cathéter d'un bolus initial d'une solution contenant soit du sérum physiologique, soit de la ropivacaïne 0,75% à un volume de 0,1 mL/kg, en fonction de sa randomisation.

Le patient est ensuite transféré en salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI) pour suite de sa prise en charge.

Dès l'admission en SSPI, l'administration de la solution d'essai est poursuivie de façon continue à un débit de 10 mL/h à l'aide d'un diffuseur élastomérique extensible Easypump™ (BBraun) d'un volume de 400 mL rempli à 460 mL pendant les 48 premières heures

postopératoires, avec de la ropivacaïne 0,2% dans le groupe ropivacaïne et du sérum physiologique dans le groupe placebo (le constructeur garantit le débit de 10 mL/h +/- 15% pour un volume de remplissage de 460 mL, l'AMM du produit autorisant un volume maximal de remplissage de 480 mL).

Tous les patients bénéficient d'une PCA selon les modalités suivantes : titration initiale de morphine dès l'extubation et après évaluation d'une première EVA à la posologie de 2 mg toutes les 10 min jusqu'à obtention d'une EVA inférieure ou égale à 3, puis branchement de la pompe sur une voie veineuse périphérique dédiée et équipée d'une valve anti reflux située au plus près du cathlon. Le réservoir de la pompe est rempli avec une solution associant de la morphine à la concentration de 1 mg/mL et du dropéridol à la concentration de 0,25 mg/mL. La pompe est réglée pour délivrer des bolus de 1 mL avec une période réfractaire de 7 minutes.

Dans le cadre d'une stratégie de prise en charge multimodale de la douleur, cette PCA est systématiquement associée, en l'absence de contre-indication, à l'administration de paracétamol à la posologie de 1 gramme toutes les 6 heures et de nefopam à une posologie maximale de 120 mg par 24 heures (6 ampoules de nefopam réparties dans les solutés de perfusion).

Le cathéter cicatriciel est retiré à la 48^{ème} heure postopératoire et la PCA morphine est maintenue pendant les 4 premiers jours postopératoires.

Les patients dont le cathéter cicatriciel est retiré avant la 48^{ème} heure postopératoire (reflux de sang, infection locale, retrait accidentel) sont exclus de l'étude.

L'étude se termine à la fin du quatrième jour postopératoire.

H. Choix des techniques utilisées

a) Ropivacaine (Naropéine®)

La Ropivacaïne est un AL de type amino-amide, appartenant au groupe des pipécoloxylidides, molécules chirales définies par l'existence d'un atome de carbone asymétrique³⁰. Elle produit son action en bloquant de façon réversible les canaux sodiques au niveau des fibres nerveuses responsable d'un bloc décrementiel³⁰. La tête de file des pipécoloxylidides est la Bupivacaine qui est une forme racémique. La Ropivacaïne est un énantiomère S(-) lévogyre pur mis sur le marché en septembre 1997⁷⁵.

La Ropivacaine est un anesthésique de durée d'action prolongée. Il présente une durée d'action légèrement inférieure à la Bupivacaine ayant une liposolubilité légèrement inférieure. La Ropivacaine présente un effet vasoconstricteur puissant, responsable d'une diminution des flux sanguins locaux et de la prolongation de son action⁷⁶.

Le bloc sensitif obtenu avec la Ropivacaine est supérieur à celui de la Bupivacaine à des concentrations moindres avec un bloc moteur moindre. Cette sélectivité relative de la Ropivacaine pour les fibres sensibles s'explique par la liposolubilité plus faible de la Ropivacaïne par rapport à la Bupivacaïne. En effet sa pénétration dans les gaines de myéline est retardée, ce qui est à l'origine d'un bloc différentiel particulièrement marqué aux faibles concentrations. Une plus grande sélectivité de la Ropivacaine pour les fibres nociceptive (fibres A δ et C) par rapport aux fibres motrices (fibres A β) a été démontrée in vitro⁷⁶. En comparant la Ropivacaine 0,5% et 0,2% avec la Bupivacaine 0,25% dans des péridurales Takada et al ont retrouvé une nette diminution des blocs moteurs avec une analgésie similaire avec la Ropivacaine. Le bloc moteur était inférieur avec La Ropivacaine 0,2% qu'avec la 0,5%,

ceci confirme la présence d'un bloc différentiel à faible concentration et non à plus haute concentration⁷⁷.

La toxicité de la Ropivacaine est moindre que la forme racémique tant sur le plan neurologique que cardiaque. Les arrêts cardiaques sont plus facilement récupéré avec de la Ropivacaine qu'avec de la Bupivacaine. La Ropivacaine présente donc un profil pharmacologique sécuritaire idéal⁷⁸.

b) Cathéter cicatriciel

L'infiltration par cathéter cicatriciel continu (ICC) consiste en la mise en place chirurgicale d'un cathéter multiperforé dans la cicatrice au moment de la fermeture de la voie d'abord, permettant la perfusion continue d'un AL au cours des premiers jours postopératoires.

L'utilisation d'un cathéter multiperforé sur toute la longueur de la cicatrice permet une diffusion homogène de l'AL et sur une surface plus importante que ne le permettrait un cathéter simple, non multiperforé. Le cathéter cicatriciel (KTC), après un éventuel bolus initial d'AL, est ensuite relié à une pompe élastomérique qui assure un débit continu du produit (Figure 1).



Figure 1: Cathéter multiperforé Silver® (BBraun) et diffuseur élastomérique à usage unique Easypump® (BBraun).

Le diffuseur élastomérique est constitué d'une membrane élastique à double paroi. La paroi interne est composée d'un polymère spécial juxtaposé à une paroi externe en latex. Cette paroi externe n'est jamais en contact avec les solutions perfusées, ni avec le patient. Le dispositif peut en conséquence être utilisé chez les patients allergiques au latex.

Cette membrane à double paroi assure une administration précise du médicament. Elle est entourée d'une protection souple en PVC.

La taille du diffuseur diminue pendant la perfusion. La tubulure en PVC est équipée d'un filtre à particules en polyéthersulphone de 1,2 micron qui assure également une filtration de l'air de 0,02 micron.

Un clamp placé sur la tubulure permet la mise en route et l'arrêt de la perfusion. Le remplissage du diffuseur se fait par une valve anti reflux. Le système clos réduit le risque d'infection et minimise le nombre de manipulations. Ce dispositif fonctionne sans électronique. Sa simplicité

d'utilisation et de fonctionnement permet de décharger le personnel médical et paramédical des contrôles d'entretien et de sécurité propres aux systèmes électroniques. La perfusion est silencieuse.

Le KTIC est mis en place par le chirurgien au niveau de la cicatrice de thoracotomie, après fermeture de l'espace intercostal et avant la fermeture du tissu sous-cutané, entre les muscles intercostaux externes et les muscles pariétaux. La longueur du KTIC est adaptée à celle de la cicatrice, il est ensuite fixé à la peau et la fermeture de la thoracotomie plan par plan se poursuit de façon classique (Figure 2).

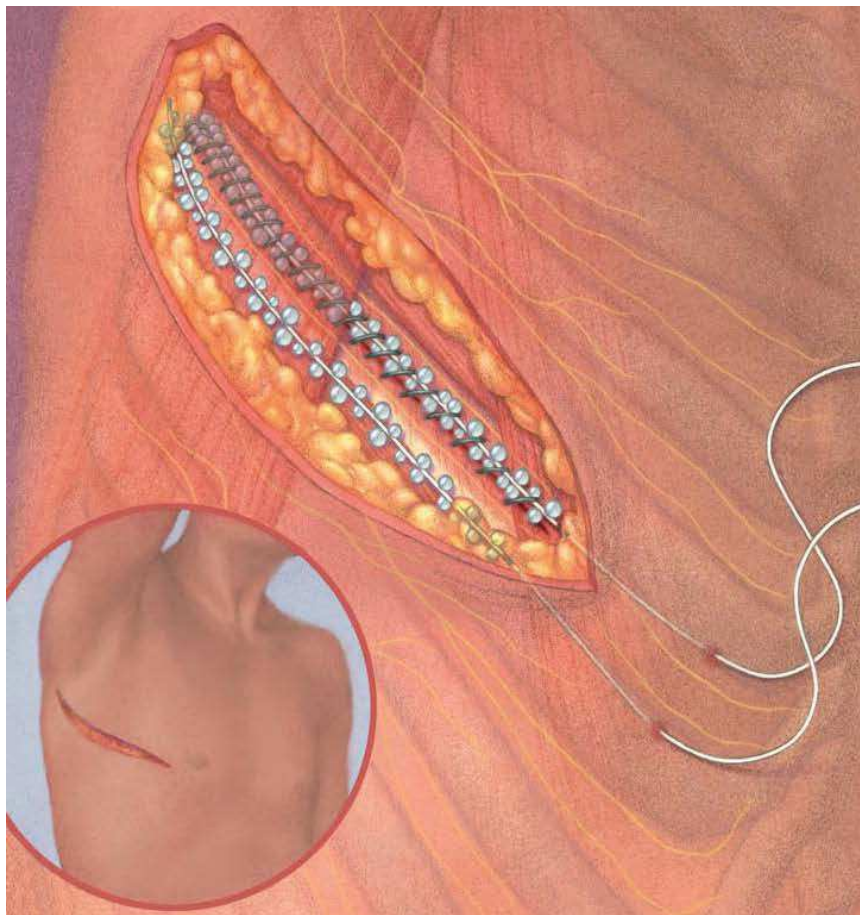


Figure 2: Mise en place de 2 cathéters multiperforés Silver™ de 19,1 cm (BBraun) au niveau d'une cicatrice de thoracotomie.

c) Gabapentine

La Gabapentine est un anti-épileptique de nouvelle génération. Il s'agit d'un dérivé du neurotransmetteur Gamma Acide AminoButyrique (GABA) qui bloque la sous unité $\alpha 2\delta 1$ des canaux calciques voltage dépendants de type N. Le mécanisme d'action de la GBP reste cependant complexe. Il semble qu'elle interagisse avec la surexpression des sous-unités $\alpha 2\delta 1$ au niveau des fibres afférentes de petit diamètre dans la moelle postérieure, ainsi que sur la boucle facilitatrice spinobulbospinale sérotoninergique ($5HT_3$)⁷⁹.

De nombreuses études et méta-analyses ont montré l'efficacité de la Gabapentine dans la réduction de la consommation morphinique post-opératoire, la réduction des douleurs neuropathique et la réduction des effets indésirables morphiniques^{80,81}.

La Gabapentine a donc sa place dans un protocole d'analgésie multimodale.

d) Kétamine

La Kétamine est un agoniste puissant non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Elle permet de bloquer l'hyperexcitabilité centrale au niveau de la corne postérieure. En effet le Glutamate via les récepteurs NMDA joue un rôle essentiel dans le développement d'une hypersensibilité à la douleur susceptible de faire le lit des douleurs chroniques. Les opiacés ont aussi une action sur les récepteurs NMDA. Ils sont donc aussi responsables de façon dose-dépendante d'une exacerbation postopératoire des phénomènes d'hyperalgésie⁸².

À faibles doses dites antihyperalgésiques, la Kétamine est ainsi capable de limiter la sensibilisation du SNC à la douleur. Dans une méta-analyse récente, la Kétamine permet de

réduire la consommation morphinique de 8mg en moyenne, de réduire les effets secondaires des opioïdes, ainsi que l'intensité des douleurs⁸³.

La Kétamine est donc recommandée à visée anti-hyperalgésique par la SFAR dans sa recommandation sur la gestion de la douleur post-opératoire⁸⁴ et prends pleinement sa place dans un protocole d'analgésie multimodale.

e) PCA morphine

La Patient Controlled Analgesia (PCA) Morphine est un dispositif autocontrôlé de délivrance de Morphine (Figure 3). Le principe d'utilisation est simple, quand le patient nécessite un supplément d'antalgie, il appui sur le bouton de la pompe qui délivre par voie veineuse la dose réglée de morphine. Les paramètres de la pompe sont réglés par le praticien et ne peuvent être modifiés que par lui.

La PCA est une méthode simple et robuste qui a fait ses preuves dans l'antalgie post-opératoire de nombreuses chirurgies en améliorant l'antalgie, diminuant les complications respiratoires et augmentant la satisfaction des patients⁸⁵.

Elle reste la technique d'antalgie de référence en cas de contre-indication à la péridurale en chirurgie thoracique.



Figure 3: Pompe à morphine permettant la Patient Controlled Analgesia (PCA)

I. Recueil des résultats

Les visites médicales de suivi sont quotidiennes avec recueil des données jusqu'à la 96^{ème} heure post-opératoire. Les critères d'évaluation et de surveillance sont recueillis par les équipes paramédicales selon les modalités précises décrites ci-dessous. Le KTC est retiré à la 48^{ème} heure postopératoire ou en cas de signe inflammatoire local. Le cas échéant, il est retiré stérilement et envoyé au laboratoire de microbiologie pour mise en culture.

1. Critère d'évaluation principal :

La dose cumulée de morphine titrée, ainsi que le nombre de demandes validées et de demandes totales sont relevées sur la mémoire de la pompe de PCA à H1, à H3, à H6, à H9, à H12, H24, H36, H48, H72 et H96.

L'objectif principal de l'étude est d'étudier la différence de consommation de morphine à H48 entre les groupes Ropivacaine (groupe 1) et Sérum Physiologique (groupe 0).

2. Critères d'évaluation secondaires :

a) Dose cumulée de morphine

Les consommations cumulées de morphine ont été relevées après la titration morphinique puis aux différents horaires de visite du tableau 1.

Tableau des horaires de visites et relevés de données												
H1	H2	H3	H4	H5	H6	H9	H12	H24	H36	H48	H72	H96

Tableau 1: Horaires de visite et recueil des données

b) Douleur au repos et à l'effort (à la toux) :

Elle est évaluée par l'EVA dont les valeurs sont appréciées par l'utilisation d'une réglette comportant deux faces:

- une face non graduée présentée au patient qui déplace un curseur entre les deux extrémités gauche et droite, qui représentent respectivement l'absence de douleur et la douleur maximale imaginable.

- une face lue par l'évaluateur graduée de 0 à 10 qui permet à ce dernier de faire correspondre un chiffre à la douleur ainsi exprimée par le patient.

L'EVA est un outil réputé sensible qui offre un choix de réponses non mémorisables par le patient d'une évaluation à l'autre. Ce type d'appréciation est facilement reproductible et des mesures rapprochées sont possibles⁸⁶.

Ce critère est recueilli au repos et à l'effort (toux) immédiatement après l'extubation, puis selon les horaires de visites définies dans le tableau 1

c) Les effets secondaires imputables à l'analgésie morphinique :

Les nausées (définies par la sensation d'un malaise général associé à l'impression d'un vomissement imminent) et les vomissements sont évalués en nombre total d'épisodes. La survenue de nausées et/ou de vomissements est prise en charge par l'administration intraveineuse, en absence de contre-indication, de 4 mg d'ondansétron, renouvelable trois fois par 24 heures.

Le prurit est évalué en nombre total d'épisodes ayant nécessité l'injection de 80 µg de naloxone, renouvelable au bout de 30 minutes en cas de persistance de la sensation prurigineuse.

La fréquence respiratoire (nombre de cycles inspiratoires/min) à la recherche d'une bradypnée est évaluée chez un patient non stimulé toutes les heures pendant les 6 premières heures postopératoires, puis toutes les 3 heures pendant les 6 heures suivantes, puis 3 fois par 24 heures.

La sédation est évaluée chez un patient non stimulé toutes les heures pendant les 6 premières heures postopératoires, puis toutes les 3 heures pendant les 6 heures suivantes, puis 3 fois par 24 heures. L'échelle de Rudkin est utilisée^{87,88} (niveau 0 = patient bien réveillé, niveau 1 = patient somnolent par intermittence, facile à réveiller, niveau 2 = patient souvent somnolent, facile à réveiller, niveau 3 = patient somnolent en permanence et difficile à réveiller, niveau 4 = patient impossible à réveiller.)

d) Surveillance surdosage en anesthésiques locaux

Les signes de surdosage en anesthésiques locaux tels les troubles neurologiques ou les troubles du rythme étaient recherchés en salle de réveil puis quotidiennement par les infirmières du service. En cas d'effet indésirable grave le patient était exclu de l'étude et analysé en intention de traiter.

Afin d'évaluer la marge thérapeutique de la ropivacaïne et d'établir son profil pharmacocinétique lorsqu'elle est administrée en ICC, sa concentration plasmatique est mesurée par onze prélèvements sanguins sur tube hépariné, 5 min, 10 min, 20 min, 1h, 2h, 4h, 12h, 24h, 48h, 60h et 72h après le bolus initial.

e) Recueil des facteurs confondants identifiés

Le nom de l'anesthésiste et du chirurgien, le type de thoracotomie (postéro-latérale ou latérale), ainsi que le nombre de drain(s) thoracique(s), le nombre de fracture(s) costale(s), la

dose totale de sufentanil utilisée en per-opératoire et la durée opératoire sont recueillis en fin d'intervention.

f) Surveillance du cathéter

Le point d'émergence cutanée du cathéter cicatriciel est inspecté une fois par équipe, soit 3 fois par 24 heures. En cas de signes inflammatoires locaux, le cathéter cicatriciel est retiré et l'extrémité distale déposée en culture microbiologique.

g) Surveillance des constantes

La fréquence cardiaque, la pression artérielle et la saturation périphérique en oxygène sont évaluées dans les horaires de visites définies dans le tableau 1 (soit toutes les heures pendant les 6 premières heures postopératoires, puis toutes les 3 heures pendant les 6 heures suivantes, puis 3 fois par 24 heures.)

J. Analyse pharmacologique

Afin d'évaluer la marge thérapeutique de la ropivacaïne et d'établir un profil pharmacocinétique, sa concentration plasmatique est mesurée par onze prélèvements sanguins sur tube hépariné, 5 min, 10 min, 20 min, 1h, 2h, 4h, 12h, 24h, 48h, 60h et 72h après le bolus initial. Les échantillons de sang sont prélevés directement sur le cathéter artériel.

Les tubes prélevés sont acheminés directement au laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Les concentrations plasmatiques totales de Ropivacaïne par chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à un détecteur UV—Visible ont été mesurées pendant 72 heures afin de déterminer les paramètres pharmacodynamiques (le pic de concentration ($C_{\max}$), son temps de survenue ($T_{\max}$), l'aire sous la courbe (AUC) et le temps de demi-vie ($T_{1/2}$)).

Pour ne pas lever le double aveugle, tous les patients participant à l'étude sont prélevés mais seuls ceux du groupe Ropivacaïne bénéficient de ce dosage, grâce à la liste de randomisation qui est directement transmise par la pharmacie au laboratoire de biochimie.

Les études de toxicité des AL effectuées chez le volontaire sain après infusion intraveineuse, ont permis de déterminer des seuils de neurotoxicité à 2.2 µg/mL avec la Ropivacaïne^{89,90}. Cependant, les différents cas cliniques publiés ces dernières années suggèrent que les concentrations plasmatiques de Ropivacaine toxiques sont comprises entre 3 et 4 µg/mL⁹¹. Un seuil de 4µg/ml a donc été sélectionné comme étant toxique dans notre étude.

Des dosages de Ropivacaïne ont été réalisés suite à l'analyse intermédiaire dans quelques échantillons de liquide de drainage pleural afin d'identifier une éventuelle fuite d'anesthésique local par cette voie.

K. Analyse statistique

1. Description des méthodes statistiques utilisées :

Les analyses statistiques sont constituées d'une analyse descriptive, d'une analyse fréquentiste puis d'une analyse inférentielle bayésienne.

L'analyse descriptive des données qualitatives se fait avec des tris à plat et des répartitions en pourcentages des catégories. Pour les données quantitatives, on utilise les paramètres de position (moyenne, médiane, quartiles) et les paramètres de dispersion (variance et écart-type, étendue, écart interquartile). La normalité des données quantitatives est vérifiée avec le test de Shapiro-Wilk.

L'analyse inférentielle utilisée pour le critère de jugement principal (quantitatif) une analyse de la comparaison des moyennes à un facteur comparant les deux groupes. Une régression linéaire est ensuite utilisée pour évaluer l'éventuel rôle de facteurs pronostiques sur la différence entre les groupes.

Les objectifs secondaires sont analysés par méthode fréquentiste puis par méthode Bayésienne, soit par analyse de la comparaison des moyennes et régression linéaire pour les variables continues quantitatives répartie de façon normale, soit par comparaison des médianes et régression logistique pour les variables discontinues qualitatives. Un coefficient de corrélation de Pearson a été réalisé pour étudier l'influence de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique sur la consommation de morphine.

Le seuil de significativité est fixé à 5%.

Pour l'analyse Bayésienne sur les différents critères, on compare deux hypothèses H_1 l'hypothèse d'efficacité et H_0 l'hypothèse nulle, on calcule le Bayésian factor BF_{10} qui s'exprime mathématiquement selon :

Équation 1: Expression du Byésian Factor

$$\frac{\text{likelihood of data given } H_1}{\text{likelihood of data given } H_0} = \frac{P(D|H_1)}{P(D|H_0)}$$

L'interprétation du Bayésian Factor a été proposé par Harold Jeffreys⁹² puis légèrement modifiée par Lee et Wagenmakers en 2013⁹³. L'interprétation du facteur bayésien se fait ainsi de la façon suivante :

Si BF_{10} est de...	Alors il existe...
> 100	Extreme evidence for H_1
30 – 100	Very strong evidence for H_1
10 – 30	Strong evidence for H_1
3 – 10	Moderate evidence for H_1
1 – 3	Anecdotal evidence for H_1
1	No evidence
1/3 – 1	Anecdotal evidence for H_0
1/3 – 1/10	Moderate evidence for H_0
1/10 – 1/30	Strong evidence for H_0
1/30 – 1/100	Very strong evidence for H_0
< 1/100	Extreme evidence for H_0

Pour l'analyse Bayésienne en régression linéaire, les résultats d'une expérience antérieure portant sur les cathéters cicatriciels permet de définir une loi a priori pour l'effet des traitements et de moduler les résultats de la présente étude. Par ailleurs, ces analyses permettent de calculer la probabilité d'un effet positif du cathéter cicatriciel ainsi que la probabilité de tout écart de consommation de morphine ayant une pertinence clinique. Si m_A et m_B représentent les moyennes des deux groupes comparés, il est donc possible de calculer $\Pr(m_A - m_B > \delta)$, pour δ une valeur d'intérêt clinique à préciser et quelle que soit sa valeur.

Les données ont été recueillies de façon anonyme sur une base de donnée Microsoft Excel. La levée d'insu a été réalisée à postériori. Puis les analyses sont réalisées avec le logiciel en ligne pvalue.io pour les données fréquentistes. Les analyses bayésiennes sont réalisées avec le logiciel JASP.

2. Nombre de personnes à inclure et justification :

A partir des données d'une étude antérieure réalisée dans le service ²¹, la consommation totale de morphine sur les 48 première heures est estimée à 51 mg. Pour une diminution de 50% de cette valeur (et donc aboutir à une consommation moyenne sur 48 heures de 25.5 mg de morphine correspondant à la réduction moyenne de la consommation de morphine liée au cathéter cicatriciel⁶⁶), avec un risque α de 5% et une puissance de 90%, le nombre de sujets à inclure dans chaque groupe est de 43, pour un total de 86 sujets. Afin de compenser d'éventuels retraits d'étude ou perdus de vue ou encore données manquantes, cet effectif est augmenté de 5%, soit un nombre de 46 sujets par groupe, pour aboutir à un total de 92 sujets.

3. Critères statistiques de l'arrêt de l'essai :

Une analyse intermédiaire est réalisée après inclusion de 50% des patients. A cette analyse, est calculée la probabilité que l'écart de consommation de morphine dépasse un seuil préalablement défini. Si cette probabilité est supérieure à 95% (efficacité) ou s'il y a plus de 95% de chances que l'écart soit situé à l'intérieur de l'intervalle [- seuil ; + seuil] (équivalence des deux méthodes d'analgésie), alors l'essai est arrêté. Dans les autres cas, l'essai est poursuivi jusqu'à son terme. Cette analyse suppose une rupture de l'aveugle et il faut que l'analyse soit réalisée soit par une autre équipe statistique, soit dans l'ignorance des traitements par le statisticien.

4. Modalités de prise en compte des données manquantes, non utilisées ou non valides :

Les éventuelles données manquantes sont traitées par imputations multiples.

5. Gestion des modifications apportées au plan statistique initial :

Les éventuelles modifications à apporter au plan statistique sont proposées par l'investigateur principal ou par le statisticien et validées par consensus entre ces deux personnes.

6. Choix des personnes à inclure dans les analyses :

L'analyse est faite en intention de traiter et inclut donc tous les sujets ayant au moins une donnée utilisable. Une analyse en per-protocole ainsi qu'une analyse en traitement reçu sont

également réalisées afin d'évaluer la robustesse des conclusions de l'analyse en intention de traiter.

L. Modification du protocole suite à l'analyse intermédiaire

Dans l'étude intermédiaire, des surdosages infra-cliniques de Ropivacaine étaient mises en évidence sans qu'on ne puisse savoir de quels patients il s'agissait pour ne pas lever l'insu. Il a donc été décidé de ne pas inclure les patients de moins de 50 kilogrammes.

Un dosage des taux de Ropivacaine a été rajouté au niveau pleural après l'analyse intermédiaire pour évaluer une éventuelle perte d'anesthésique local par la plèvre.

IV. Résultats

A. Analyse descriptive

1. Population

De mai 2012 à mai 2018, les données de 92 patients ont été randomisées et incluses dans l'analyse statistique sur le Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg. La population est répartie en deux groupes de 46 personnes. Un groupe recevait le traitement par Ropivacaïne aussi appelé groupe Ropivacaïne et l'autre recevait du sérum salé isotonique aussi appelé groupe Placebo.

Les principales valeurs des données démographiques sont résumées dans le tableau 1. Ils sont dichotomisés en deux groupes et les données sont représentées en médiane et intervalle de confiance. Un test de Shapiro-Wilk a été réalisé afin de vérifier la normalité de distribution des données, les valeurs ayant une p value <0,01 ont une répartition non normale.

	Age		Poids		Taille		ASA		PA	
	Placebo	Ropivacaïne	Placebo	Ropivacaïne	Placebo	Ropivacaïne	Placebo	Ropivacaïne	Placebo	Ropivacaïne
Valid	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44
Missing	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
Mean	66.6	64.2	81.0	78.2	171.4	168.0	2.7	2.6	23.98	22.89
Median	68	65	80	80	170	168	3	3	20	25
Std. Deviation	10.7	9.31	20.26	17.14	10.86	8.32	0.5	0.5	24.72	23.11
MAD	6,00	8,00	11,00	11,00	10,00	5,00	0,00	0,00	20,00	24.5
Shapiro-Wilk	0.852	0.966	0.954	0.959	0.965	0.987	0.675	0.615	0.867	0.841
P-value of Shapiro-Wilk	< .001	0.201	0.074	0.110	0.186	0.878	< .001	< .001	< .001	< .001
25th percentile	61	57	68	66	162	163	2	2	0	0
75th percentile	74	72	90	85	180	174	3	3	40	40

Tableau 2: Facteurs démographiques avec médiane, moyenne et quartile avec test de Shapiro-Wilk

La répartition des sexes retrouve une majorité d'homme dans les deux groupes (63% d'hommes et 37% de femmes). Les Figures 4 et 5 représentent la proportion d'hommes et de femmes dans chacun des groupes. Dans le groupe Placebo on retrouve 65,2% d'homme et 32,6% de femme, dans le groupe Ropivacaine la proportion est de 58,7% d'homme et 41,3% de femme.

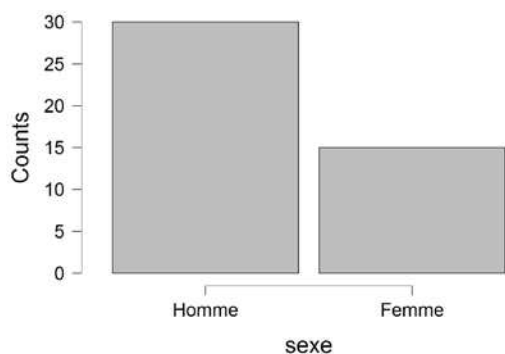


Figure 4: Répartition Sexe Groupe Placebo

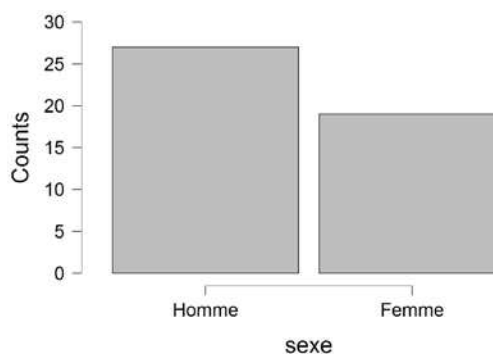


Figure 5: Répartition Sexe Groupe Ropivacaine

La répartition illustrée par les Figures 6 et 7, des âges suit une loi quasi-normale et l'IMC (Indice de Masse Corporelle) aussi avec quand même une forte représentation de sujets âgés et avec tendance au surpoids.

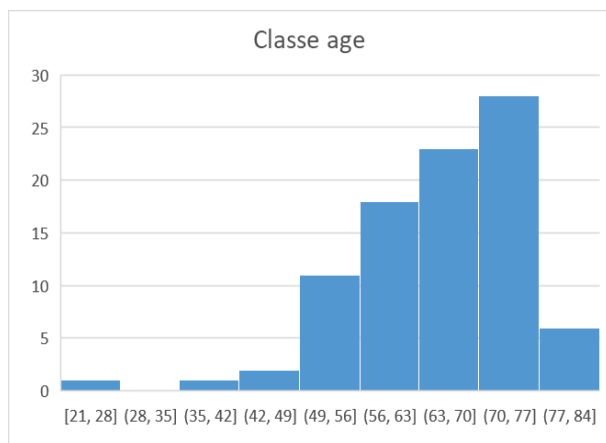


Figure 6: Répartition des Ages

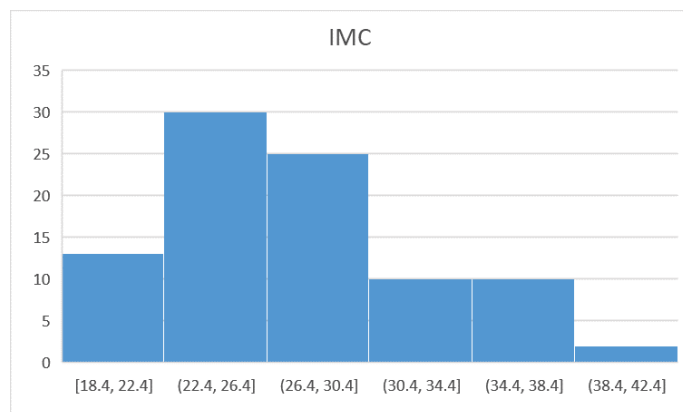


Figure 7: Répartition des Indices de masse corporelle

On retrouve la même répartition des contre-indications entre les groupes avec une répartition décrite dans le graphique ci-dessous. Ainsi dans 8,6% des cas la contre-indication était liée à une anti-agrégation plaquettaire, dans 58,7% elle était liée à une anticoagulation, dans 4,4% des cas à des troubles de l'hémostase, dans 21% des cas à un refus du patient de l'analgésie périmédulaire, dans 2% des cas la contre-indication était en lien avec une infection et enfin dans 2% une scoliose était la cause de la contre-indications.

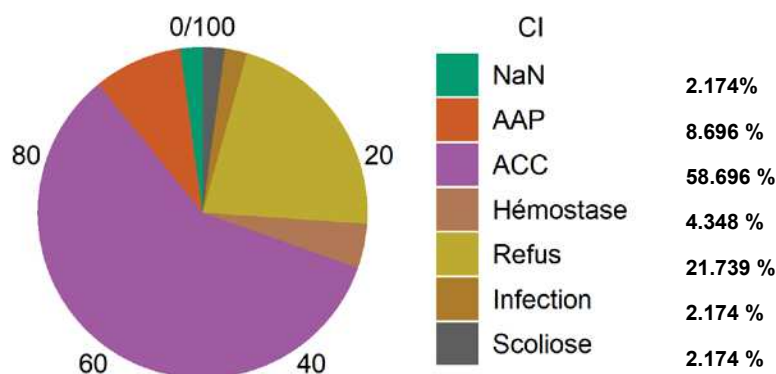


Figure 8: Répartition des contre-indications

79% des patients de l'étude étaient non-fumeur avec une médiane à 20 Paquets années (MAD 20 et IQR 25%-75% [0-40]).

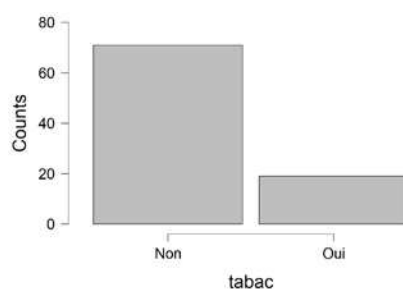
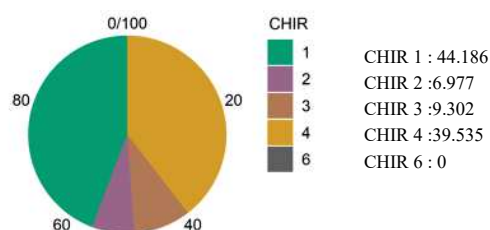


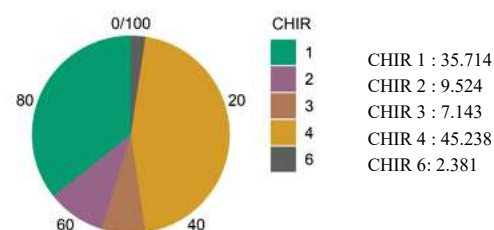
Figure 9: Répartitions des fumeurs

L'analyse indique que le nombre médian de drains est de 2 (MAD 0,4) (IQR25-75% [1,75-2] dans les deux groupes, le nombre de fractures est de 0 (MAD 0,5) dans les deux groupes, la moyenne de Sufentanil 78,7 μ g (+/- 29,177) dans le groupe Placebo contre 74,8 μ g (+/- 22,285) dans le groupe Ropivacaïne, enfin la durée moyenne de chirurgie est de 216,21 (+/- 46,21) minutes dans le groupe Placebo et de 205,93 (+/- 55,47) dans le groupe Ropivacaïne. Seules la durée chirurgicale et la dose de Sufentanil suivent une loi normale.

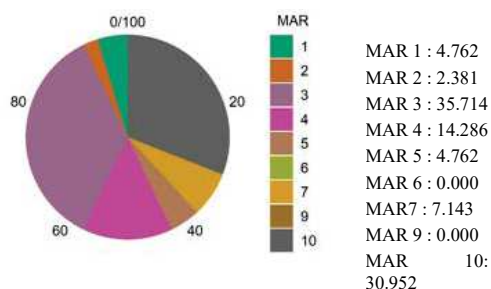
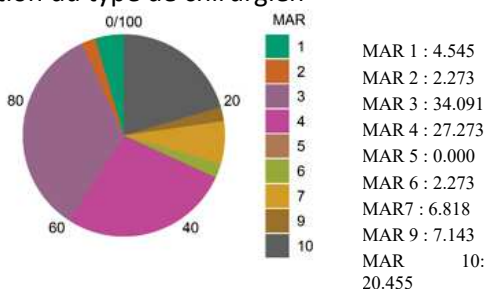
Groupe Placebo



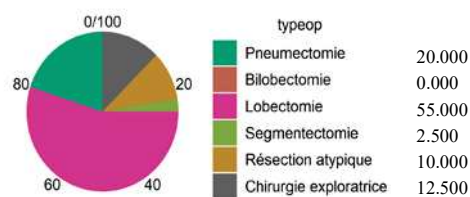
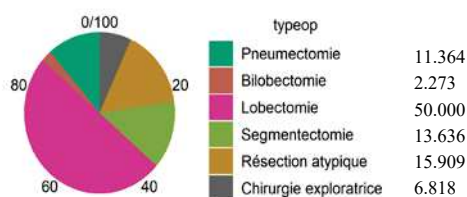
Groupe Ropivacaine



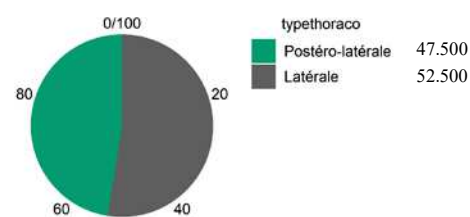
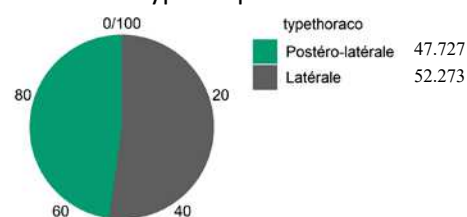
Répartition du type de chirurgien



Répartition du médecin anesthésiste



Répartition du type d'opération



Répartition du type de Thoracotomie

Figure 10: Répartitions des paramètres per-opérateurs

La Figure 10 présente les répartitions des différents paramètres per-opératoires. Le type de Thoracotomie est dans 52% une thoracotomie postéro-latérale dans les deux groupes, et le type d'opération la plus fréquente est la lobectomie pour 47% dans les deux groupes. On retrouve deux drains dans 77,2% dans le groupe Placebo et 75% dans le groupe Ropivacaïne.

L'anesthésiste 3 est le plus fréquent dans les deux groupes avec 34%, et le chirurgien le plus fréquent est le 4 avec 39% dans le groupe Placebo et 47% dans le groupe Ropivacaïne.

L'extubation avait lieu en salle de réveil dans 95% des cas dans le groupe Placebo et 97% dans le groupe Ropivacaïne.

2. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la dose cumulée de morphine à 48H, on retrouve une consommation moyenne tous groupes confondus de 48,3 mg (+/- 3,98).

La répartition des consommations morphiniques est regroupée dans le tableau suivant. On retrouve une moyenne de 42,6 mg (+/- (3,9 mg) dans le groupe Placebo et de 55,4 mg (+/- (7,4 mg) de morphine dans le groupe Ropivacaïne.

3. Critères de jugement secondaire

Nous représentons ci-dessous l'évolution horaire des consommations morphiniques pour les 2 groupes.

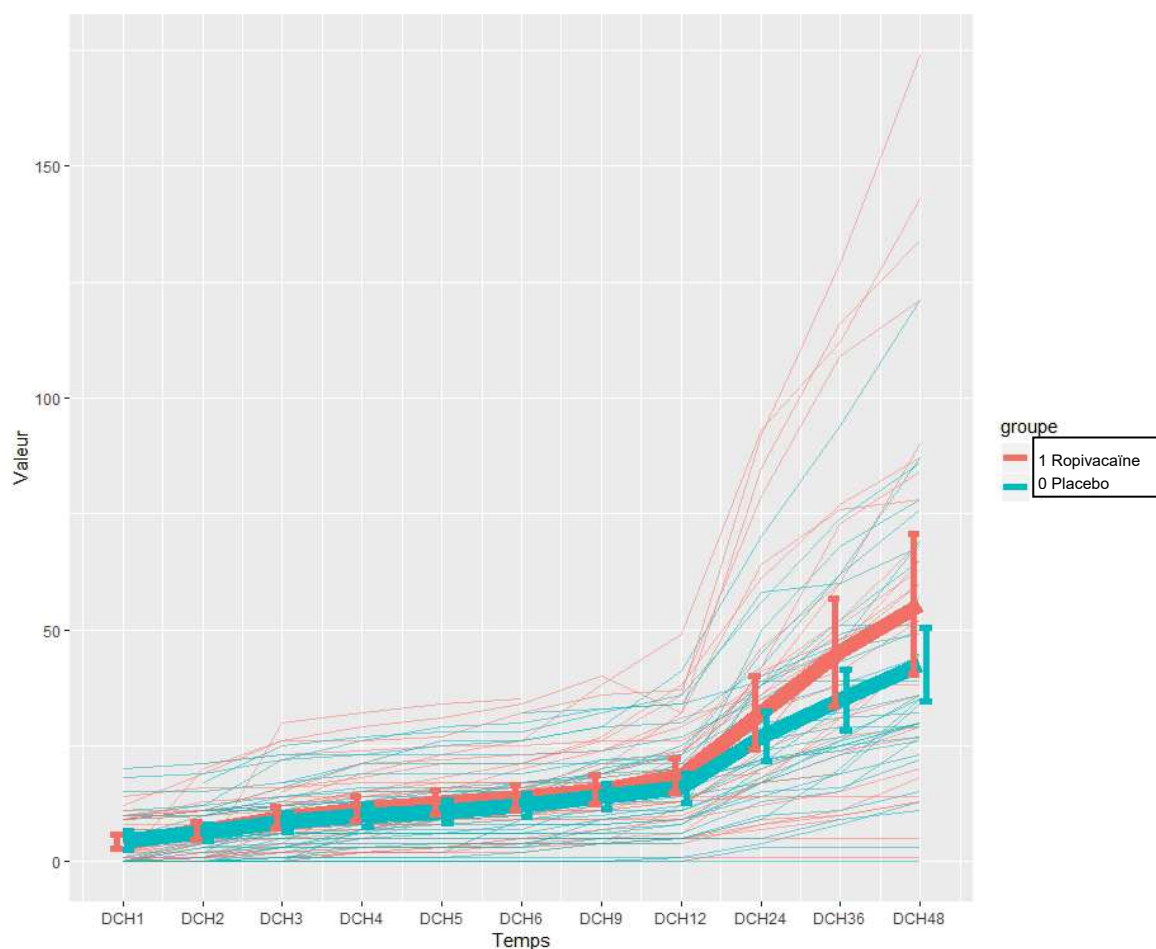


Figure 11: Evolution des consommations morphiniques en fonction du temps dans les deux groupes de H1 à H48

En rouge l'évolution du groupe Ropivacaïne et en bleu le groupe Placebo, avec en gras la moyenne et en barre, les percentiles à 97.5 et 2.5%.

L'évolution à chaque tranche horaire semble bien Gaussienne Normale.

L'analyse descriptive globale de la consommation morphinique est regroupée dans le tableau suivant. On retrouve dans le tableau en annexe la répartition selon les groupes avec les données manquantes dans les différents groupes.

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n
DTM	6.33 (6.39)	5.00 [0; 10.0]	0	28.0	82
DCH1	4.40 (5.08)	2.00 [0; 9.00]	0	20.0	68
DCH2	6.47 (5.74)	5.00 [1.00; 11.0]	0	21.0	77
DCH3	8.91 (7.02)	7.50 [3.25; 12.0]	0	30.0	82
DCH4	10.6 (7.64)	9.00 [5.00; 14.8]	0	32.0	78
DCH5	11.7 (8.02)	10.5 [5.75; 15.2]	0	34.0	80
DCH6	12.9 (8.47)	12.0 [6.00; 17.0]	0	35.0	82
DCH9	14.7 (9.26)	14.0 [8.00; 19.0]	0	40.0	81
DCH12	17.1 (10.7)	16.0 [9.00; 23.0]	0	49.0	80
DCH24	29.6 (20.5)	24.5 [17.0; 38.2]	0	93.0	76
DCH36	39.6 (27.4)	34.0 [20.8; 50.5]	0	129	74
DCH48	48.3 (33.8)	39.5 [27.0; 63.5]	0	174	72
DCH72	58.8 (42.1)	47.0 [29.5; 82.0]	0	193	67
DCH96	61.5 (42.3)	55.0 [30.0; 88.0]	0	191	59

Tableau 3: Analyse descriptive globale de la consommation morphinique aux différents horaires

A noter le nombre de données manquantes importantes > 12 heures et de façon plus importante dans le groupe Ropivacaïne dans le tableau en annexe. La Dose moyenne de Titration Morphinique (DTM) est de 5,9 mg dans le groupe Placebo (+/- 6,1) contre 6,8 mg dans le groupe Ropivacaïne (+/-6,8). Si pour la première heure, la dose moyenne cumulée de morphine du groupe Placebo est plus faible que celle du groupe Ropivacaïne, la tendance s'inverse dès la 2^{ème} heure et se maintient jusqu'à 12h 15.9 mg (Placebo) contre 18.5 mg (Ropivacaïne) puis 24 h avec 27.0 mg (Placebo) contre 32.2 mg (Ropivacaïne) et surtout 48 h avec 42.6 mg (Placebo) contre 55.4 mg (Ropivacaïne).

La dose moyenne cumulée de morphine est de 57,7 mg dans le groupe Placebo à 96h (SE à 6,5 mg) contre 67,2 mg dans le Groupe Ropivacaïne (+/- 9.7 mg).

Les données sur l'EVA présentent de nombreuses données manquantes. L'EVA médiane au Repos est similaire à 48h au repos avec une valeur de 2 dans les deux groupes avec une Median Associated Deviation (MAD) de 2 et IQR 25-75% [0-3] dans le groupe Placebo et IQR 25-75% [0-4] dans le groupe Ropivacaine. L'EVA médiane à l'Effort à 48 h aussi est de 5 dans les deux groupes (MAD 2) avec IQR 25-75% [3-6] dans le groupe Placebo et IQR 25-75% [3-

6,25] dans le groupe Ropivacaine. Les résultats aux autres horaires sont résumés dans les tableaux suivants.

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	min	Max	N (/92)
EVAavantTM	4.23 (3.37)	4.50 [0.500; 6.00]	0	16.0	82
EVARH1	3.97 (2.79)	4.00 [2.00; 6.00]	0	10.0	60
EVARH2	3.82 (6.45)	3.00 [2.00; 5.00]	0	55.0	73
EVARH3	2.47 (1.88)	3.00 [0; 4.00]	0	7.00	81
EVARH4	2.51 (2.21)	2.00 [0; 4.00]	0	8.00	81
EVARH5	1.97 (1.85)	2.00 [0; 3.00]	0	7.00	78
EVARH6	1.99 (1.99)	2.00 [0; 3.00]	0	8.00	79
EVARH9	2.44 (2.33)	2.00 [0; 4.00]	0	10.0	81
EVARH12	2.08 (2.14)	2.00 [0; 3.00]	0	8.00	79
EVARH24	2.52 (2.15)	2.00 [0; 4.00]	0	8.00	80
EVARH36	2.30 (1.99)	2.00 [0; 4.00]	0	8.00	76
EVARH48	1.95 (2.01)	2.00 [0; 3.00]	0	8.00	76
EVARH72	1.56 (1.89)	1.00 [0; 2.00]	0	7.00	70
EVARH96	1.22 (1.71)	0 [0; 2.00]	0	6.00	65

Tableau 4: Analyse descriptive EVA au repos

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	min	Max	N (/92)
EVAavantTM	4.23 (3.37)	4.50 [0.500; 6.00]	0	16.0	82
EVAEH1	4.96 (3.04)	5.00 [3.00; 7.50]	0	10.0	55
EVAEH2	4.44 (2.68)	5.00 [3.00; 6.00]	0	10.0	66
EVAEH3	4.00 (2.55)	4.00 [3.00; 6.00]	0	10.0	77
EVAEH4	4.01 (2.74)	4.00 [2.00; 5.25]	0	10.0	76
EVAEH5	3.69 (2.70)	4.00 [1.00; 5.50]	0	9.00	71
EVAEH6	3.99 (2.68)	4.00 [2.00; 6.00]	0	10.0	77
EVAEH9	4.73 (2.66)	5.00 [3.00; 6.00]	0	10.0	79
EVAEH12	4.58 (2.38)	5.00 [3.00; 6.00]	0	10.0	78
EVAEH24	4.88 (2.27)	5.00 [4.00; 7.00]	0	10.0	78
EVAEH36	4.63 (2.24)	4.00 [3.00; 6.00]	0	10.0	73
EVAEH48	4.61 (2.46)	5.00 [3.00; 6.00]	0	10.0	74
EVAEH72	3.58 (2.48)	3.00 [2.00; 5.00]	0	10.0	69
EVAEH96	3.14 (2.47)	3.00 [0; 5.00]	0	8.00	64

Tableau 5: Analyse descriptive EVA à l'effort

Les effets indésirables de la morphine ont une prévalence très faible. En effet on retrouve 1,3% de Nausées vomissements à H1, 0% à H48, 3% à H72 et 1,6% à 96H. Le nombre de données manquantes est important (entre 3 et 15 selon les horaires).

Le niveau de sédation évaluée par le score de Rudkin retrouve à H1 10% de score à 0, 30% de score à 1, 25% de catégorie 2, 5,1% de score à 3 et 29% de score à 4. Le score de Rudkin à H48 retrouve 95% de score à 0, 4,1% de score à 1 et 1,4% de score à 4. Enfin à H96 le score de Rudkin est de 0 dans 94% des cas, de 1 dans 3% des cas et de 4 dans 3% des cas.

		N (%)
NVPOH1	0	77 (99%)
	1	1 (1.3%)
NVPOH72	0	65 (97%)
	1	2 (3%)
NVPOH96	0	62 (98%)
	1	1 (1.6%)
SEDH1	0	8 (10%)
	1	24 (30%)
	2	20 (25%)
	3	4 (5.1%)
	4	23 (29%)
SEDH48	0	70 (95%)
	1	3 (4.1%)
	4	1 (1.4%)
SEDH96	0	62 (94%)
	1	2 (3%)
	4	2 (3%)

Tableau 6: Analyse descriptive des effets indésirables morphiniques

On ne retrouve pas de désaturation dans avec une saturation médiane à H1 de 99% [97.0; 100], 95% [93.0; 97.0] à H48 et 96% [94.0; 97.0] à H96. Les données hémodynamiques ne retrouvent pas d'hypotension dans les deux groupes et on ne retrouve des variations dans les normes pour la fréquence respiratoire. Les données hémodynamiques et respiratoires sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	min	max	n
Fc	75.0 (9.84)	74.5 [70.0; 81.8]	55.0	110	90
FcH1	82.6 (17.4)	80.0 [72.0; 94.5]	43.0	130	83
FcH48	94.9 (16.5)	92.5 [83.2; 104]	59.0	152	78
FcH96	92.6 (20.2)	93.5 [77.8; 103]	49.0	155	68
Fr	16.1 (2.53)	16.0 [14.0; 18.0]	12.0	25.0	77
FrH1	16.7 (4.63)	16.0 [13.0; 20.0]	8.00	30.0	83
FrH48	21.8 (5.87)	20.0 [18.0; 25.0]	12.0	40.0	73
FrH96	20.2 (5.07)	19.5 [17.0; 22.2]	10.0	36.0	64
PAD	77.9 (9.80)	80.0 [70.0; 84.0]	60.0	100	90
PADH1	61.0 (12.2)	60.0 [52.5; 70.0]	40.0	93.0	83
PADH48	72.8 (13.3)	71.0 [63.0; 78.8]	49.0	110	78
PADH96	74.8 (13.8)	74.0 [63.8; 82.0]	55.0	110	68
PAS	132 (15.5)	130 [120; 140]	90.0	180	90
PASH1	121 (20.8)	120 [105; 136]	90.0	182	83
PASH48	125 (22.0)	120 [110; 143]	87.0	168	78
PASH96	126 (19.5)	121 [111; 139]	88.0	188	68
SatH1	98.3 (1.90)	99.0 [97.0; 100]	92.0	100	83
SatH48	94.5 (3.02)	95.0 [93.0; 97.0]	84.0	100	77
SatH96	95.4 (2.40)	96.0 [94.0; 97.0]	90.0	100	68

Tableau 7: Analyse descriptive des variables hémodynamiques et respiratoires à H1 H48 et H96

B. Analyse fréquentiste

1. Analyse différence population

L'analyse fréquentiste des caractéristiques de la population est résumée dans le tableau ci-dessous.

		Groupe 0 (n = 45)	Groupe 1 (n = 46)	n	p	test
Âge, Moyenne		66.6 (±10.7)	64.3 (±9.31)	90	0.27	Welch
Poids, Moyenne		81.0 (±20.3)	78.2 (±17.1)	90	0.47	Welch
Taille, Moyenne		171 (±10.9)	168 (±8.33)	90	0.1	Welch
Sexe,	Homme	30 (67%)	27 (59%)	57	0.43	Chi2
	Femme	15 (33%)	19 (41%)	34	-	-
ASA, n	2	15 (33%)	17 (38%)	32	0.83	Fisher
	3	29 (64%)	28 (62%)	57	-	-
	4	1 (2.2%)	0 (0%)	1	-	-
CIAAP, n	0	44 (98%)	37 (82%)	81	0.03	Fisher
	1	1 (2.2%)	8 (18%)	9	-	-
Typeop, n	Pneumectomie	5 (11%)	8 (20%)	13	0.27	Fisher
	Bilobectomie	1 (2.3%)	0 (0%)	1	-	-
	Lobectomie	22 (50%)	22 (55%)	44	-	-
	Segmentectomie	6 (14%)	1 (2.5%)	7	-	-
	Résection atypique	7 (16%)	4 (10%)	11	-	-
	Chirurgie exploratrice	3 (6.8%)	5 (12%)	8	-	-
Typethoraco, n	Postéro-latérale	21 (48%)	19 (48%)	40	0.98	Chi2
	Postérieure	23 (52%)	21 (52%)	44	-	-
Fractures, n	0	33 (75%)	31 (78%)	64	1	Fisher
	1	9 (20%)	9 (22%)	18	-	-
	2	1 (2.3%)	0 (0%)	1	-	-
	3	1 (2.3%)	0 (0%)	1	-	-
Durée de chirurgie, Moyenne		216 (±46.2)	206 (±55.5)	82	0.37	Welch
Sufenta, Moyenne		78.7 (±29.2)	74.8 (±22.3)	83	0.49	Welch
Extubation, n	En salle	2 (4.7%)	1 (2.5%)	3	1	Fisher
	En SSPI	41 (95%)	39 (98%)	80	-	-

Tableau 8: Comparaison des paramètres démographiques entre les groupes

On n'observe pas de différence significative entre les groupes. La contre-indication liée à une anti-agrégation plaquettaire (CIAAP) est significativement différente entre les groupes avec une surreprésentation dans le groupe Ropivacaïne (18% dans le groupe Ropivacaïne contre

2,2% dans le groupe Placebo (p 0,03)). La dose moyenne de Sufentanil est de 78.7 ($\pm$ 29.2) dans le groupe Placebo et de 74.8 ($\pm$ 22.3) dans le groupe Ropivacaïne (p 0,49). La durée moyenne de chirurgie est de 216 minutes ($\pm$ 46.2) dans le groupe Placebo et de 206 minutes dans le groupe Ropivacaïne ($\pm$ 55.5) sans différences significatives (p 0.37). Il n'y a pas d'écart en ASA entre les 2 groupes (p 0.83).

On ne retrouve pas de différences significatives entre les 2 groupes sur le type de chirurgien (p 0,83) et le type de médecin anesthésiste (p 0,63).

2. Analyse différence consommation morphinique

L'analyse fréquentiste par T Test des consommations morphiniques entre les groupes est résumée dans le tableau suivant. Nous avons travaillé sur la différence des moyennes entre le groupe Placébo et le groupe Ropivacaïne.

	Test	Statistic	df	p	Location Parameter	SE Difference	95% CI for Location Parameter		Effect Size
							Lower	Upper	
DTM	Student	-0.695	80.000	0.489	-0.986	1.418	-3.807	1.836	-0.154
	Welch	-0.691	76.534	0.491	-0.986	1.426	-3.825	1.854	-0.153
DCH1	Student	0.252	66.000	0.802	0.313	1.242	-2.167	2.792	0.061
	Welch	0.248	58.959	0.805	0.313	1.259	-2.207	2.832	0.061
DCH2	Student	-0.265	75.000	0.792	-0.349	1.318	-2.974	2.276	-0.060
	Welch	-0.264	74.200	0.792	-0.349	1.319	-2.977	2.279	-0.060
DCH3	Student	-0.607	80.000	0.546	-0.945	1.557	-4.044	2.154	-0.134
	Welch	-0.605	77.614	0.547	-0.945	1.563	-4.058	2.167	-0.134
DCH4	Student	-0.819	76.000	0.415	-1.422	1.736	-4.879	2.035	-0.186
	Welch	-0.816	73.769	0.417	-1.422	1.742	-4.893	2.050	-0.185
DCH5	Student	-1.122	78.000	0.265	-2.011	1.792	-5.577	1.556	-0.251
	Welch	-1.121	77.452	0.266	-2.011	1.793	-5.581	1.560	-0.251
DCH6	Student	-0.868	80.000	0.388	-1.627	1.876	-5.360	2.105	-0.192
	Welch	-0.866	78.700	0.389	-1.627	1.878	-5.366	2.112	-0.192
DCH9	Student	-0.712	79.000	0.478	-1.474	2.069	-5.591	2.644	-0.159
	Welch	-0.709	75.937	0.480	-1.474	2.078	-5.613	2.666	-0.158
DCH12	Student	-1.110	78.000	0.270	-2.653	2.390	-7.411	2.104	-0.249
	Welch	-1.101	72.844	0.275	-2.653	2.411	-7.458	2.152	-0.248
DCH24	Student	-1.115	74.000	0.268	-5.237	4.695	-14.591	4.118	-0.256
	Welch	-1.115	64.560	0.269	-5.237	4.695	-14.614	4.140	-0.256

	Test	Statistic	df	p	Location Parameter	SE Difference	95% CI for Location Parameter		Effect Size
							Lower	Upper	
DCH36	Student	-1.627	72.000	0.108	-10.301	6.330	-22.920	2.317	-0.380
	Welch	-1.567	52.521	0.123	-10.301	6.575	-23.493	2.890	-0.372
DCH48	Student	-1.626	70.000	0.108	-12.887	7.925	-28.694	2.919	-0.386
	Welch	-1.539	47.652	0.130	-12.887	8.372	-29.724	3.949	-0.375
DCH72	Student	-1.616	65.000	0.111	-16.534	10.229	-36.963	3.895	-0.397
	Welch	-1.544	46.743	0.129	-16.534	10.710	-38.083	5.015	-0.388
DCH96	Student	-0.844	57.000	0.402	-9.481	11.233	-31.975	13.013	-0.224
	Welch	-0.811	42.492	0.422	-9.481	11.688	-33.059	14.097	-0.219

Note. For the Student t-test and Welch t-test, effect size is given by Cohen's d. For the Mann-Whitney test, effect size is given by the rank biserial correlation.

Note. For the Student t-test and Welch t-test, location parameter is given by mean difference. For the Mann-Whitney test, location parameter is given by the Hodges-Lehmann estimate.

Tableau 9: Analyse fréquentiste de la consommation de morphine entre les groupes

On ne retrouve pas de différences significatives entre les groupes de patients à tous les temps.

Concernant le critère de jugement principal, la dose cumulée de morphine à 48 heures, la différence moyenne de consommation de morphine est de -12,9 mg entre les deux groupes avec un IC 95% de [-29.7 ; 4.0] soit une consommation du groupe Placébo inférieur au groupe Ropivacaïne de façon non significative (p 0,130 Welch).

De même, on ne retrouve pas de différence entre les groupes au niveau de la dose de titration morphine. La différence de la moyenne de titration morphinique est de -0.7 mg avec un IC 95% de [-3.825 ; 1.854] supérieur dans le groupe Ropivacaïne de manière non significative (p 0.491 Welch).

La dose de morphine à 96 heures est différente en moyenne de -9,5 mg et reste supérieure dans le groupe Ropivacaine avec un IC 95% de [-33.059 ; 14.097] de manière non significative (p 0.422 Welch).

3. Analyse comparaison EVAR

L'analyse fréquentiste de comparaison des EVA de Repos est résumée dans le tableau suivant (Tableau 9).

	Groupe 0 (n = 42)	Groupe 1 (n = 40)	n	p	Test
EVAavantTM, moyenne	4.36 (±3.69)	4.10 (±3.04)	82	0.73	Welch
EVARH1, moyenne	4.10 (±2.56)	3.83 (±3.03)	60	0.66	Mann-Whitney
EVARH2, moyenne	2.81 (±2.28)	4.86 (±8.84)	73	0.18	Welch
EVARH3, moyenne	1.95 (±1.73)	3.00 (±1.89)	81	0.011	Welch
EVARH4, moyenne	1.90 (±2.00)	3.12 (±2.28)	81	0.012	Welch
EVARH5, moyenne	1.38 (±1.50)	2.56 (±2.00)	78	<0.01	Welch
EVARH6, moyenne	1.50 (±1.66)	2.49 (±2.19)	79	0.027	Welch
EVARH9, moyenne	1.98 (±2.30)	2.95 (±2.29)	81	0.061	Welch
EVARH12, moyenne	1.90 (±2.05)	2.26 (±2.25)	79	0.46	Welch
EVARH24, moyenne	2.20 (±2.02)	2.87 (±2.25)	80	0.16	Welch
EVARH36, moyenne	1.87 (±1.95)	2.76 (±1.95)	76	0.052	Welch
EVARH48, moyenne	1.92 (±2.13)	1.97 (±1.89)	76	0.91	Welch
EVARH72, moyenne	1.00 (±1.64)	2.15 (±1.97)	70	0.01	Welch
EVARH96, moyenne	1.26 (±1.75)	1.16 (±1.70)	65	0.81	Welch

Tableau 10: Comparaison des EVA au repos aux différents horaires entre les groupes

On observe en analyse univariée que l'EVA au repos est supérieure dans le groupe Ropivacaïne par rapport au groupe Placebo à H3, H4, H5, H6 et H72 de manière significative de 1 cm en moyenne. Pas de significatif dans les autres tranches horaires.

4. Analyse comparaison EVAE

La comparaison des EVA à l'Effort de manière fréquentiste est résumée dans le tableau suivant (Tableau 11).

	Groupe 0 (n = 42)	Groupe 1 (n = 40)	n	P	Test
EVAavantTM, Moyenne	4.36 (±3.69)	4.10 (±3.04)	82	0.73	Welch
EVAEH1, Moyenne	4.88 (±2.90)	5.03 (±3.20)	55	0.93	Mann-Whitney
EVAEH2, Moyenne	4.19 (±2.56)	4.68 (±2.80)	66	0.46	Welch
EVAEH3, Moyenne	3.46 (±2.40)	4.55 (±2.61)	77	0.06	Welch
EVAEH4, Moyenne	3.22 (±2.30)	4.77 (±2.94)	76	0.012	Welch
EVAEH5, Moyenne	3.26 (±2.69)	4.08 (±2.69)	71	0.21	Welch
EVAEH6, Moyenne	3.59 (±2.58)	4.39 (±2.76)	77	0.19	Welch
EVAEH9, Moyenne	4.51 (±2.64)	4.97 (±2.70)	79	0.44	Welch
EVAEH12, Moyenne	4.58 (±2.56)	4.58 (±2.20)	78	0.99	Welch
EVAEH24, Moyenne	4.67 (±2.12)	5.10 (±2.41)	78	0.4	Welch
EVAEH36, Moyenne	4.50 (±2.22)	4.76 (±2.28)	73	0.63	Welch
EVAEH48, Moyenne	4.68 (±2.61)	4.53 (±2.32)	74	0.79	Welch
EVAEH72, Moyenne	3.03 (±2.36)	4.15 (±2.51)	69	0.061	Welch
EVAEH96, Moyenne	3.09 (±2.39)	3.19 (±2.59)	64	0.87	Welch

Tableau 11: Comparaison des EVA à l'effort aux différents horaires entre les groupes

Les EVA à l'effort ne sont pas significativement différentes entre les groupes. Seule l'EVA d'effort à H4 est significativement différente de 1 cm en moyenne (p 0,012) avec le groupe Ropivacaïne supérieur au groupe Placebo.

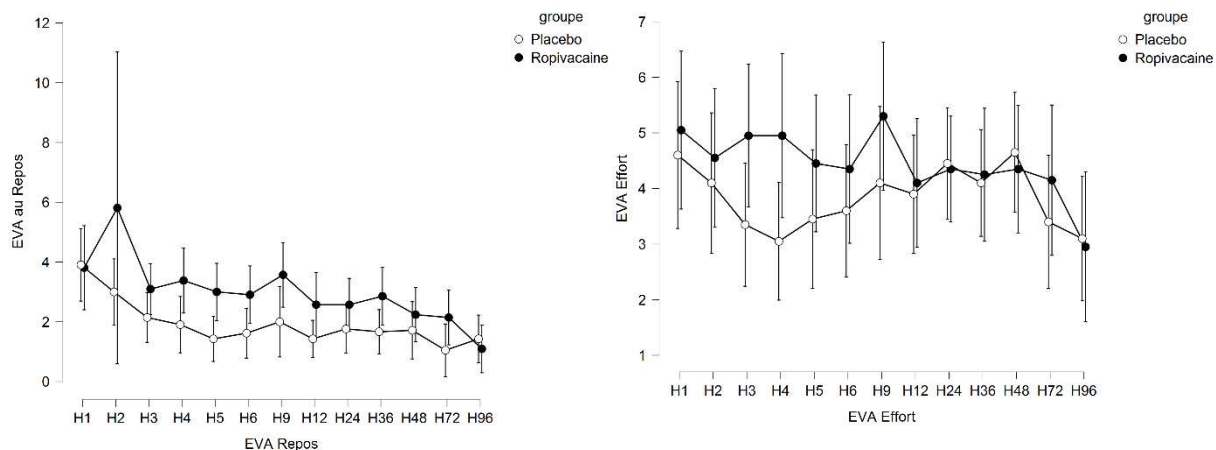


Figure 12: Comparaison évolution EVA Repos et EVA Effort entre les groupes

5. Analyse différence hémodynamique

Il existe des différences statistiquement significatives entre les groupes à certains horaires.

Néanmoins, les différences observées ne sont pas cliniquement pertinentes.

Independent Samples T-Test									
	Test	Statistic	df	p	Mean Difference	SE Difference	95% CI for Mean Difference		Cohen's d
							Lower	Upper	
PASH36	Student	-2.716	74.000	0.008	-11.762	4.331	-20.392	-3.133	-0.623
	Welch	-2.711	73.024	0.008	-11.762	4.338	-20.408	-3.117	-0.623
PASH48	Student	-3.122	76.000	0.003	-14.764	4.729	-24.184	-5.345	-0.707
	Welch	-3.121	75.689	0.003	-14.764	4.731	-24.187	-5.342	-0.707
PADH36	Student	-2.323	74.000	0.023	-6.281	2.704	-11.669	-0.894	-0.533
	Welch	-2.310	69.317	0.024	-6.281	2.719	-11.705	-0.858	-0.532
PADH48	Student	-1.999	76.000	0.049	-5.918	2.960	-11.815	-0.022	-0.453
	Welch	-1.985	68.835	0.051	-5.918	2.982	-11.867	0.030	-0.451

Tableau 12: Comparaison des pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD) à 36 et 48 heure entre les groupes

6. Analyse différence effet indésirables morphiniques

Parmi les effets secondaires des morphiniques recherchés, on ne retrouve pas de différence significative entre les groupes, tant sur la saturation, que sur les nausées vomissements, sur le prurit ou le score de sédation. On ne note pas d'évènement prurigineux au cours de l'étude. Les données sont disponibles dans le tableau en annexe. Les graphiques suivant illustrent l'évolution des incidences de nausées vomissements et des scores de sédation.

4 épisodes de nausées vomissements sont recensés dans le groupe Ropivacaine au cours de l'étude sans association statistiquement significative. Un épisode a eu lieu à H1 (p 0,49), deux épisodes à H72 (p 0,21) et un épisode à H96 (p 0,46).

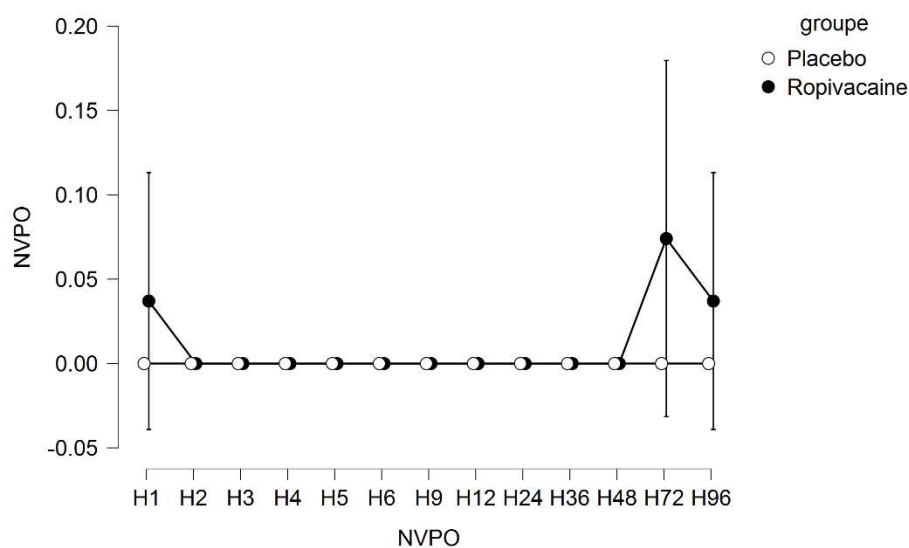


Figure 13: NVPO au cours du temps entre les groupes

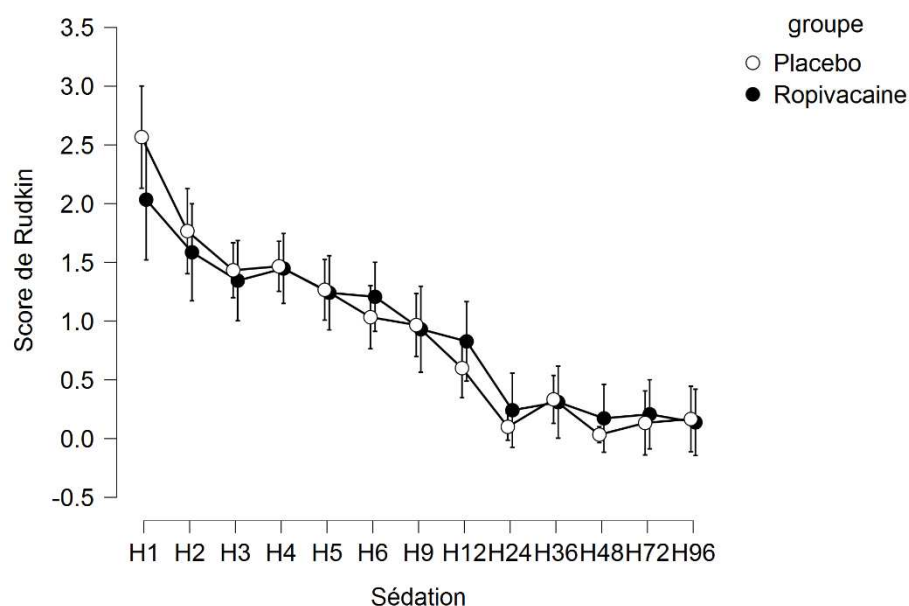


Figure 14: Evolution du score moyen de sédation au cours du temps

Les données des paramètres respiratoires sont regroupées dans les tableaux ci-dessous. La seule différence notable est une saturation moyenne significativement plus élevée dans le groupe Ropivacaine à H5 ($p = 0,043$) sans qu'elle ne soit cliniquement parlante (96,4% dans le groupe Placebo contre 97,4% dans le groupe Ropivacaine). De même on retrouve une fréquence respiratoire significativement plus faible à H24 dans le groupe Placebo ($p = 0,045$) encore une fois sans retentissement clinique (Fr 19,7 groupe Placebo contre 22,6 groupe Ropivacaine)

	Groupe Placebo (n = 43)	Groupe Ropivacaine (n = 40)	n	p	Test
Fr, moyenne	16.1 (± 2.38)	16.2 (± 2.68)	77	0.78	Welch
FrH1, moyenne	15.8 (± 3.53)	17.7 (± 5.46)	83	0.068	Welch
FrH24, moyenne	19.7 (± 6.30)	22.6 (± 6.32)	80	0.045	Welch
FrH48, moyenne	20.6 (± 5.13)	23.0 (± 6.36)	73	0.081	Welch
FrH96, moyenne	19.6 (± 5.52)	20.8 (± 4.51)	64	0.14	Mann-Whitney
SatH1, moyenne	98.2 (± 1.76)	98.5 (± 2.05)	83	0.46	Welch
SatH5, moyenne	96.4 (± 2.17)	97.4 (± 2.37)	80	0.043	Welch
SatH24, moyenne	95.5 (± 2.17)	95.8 (± 2.96)	81	0.59	Welch
SatH48, moyenne	94.5 (± 2.79)	94.6 (± 3.28)	77	0.87	Welch
SatH96, moyenne	95.4 (± 2.61)	95.4 (± 2.17)	68	0.99	Welch

Tableau 13: Comparaison paramètres respiratoires entre les groupes

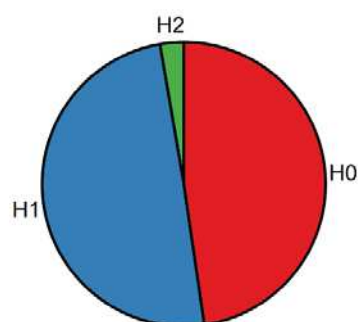
C. Analyse en inférence bayésienne

1. Analyse consommation morphinique

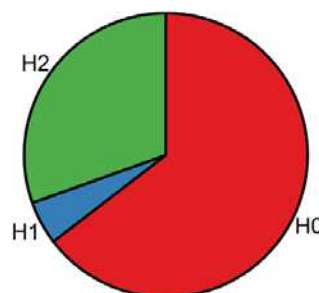
a) Bayesian Informative Hypothesis Evaluation

Le test de Welch permet d'évaluer les probabilités des différentes hypothèses du test. L'application du test de Welch à la dose cumulée de morphine donne les résultats résumés dans les graphiques suivants :

H0 représente l'hypothèse que la dose cumulée soit **identique** dans les deux groupes, **H1** l'hypothèse que la dose cumulée de morphine soit **inférieure** dans le groupe Ropivacaïne, et enfin **H2** l'hypothèse que la dose cumulée de morphine soit **supérieure** dans le groupe Ropivacaïne.



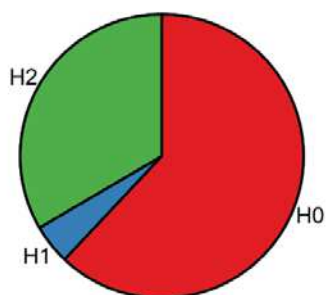
Probabilités
H0 : 47,7%
H1: 49,6%
H2: 2,7%



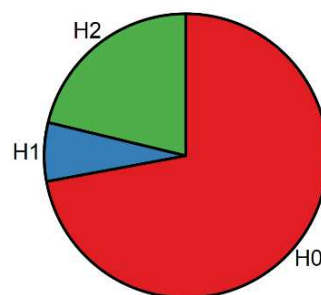
Probabilités
H0: 63,5%
H1: 5%
H2: 30,5%

Dose Titration Morphine

Dose Cumulée de Morphine H24



Probabilités
H0: 69,8%
H1: 4,6%
H2: 33,4%



Probabilités
H0: 72,1%
H1: 6,7%
H2: 21,2%

Dose Cumulée de Morphine H48

Dose Cumulée de Morphine H96

H0 Pas de différence entre les groupes, H1 Placebo>Ropivacaine, H2 Ropivacaine>Placebo

Figure 15: Répartition des probabilités des hypothèses en fonctions des horaires

Le tableau reprend les probabilités des différentes hypothèses aux différents horaires:

Bain Independent Samples Welch's T-Test

	Hypothesis	BF	Posterior probability
DTM	H0: Equal		0.477
	^a H1: Bigger	1.040	0.496
	H2: Smaller	0.057	0.027
DCH1	H0: Equal		0.714
	^a H1: Bigger	0.315	0.225
	H2: Smaller	0.086	0.061
DCH2	H0: Equal		0.639
	^a H1: Bigger	0.494	0.316
	H2: Smaller	0.071	0.046
DCH3	H0: Equal		0.503
	^a H1: Bigger	0.929	0.467
	H2: Smaller	0.059	0.030
DCH4	^a H0: Equal		0.646

Bain Independent Samples Welch's T-Test

		Hypothesis	BF	Posterior probability
		H1: Bigger	0.475	0.307
		H2: Smaller	0.073	0.047
		H0: Equal		0.739
DCH5	a	H1: Bigger	0.256	0.189
		H2: Smaller	0.097	0.072
		H0: Equal		0.735
DCH6	a	H1: Bigger	0.266	0.195
		H2: Smaller	0.095	0.070
		H0: Equal		0.769
DCH9	a	H1: Bigger	0.151	0.116
		H2: Smaller	0.149	0.114
		H0: Equal		0.732
DCH12	a	H1: Bigger	0.098	0.072
		H2: Smaller	0.269	0.197
		H0: Equal		0.646
DCH24	a	H1: Bigger	0.077	0.050
		H2: Smaller	0.472	0.305
		H0: Equal		0.635
DCH36	a	H1: Bigger	0.075	0.048
		H2: Smaller	0.499	0.317
		H0: Equal		0.620
DCH48	a	H1: Bigger	0.073	0.046
		H2: Smaller	0.539	0.334
		H0: Equal		0.698
DCH72	a	H1: Bigger	0.087	0.060
		H2: Smaller	0.346	0.242
		H0: Equal		0.721
DCH96	a	H1: Bigger	0.093	0.067
		H2: Smaller	0.294	0.212

Note. The null hypothesis H0 (equal group means) is tested against H1 (first mean larger than second mean) and H2 (first mean smaller than second mean). The posterior probabilities are based on equal prior probabilities.

^a Variable contains missing values, the rows containing these values are removed in the analysis.

Tableau 14: Répartitions des probabilités de différence entre les groupes en fonction du temps

L'hypothèse initiale que le groupe Placebo consomme plus de morphine que le groupe Ropivacaïne est vrai en ce qui concerne la dose de titration morphine initiale avec une probabilité de 49%.

Puis la probabilité qu'il n'existe pas de différence entre les groupes devient supérieure aux autres hypothèses avec une valeur à 70%. La probabilité initiale que le groupe Placebo consomme plus de morphine reste initialement supérieure à la probabilité inverse dans les

premières 24 heures. De façon surprenante au-delà de 24 heures la probabilité que la consommation de morphine soit supérieure dans le groupe Ropivacaïne devient plus importante avec une probabilité de 33 % à 48 heures.

b) ANOVA Répétée

Une analyse de variance répétée aux différents horaires de la consommation de morphine en fonction du groupe montre que la probabilité qu'il existe une différence de consommation de morphine selon le groupe (BF_{01} de 4,240) ou l'interaction du groupe avec le temps (BF_{01} de 8,635) est modérée. La variation des facteurs dans le groupe Placebo est de -1,1 en moyenne avec un IC97,5% de [-6,289 ; 3,753] et dans le groupe Ropivacaïne de +1,1 en moyenne avec un IC97,5% de [-3,915 ; 6,251]. La répartition de la consommation morphinique dans chaque groupe est regroupée dans le graphique suivant selon deux gaussiennes se recoupant largement (Figure 16).

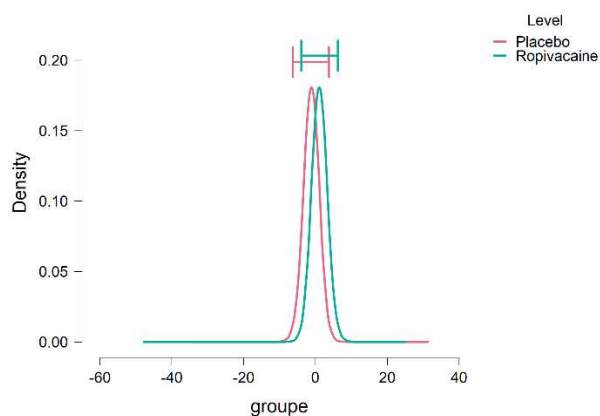


Figure 16: Répartition de la distribution des données de consommation morphinique à H48

Ainsi si on analyse en fonction du temps l'évolution de la consommation cumulée de morphine selon le modèle défini dans l'analyse de variance multiple, on obtient une consommation de morphine supérieure dans le groupe Placebo avant H9 puis le groupe Ropivacaïne devient supérieur en moyenne.

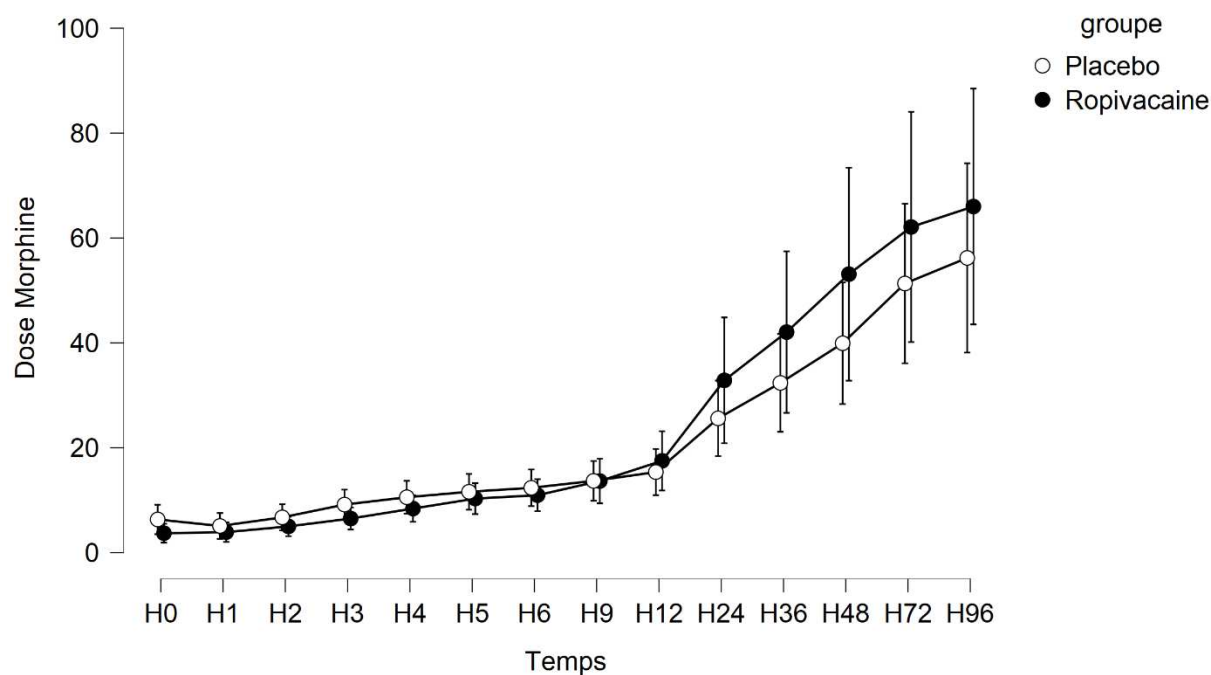


Figure 17: Evolution des consommations morphiniques entre les groupes en fonction du temps

c) T-Test Bayésien

Une analyse en inférence Bayésienne par T test de Student unilatérale est réalisée avec comme hypothèse une consommation de morphine supérieure dans le groupe Ropivacaïne que dans le groupe Placebo. Le tableau suivant regroupe les facteurs bayésiens obtenus lors de ce test.

Bayesian Independent Samples T-Test		
	BF ₋₀	error %
DTM	0.421	~ 0.012
DCH1	0.209	~ 0.004

Bayesian Independent Samples T-Test		
	BF ₀	error %
DCH2	0.291	~0.006
DCH3	0.386	~0.007
DCH4	0.488	~0.022
DCH5	0.683	~0.012
DCH6	0.504	~1.013e -5
DCH9	0.431	~0.014
DCH12	0.674	~0.012
DCH24	0.689	~0.017
DCH36	1.393	~7.903e -6
DCH48	1.403	~2.890e -5
DCH72	1.409	~7.529e -5
DCH96	0.561	~0.001

Note. For all tests, the alternative hypothesis specifies that group *Placebo* is less than group *Ropivacaine*.

Tableau 15: Comparaison bayésienne des consommations morphiniques entre les groupes aux différents horaires de la consommation supérieure dans le groupe Ropivacaine par rapport à l'hypothèse nulle

Il apparait clairement que sur la période inférieure à 24 heures, il existe une probabilité forte à modérée qu'il n'existe pas de différence entre les groupes. Le facteur bayésien de l'hypothèse nulle sur l'infériorité (BF₀) évolue entre 1,465 et 4,776 sur cette période.

A 36 heures il existe une probabilité anecdotique d'infériorité du groupe Placebo sur le groupe Ropivacaine avec un BF₀ de 1,393. Il en est de même avec la dose cumulée de morphine à 48 heures avec un BF₀ de 1,403, ainsi que la dose cumulée de morphine à 72 heures avec un BF₀ de 1,409.

Il semble donc plus vraisemblable que le groupe Ropivacaine consomme en final plus de morphine que le groupe Placebo.

La distribution des données dans le modèle bayésien est résumée dans le tableau 15.

Le critère de jugement principal, la dose de morphine à 48 heures, donne une consommation moyenne de morphine de 55.4 mg dans le groupe Ropivacaine avec un IC95% de [40.328 ; 70.547], contre 42.6 mg dans le groupe Placebo avec un IC95% de [34.662; 50.438].

La répartition des intervalles de crédibilité confirme la faible différence entre les groupes.

Descriptives							
	Group	N	Mean	SD	SE	95% Credible Interval	
						Lower	Upper
DTM	Placebo	43	5.860	6.050	0.923	3.999	7.722
	Ropivacaine	39	6.846	6.788	1.087	4.646	9.047
DCH1	Placebo	32	4.563	5.708	1.009	2.505	6.620
	Ropivacaine	36	4.250	4.519	0.753	2.721	5.779
DCH2	Placebo	40	6.300	5.707	0.902	4.475	8.125
	Ropivacaine	37	6.649	5.851	0.962	4.698	8.599
DCH3	Placebo	43	8.465	6.780	1.034	6.379	10.552
	Ropivacaine	39	9.410	7.322	1.173	7.037	11.784
DCH4	Placebo	41	9.902	7.395	1.155	7.568	12.237
	Ropivacaine	37	11.324	7.934	1.304	8.679	13.970
DCH5	Placebo	41	10.707	7.878	1.230	8.221	13.194
	Ropivacaine	39	12.718	8.147	1.304	10.077	15.359
DCH6	Placebo	43	12.116	8.362	1.275	9.543	14.690
	Ropivacaine	39	13.744	8.614	1.379	10.951	16.536
DCH9	Placebo	43	14.000	8.952	1.365	11.245	16.755
	Ropivacaine	38	15.474	9.661	1.567	12.298	18.649
DCH12	Placebo	43	15.860	10.070	1.536	12.761	18.960
	Ropivacaine	37	18.514	11.303	1.858	14.745	22.282
DCH24	Placebo	38	26.947	16.082	2.609	21.661	32.234
	Ropivacaine	38	32.184	24.061	3.903	24.276	40.093
DCH36	Placebo	40	34.875	20.298	3.209	28.383	41.367
	Ropivacaine	34	45.176	33.464	5.739	33.500	56.853
DCH48	Placebo	40	42.550	24.664	3.900	34.662	50.438
	Ropivacaine	32	55.438	41.908	7.408	40.328	70.547
DCH72	Placebo	37	51.432	32.126	5.281	40.721	62.144
	Ropivacaine	30	67.967	51.032	9.317	48.911	87.022
DCH96	Placebo	35	57.686	38.487	6.505	44.465	70.906
	Ropivacaine	24	67.167	47.567	9.710	47.081	87.253

Tableau 16: Répartitions des moyennes des différentes consommations morphiniques en fonction du temps et du groupe

d) Analyse séquentielle

Une analyse séquentielle permet de visualiser l'évolution du facteur bayésien en fonction des différents à prioris sur le résultat.

Pour la dose de titration de morphine il est 6,8 fois plus probable qu'il n'existe pas de différence entre le groupe Placebo et le groupe Ropivacaïne. En prenant l'hypothèse à priori qu'il existe une consommation très supérieure dans le groupe Placebo, il existe une forte probabilité qu'il n'existe pas de différence entre les groupes avec un BF_{+0} à 0,07631.

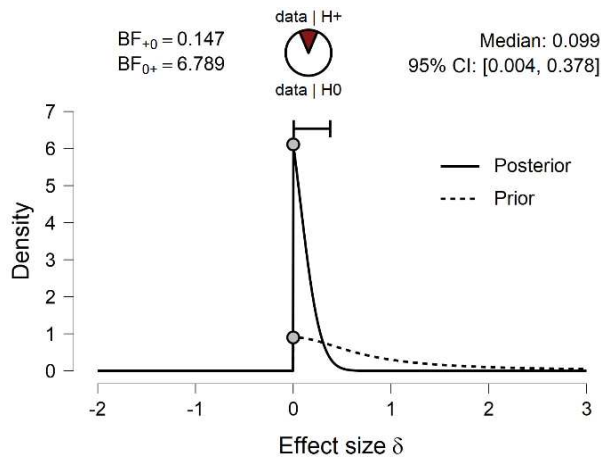


Figure 18: Distribution de la Dose de Titration Morphinique à priori et à postériori

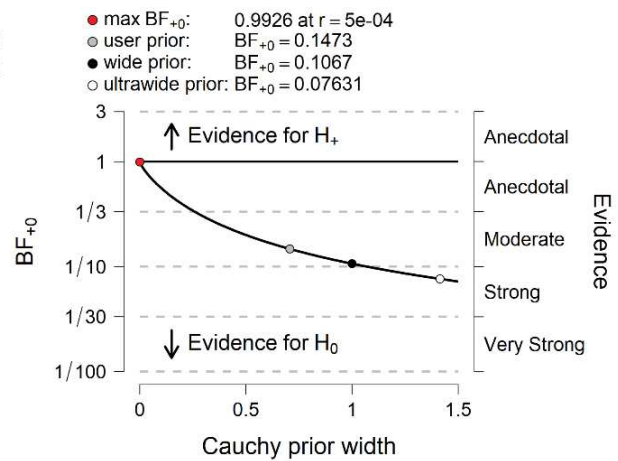


Figure 19: Evolution du facteur Bayésien en fonction des différents à prioris

Concernant le critère de jugement principal soit la dose de morphine cumulée à 48 h, il existe une preuve anecdotique que le groupe Placebo consomme moins de morphine que le groupe Ropivacaïne (BF_{-0} de 1,4).

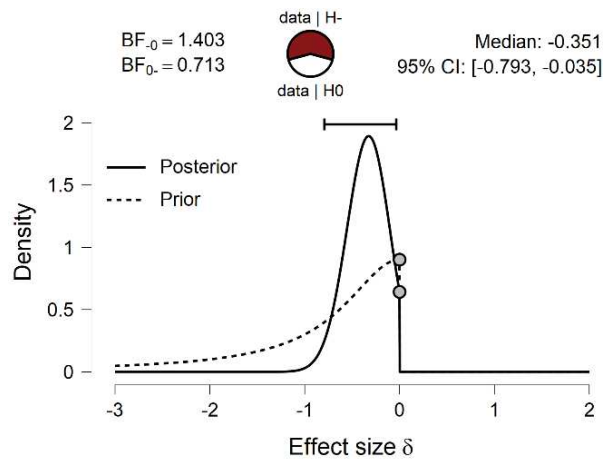


Figure 20: Distribution de la Dose Cumulée de morphine à H48 à priori et à postériori

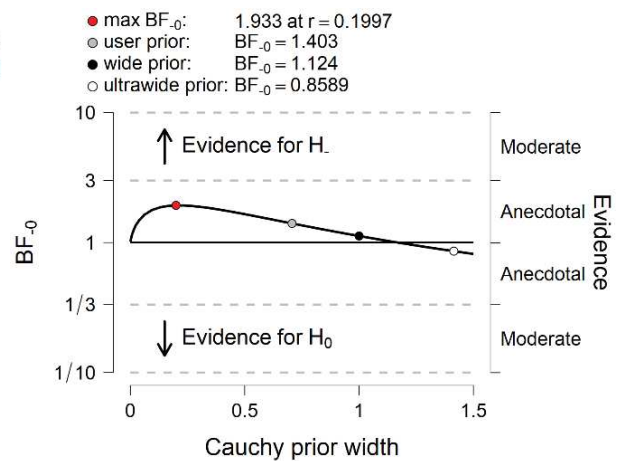


Figure 21: Evolution du facteur Bayésien en fonction des différents à priori

e) T-Test avec a priori étude préliminaire

Le résultat du facteur bayésien est dépendant de l'a priori.

En fixant comme à priori les résultats d'une étude préliminaire menée dans le service sur le cathéter cicatriciel (diminution de 15 mg de morphine dans le groupe Ropivacaïne avec un IC 95% de [12,3 ; 17,7]). On obtient alors les résultats présentés dans le tableau et les graphiques suivants.

Bayesian Independent Samples T-Test		
	BF ₀₊	error %
DTM	50.181	~ 0.002
DCH1	17.070	~ 0.023
DCH2	33.123	~ 0.004
DCH3	46.820	~ 0.002
DCH4	53.048	~ 0.036
DCH5	66.507	~ 5.245e-4
DCH6	56.993	~ 0.002
DCH9	50.329	~ 0.002
DCH12	65.765	~ 4.676e-4
DCH24	63.853	~ 3.304e-4
DCH36	83.635	~ 0.004
DCH48	81.656	~ 0.005
DCH72	77.274	~ 0.005

Bayesian Independent Samples T-Test		
	BF_{0+}	error %
DCH96	42.666	~ 0.002

Note. For all tests, the alternative hypothesis specifies that group *Placebo* is greater than group *Ropivacaine*.

Tableau 17: Comparaison Bayésienne entre les groupes aux horaires avec à priori l'étude préliminaire

Il existe ainsi une forte vraisemblance qu'il n'existe pas de différence entre les groupes. L'analyse des facteurs bayésiens montre une très forte preuve de l'absence de différence entre les groupes avec des facteurs bayésiens supérieurs à 30.

L'analyse de l'infériorité de consommation de morphine du groupe Placebo pour le paramètre dose de titration de morphine, il apparaît 1,079 fois plus vraisemblable qu'il n'existe pas de différence entre les groupes. Pour le critère de jugement principal, il semble 2,246 fois plus vraisemblable que le groupe Ropivacaine consomme plus de morphine à 48 heures que le groupe Placebo. Enfin si on considère la consommation de morphine à 96 heures il est 1.105 fois plus vraisemblable qu'un patient du groupe Ropivacaine ait une dose cumulée de morphine plus importante qu'un patient du groupe Placebo.

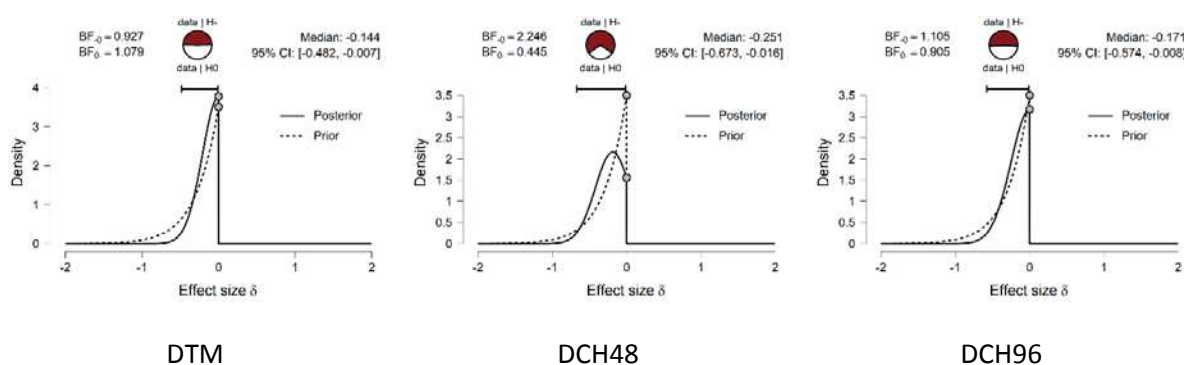


Figure 22: Distribution de la différence de consommation morphinique entre les groupes comparée à la distribution de la différence de l'étude préliminaire aux différents horaires

f) Conclusion analyse comparative dose de morphine

Il existe donc une vraisemblance modérée à forte selon l'a priori que la dose de morphine ne soit pas différente entre les groupes. Il existe quand même une vraisemblance modérée que le groupe Ropivacaïne consomme plus de morphine que le groupe Placebo.

2. Analyse EVA

L'analyse bayésienne des différences de l'EVA au Repos entre les groupes retrouve une tendance modérée initiale à H0, H1 et H2 qu'il n'existe pas de différence entre les groupes avec des facteurs bayésiens évoluant entre 0,245 et 0,507.

Dans un second temps à H3, H4, H5, H6 et H9, il existe une vraisemblance modérée que l'EVA au repos soit supérieure dans le groupe Placebo par rapport au groupe Ropivacaïne. Les facteurs bayésiens évoluent alors entre 1,139 et 3,572.

Au delà de H12 (jusqu'à 96 heures), il existe une vraisemblance modérée qu'il n'existe plus de différences d'EVA entre les groupes avec des facteurs bayésiens évoluant entre 0,252 et 0,682.

	BF ₁₀	W	Rhat
EVAavantTM	0.245	814.000	1.000
EVARH1	0.277	420.000	1.000
EVARH2	0.507	797.000	1.000
EVARH3	2.509	1086.500	1.000
EVARH4	2.550	1091.500	1.000
EVARH5	3.572	1019.000	1.000
EVARH6	1.139	987.000	1.000
EVARH9	1.250	1042.500	1.000
EVARH12	0.291	849.500	1.001
EVARH24	0.436	938.000	1.000
EVARH36	0.682	920.000	1.000
EVARH48	0.256	751.500	1.000
EVARH72	2.943	843.500	1.001
EVARH96	0.295	515.000	1.000

Note. Result based on data augmentation algorithm with 5 chains of 1000 iterations.

Tableau 18: Comparaison Bayésienne de l'EVA au repos aux différents horaires

Concernant les EVA à l'Effort, il ne semble pas exister de différence entre les groupes avec un degré de certitude modérée. Les facteurs Bayésiens évoluent entre 0,250 et 0,949.

	BF ₁₀	W
EVAEH1	0.288	383.000
EVAEH2	0.309	592.000
EVAEH3	0.949	940.500
EVAEH4	2.982	974.500
EVAEH5	0.425	742.500
EVAEH6	0.463	852.500
EVAEH9	0.306	851.000
EVAEH12	0.245	756.000
EVAEH24	0.333	846.500
EVAEH36	0.256	734.000
EVAEH48	0.250	676.000
EVAEH72	1.102	738.500
EVAEH96	0.283	524.000

Tableau 19: Comparaison Bayésienne de l'EVA à l'effort aux différents horaires

Enfin si on étudie la corrélation entre les EVA au Repos et à l'Effort, on retrouve une forte corrélation. Les facteurs bayésiens sont tous supérieurs à 100 témoignant d'une très forte vraisemblance de corrélation entre les EVA avec des tau B de Kendall évoluant entre 0,549 et 0,818.

Bayesian Kendall's Tau Correlations						
	n	Kendall's tau B	BF ₁₀	Lower 95% CI	Upper 95% CI	
EVARH1 - EVAEH1	55	0.819	***	4.632e +15	0.591	0.909
EVARH2 - EVAEH2	65	0.712	***	1.364e +14	0.515	0.826
EVARH3 - EVAEH3	77	0.649	***	1.183e +14	0.475	0.765
EVARH4 - EVAEH4	76	0.617	***	2.674e +12	0.443	0.736
EVARH5 - EVAEH5	71	0.680	***	1.467e +14	0.495	0.796
EVARH6 - EVAEH6	76	0.614	***	2.033e +12	0.440	0.733
EVARH9 - EVAEH9	79	0.578	***	2.090e +11	0.410	0.699
EVARH12 - EVAEH12	78	0.549	***	9.159e +9	0.380	0.671
EVARH24 - EVAEH24	78	0.603	***	1.562e +12	0.432	0.722
EVARH36 - EVAEH36	73	0.577	***	1.963e +10	0.401	0.701
EVARH48 - EVAEH48	74	0.527	***	3.889e +8	0.355	0.653
EVARH72 - EVAEH72	69	0.660	***	7.664e +12	0.474	0.779
EVARH96 - EVAEH96	64	0.640	***	1.283e +11	0.447	0.765

* BF₁₀ > 10, ** BF₁₀ > 30, *** BF₁₀ > 100

Tableau 20: Comparaison Bayésienne des EVA au repos et l'effort aux différents horaires

3. Analyse effet indésirables morphiniques

L'analyse en inférence bayésienne de la survenue des effets indésirables liés à la morphine ne retrouve pas de probabilité de différence significative entre les groupes, ni pour la SpO₂, ni pour la fréquence respiratoire.

	BF ₁₀	W		BF ₁₀	W
satH1	0.372	1001.000	FrH1	0.435	1026.000
satH2	0.245	851.500	FrH2	0.340	963.500
satH3	0.237	866.500	FrH3	0.662	672.000
satH4	0.331	945.000	FrH4	0.350	965.000
satH5	1.699	1057.500	FrH5	0.239	773.000
satH6	0.391	933.000	FrH6	0.269	711.500
satH9	0.271	896.500	FrH9	0.576	578.000
satH12	0.266	906.500	FrH12	0.279	747.500
satH24	0.308	928.000	FrH24	1.508	1002.500
satH36	0.279	774.500	FrH36	0.733	817.500
satH48	0.255	772.500	FrH48	0.956	809.000
satH72	0.363	747.500	FrH72	0.320	684.000
satH96	0.261	588.500	FrH96	0.489	619.000

Tableau 21: Comparaison Bayésienne entre les groupes des paramètres respiratoires

Sur le plan des nausées et vomissements, du prurit et de l'administration d'Ondansétron, les incidences des événements sont trop faibles pour mener une analyse statistique.

Concernant les scores de sédation, il ne semble pas exister de différence entre les groupes. La vraisemblance semble modérée avec des Facteurs Bayésiens qui évoluent de 0,251 à 0,687 aux différents horaires.

4. Analyse différence hémodynamique

L'analyse en inférence bayésienne des paramètres hémodynamiques entre les groupes est résumée dans le tableau en annexe. Il existe des paramètres qui sont très vraisemblablement différents entre les groupes (exemple les PASH48 et PADH48) sans pour autant que les différences observées ne soient cliniquement significatives (voir analyse descriptive précédente).

5. Régression linéaire

Une régression linéaire est réalisée en fonction du temps et de la moyenne de la dose cumulée de morphine du groupe Placebo. On obtient les résultats regroupés dans les tableaux suivants.

Model Comparison - Moyenne Groupe Ropivacaïne

Models	P(M)	P(M data)	BF _M	BF ₁₀	R ²
Moyenne DCM Placebo	0.500	0.655	1.899	1.000	0.992
Temps	0.500	0.345	0.527	0.527	0.995

Posterior Summaries of Coefficients

Coefficient	Mean	SD	P(incl)	P(incl data)	BF _{inclusion}	97.5% Credible Interval	
						Lower	Upper
Intercept	26.204	0.525	1.000	1.000	1.000	24.793	27.495
Temps	-0.072	0.109	0.500	0.345	0.527	-0.318	0.000
Moyenne DCM Placebo	1.393	0.180	1.000	1.000	1.000	1.192	1.824

Tableau 22: Probabilité des différents déterminants du modèle de la consommation moyenne de morphine en fonction du temps (Tableau supérieur), Coefficient des différents paramètres du modèle (Tableau inférieur)

Ainsi après régression linéaire dans le modèle, il existe une probabilité de 65,5% que le coefficient de la Ropivacaïne soit supérieur à celui du groupe Placebo avec une différence de coefficient de 0,4 et un IC97,5% de [0,192 ;0,824] de morphine supplémentaire dans le groupe Ropivacaïne.

La dépendance au temps en heure reste très faible (-0.072) mais cependant négative (IC97.5% de [-0.318 ;0.0]).

Donc, il existe une petite probabilité de différence des moyennes entre les groupes avec la moyenne de DCM du groupe Ropivacaïne supérieure au groupe Placebo.

6. Analyse des facteurs confondants

a) Variance induite par étude intermédiaire

Une analyse par T-test des données avant et après l'analyse intermédiaire ne retrouve pas de différence avec une association modérée à forte (BF_{01} vers 4) comme le résume le tableau 22. L'analyse intermédiaire n'a donc pas entraîné de variations dans les données, il ne s'agit pas d'un facteur confondant.

Bayesian Paired Samples T-Test			
Measure 1	Measure 2	BF_{01}	error %
DTM Prior 0	- DTM Post	4.822	0.022
DCH48 Prior	- DCH 48 Post	4.483	0.033
DCH96 Prior	- DCH 96 Post	4.172	0.022

Tableau 23: Comparaison Bayésienne des moyennes des consommations morphiniques lors de la titration, à H48 et H96

Une analyse en covariance sur le critère de jugement principal ne retrouve pas de probabilité de covariance entre la dose cumulée de morphine à 48h lors de l'analyse intermédiaire et la dose cumulée de morphine à 48h dans la suite pour les deux groupes. Il existe une association modérée (BF_{01} de 2,29) sur l'hypothèse qu'il n'existe pas de corrélation avant/après sur le critère de jugement principal.

b) Corrélation Prémédication et dose cumulée de morphine à 96 heures

Quand on étudie en analyse par covariance l'influence de la prémédication sur la consommation morphinique en fonction des différents groupes, on ne retrouve que peu d'effet de celle-ci sur la consommation morphinique finale à 96 heures. En effet, les facteurs bayésiens de l'hypothèse de différence sur l'hypothèse nulle évoluent entre 1,850 et 1,278 soit

un argument anecdotique pour une différence par rapport à l'hypothèse nulle.

Le modèle ainsi obtenu de la dose cumulée selon le groupe en fonction de la prémédication présente donc une faible explication de la variance de la dose cumulée de morphine à 48 heures avec un R^2 à 0,29 soit seulement 29% d'explication de la variance. De plus il est à noter un très haut pourcentage d'erreur > 50% en ce qui concerne l'Atarax administré le jour de l'opération.

Model Comparison					
Models	P(M)	P(M data)	BF _M	BF ₁₀	error %
Groupe	0.006	0.049	8.639	1.000	
Temesta veille	0.006	0.092	16.719	1.850	2.998
Atarax jour d'opération	0.006	0.064	11.340	1.293	53.664
Atarax veille	0.006	0.063	11.200	1.278	2.135

Note. All models include groupe

Tableau 24: Comparaison des probabilité de participation des différents facteur de premedication dans la dose cumulée de morphine à 48H

Il existe une faible probabilité que l'administration la veille de l'intervention soit de Témesta (9.2%) soit d'Atarax (6.3%) permettent de diminuer la dose cumulée finale de morphine.

c) Interaction du chirurgien sur la dose cumulée de morphine à 96 heures selon le groupe

Une analyse de la variance de la dose cumulée de morphine à 96 heures selon le groupe et le chirurgien est réalisée. On ne retrouve pas de différence induite par le chirurgien. La probabilité de l'effet du chirurgien dans le modèle est de 14% avec une vraisemblance modérée d'absence d'effet (BF de 0,173). La répartition des différents chirurgiens et de leur effet sur le modèle est résumée dans le graphique ci-dessous.

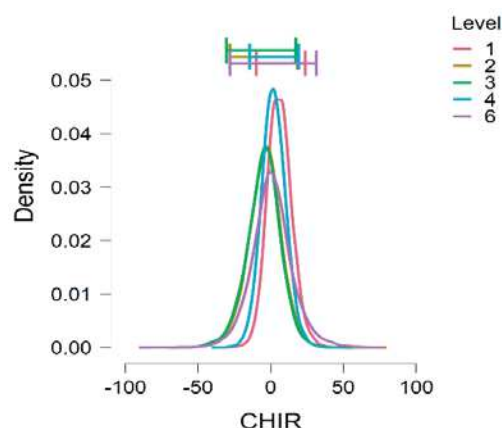


Figure 23: : Répartition de l'impact de chacun des chirurgiens dans la consommation de morphine à H48

d) Analyse de la dose cumulée de morphine à 96 heures selon le groupe en fonction des paramètres de la chirurgie

On réalise une analyse de variance de la dose cumulée de morphine à 96 heures en fonction du groupe par rapport aux différents paramètres de la chirurgie. Il en ressort qu'aucun paramètre de la chirurgie n'est associé à la dose cumulée de morphine à 96 heures.

En effet les facteurs bayésiens sont tous en faveur d'une association modérée à l'hypothèse nulle avec des probabilités d'interaction dans le modèle d'environ 5 à 6%.

Model Comparison					
Models	P(M)	P(M data)	BF _M	BF ₁₀	error %
groupe	0.003	0.190	78.302	1.000	
typeop	0.003	0.065	23.309	0.344	0.924
nbredrains	0.003	0.058	20.386	0.303	2.152
fractures	0.003	0.055	19.347	0.288	1.771
typethoraco	0.003	0.052	18.356	0.274	2.522
dur.echir	0.003	0.051	17.923	0.268	1.077

Tableau 25: Probabilité de participation des différents facteurs dans le modèle de consommation de morphine à H96

e) Corrélation dose totale de titration morphine initiale en SSPI et demande totale de morphine à 96 heures

L'analyse de la corrélation entre la Dose de Titration Morphine initiale en SSPI et le nombre de Demande Totale de morphine à H48 et H96 retrouve une corrélation positive avec un tau B de Kendall à 0,242 et 0,230 à 48 et 96 heures respectivement. Le facteur bayésien reporte une preuve forte de cette corrélation à 48 heures avec une valeur de 28,146 et un plus modéré (9.002) pour la corrélation à 96 heures.

Bayesian Kendall's Tau Correlations						
		n	Kendall's tau B	BF ₊ 0	Lower 95% CI	Upper 95% CI
DTM	- DTH48	73	0.242	*	28.146	0.083
DTM	- DTH96	60	0.230		9.002	0.059

* BF₊0 > 10, ** BF₊0 > 30, *** BF₊0 > 100

Note. For all tests, the alternative hypothesis specifies that the correlation is positive.

Tableau 26: Corrélation Dose Titration Morphine, Demandes Totales de Morphine à H 48 et H96

D. Analyse Pharmacologique

1. Dosages plasmatiques de Ropivacaïne

Sur les 46 patients ayant reçu de la Ropivacaïne, nous avons pu calculer 38 profils pharmacodynamique (Cmax, Tmax, AUC, T1/2). Nous avons obtenu pour 32 patients l'ensemble des prélèvements, pour les 6 autres il manquait entre 1 et 3 temps de prélèvement.

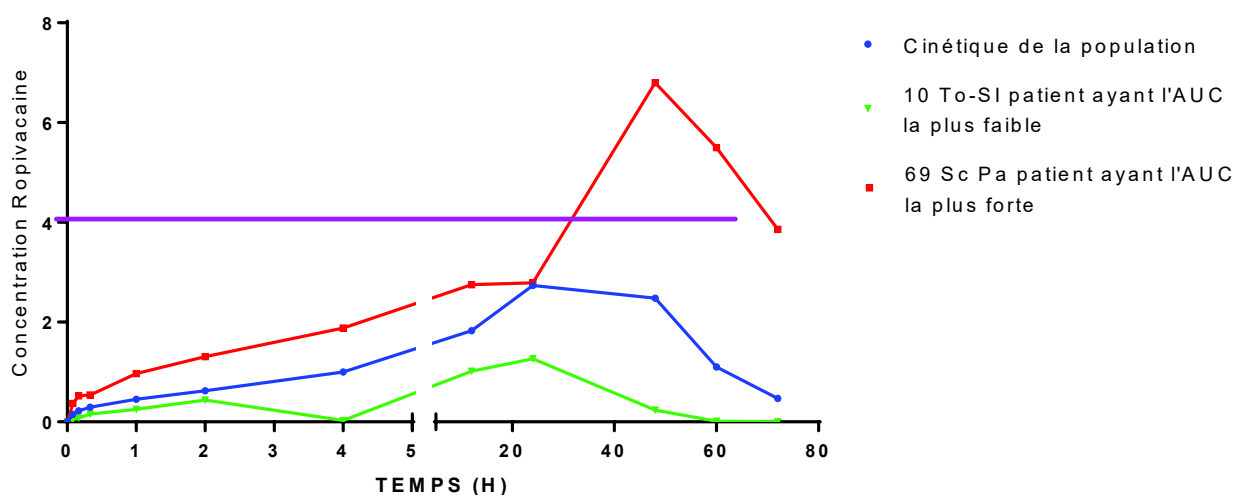
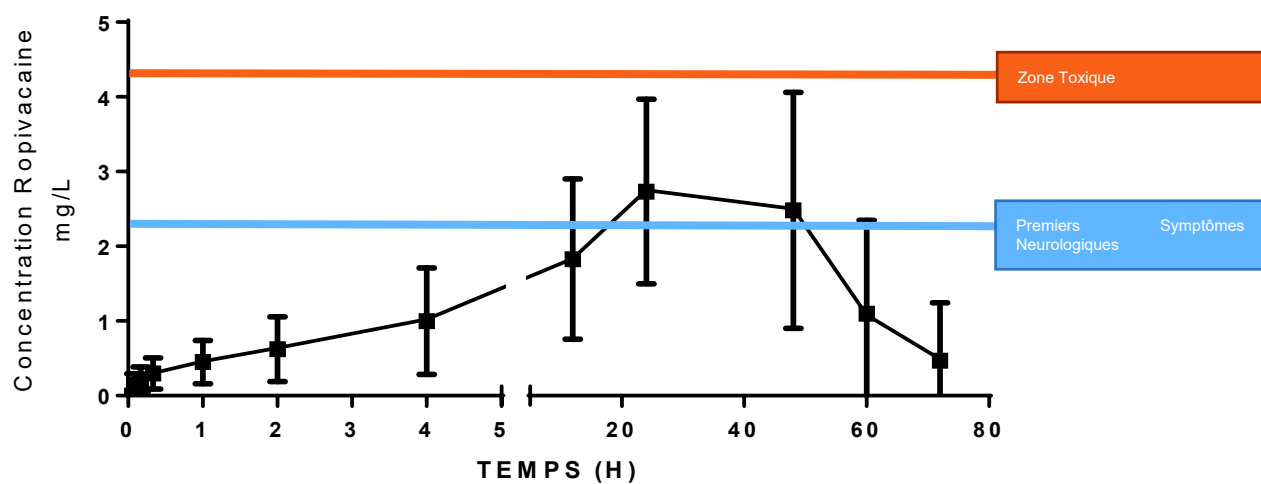
Les paramètres pharmacocinétiques moyens que l'on retrouve sont Cmax à 3.081 mg/L (+/- 1,398) avec un Tmax à 30,32 H (+/-11,75), une Aire sous la courbe (AUC) 132 h.mg/L (+/- 68,63) ainsi qu'un T1/2 à 14,4H (+/- 4,13). Il existe une grande variabilité de l'AUC allant de 38 à 302 h.mg/L.

	AUC (h.mg/L)	Concentration maximale (mg/L)	Pic de la courbe (H)	Temps ½ (H)
Nombre de mesure	38	38	38	38
Valeur minimale	38,39	1,1	12	12
Médiane	110,2	2,854	24	12,5
Valeur Maximale	301,8	6,8	48	27,8
Moyenne	132	3,081	30,32	14,4
Ecart type	68,63	1,398	11,75	4,13

Tableau 27: Descriptif des résultats pharmacocinétiques de la population ayant reçu de la Ropivacaïne.

Lorsque l'on regarde la courbe cinétique des concentrations de Ropivacaïne en fonction du temps pour la population, on observe une augmentation rapide initiale des taux plasmatiques suivie par une augmentation progressive des concentrations avec un pic à 24H. Un plateau de concentration existe entre 24 et 48H. Après l'arrêt du traitement la concentration décroît progressivement pour atteindre une concentration proche de 0 dans la majorité des cas à 72h après le début du traitement (24 heures après la fin de l'administration continue).

Figure 24 : Concentrations moyennes de Ropivacaïne de la population (n=38)



En bleu la cinétique de la moyenne des concentrations des 38 patients inclus, en rouge la cinétique du patient ayant la plus forte AUC (301,8 h.mg/L) et en vert la cinétique du patient ayant la plus faible AUC (38,4 h.mg/L).

Figure 25: Cinétique de la concentration de Ropivacaïne en fonction du temps.

La concentration considérée toxique de Ropivacaïne étant de 4 mg/L, nous pouvons observer que 8 patients présentent des concentrations supérieures à 4 mg/L, soit 21% des patients. Cependant aucun symptôme clinique d'intoxication aux anesthésiques locaux n'a été déploré.

2. Dosages pleuraux de Ropivacaine

Parmi les 92 patients de l'étude que nous avons analysé, 6 patients ont bénéficié d'une analyse du liquide pleural (4 du groupe Ropivacaïne et 2 du groupe Placebo). Les résultats sont présentés dans le tableau suivant. Les concentrations de Ropivacaïne présentes dans le drainage pleural semblent inversement proportionnelles à l'AUC plasmatique des patients.

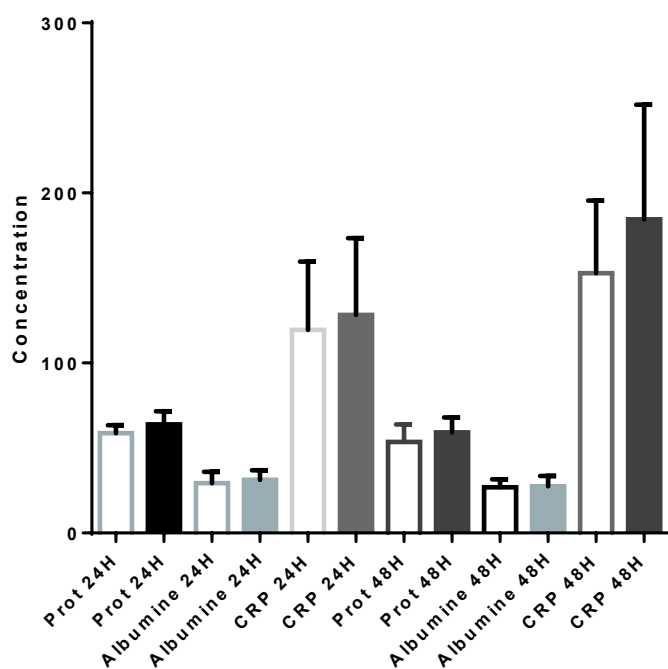
Patient	66 Me-Ja	68 Sc-Ro	69 Sc-Pa	70 Fr-Mu	82 Bl-Er	86 Fr Je
Bras	Placebo	Ropivacaïne	Ropivacaïne	Ropivacaïne	Ropivacaïne	Placebo
AUC (h.mg/L)	NA	111,2	301,8	64.32	73.52	NA
Concentration max mg/L	NA	2,76	6.80	1.21	3,10	NA
Temps pic	NA	24	48	12	12	NA
Concentration Ropivacaïne dans le liquide d'aspiration	0 mg/L	224,5 mg/L	52,5 mg/L	205,8 mg/L	107,8 mg/L	0 mg/L

Tableau 28: Concentrations en Ropivacaïne des liquides d'aspiration pour les patients pour lesquels l'analyse a pu être réalisée.

3. Dosage des protéines plasmatiques

Par ailleurs, nous avons réalisé chez quelques patients des dosages de protéines totales d'albumine et de CRP à 24 et 48H pour voir s'il existe un lien entre les concentrations plasmatiques élevées de Ropivacaïne et la concentration en protéines plasmatiques. La toxicité est liée à la fraction libre de Ropivacaïne, un taux de protéinémie élevée pourrait expliquer pourquoi des concentrations plasmatiques totales (libre + liée) de Ropivacaïne n'induit pas de symptômes cliniques de toxicité.

Il n'existe aucune différence significative entre les 2 groupes Ropivacaïne et Placebo pour aucun paramètre ni le temps (Figure 26). Un résultat étonnant ressort pourtant de ces analyses, les concentrations en CRP augmentent plus entre 24 et 48H chez les patients traités à la Ropivacaïne que les patients sous placebo (Figure 27).



Les barres vides représentent le groupe Placebo et les pleines le groupe Ropivacaïne

Figure 26: Comparaison entre les groupes des Protéines plasmatiques, CRP Albumine à 24h et 48h

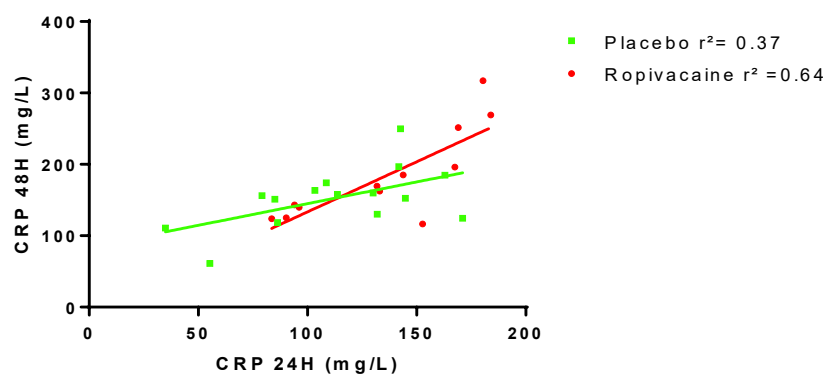


Figure 27: Corrélation entre les concentrations de CRP mesurées à 24 et 48H après le traitement par Ropivacaine.

4. Corrélation AUC et DCH48

L'analyse fréquentiste de la corrélation entre l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de Ropivacaine (AUC) et la dose cumulée de morphine (DCHxx) ne retrouve pas de corrélation significative entre les groupes à 48 heures (p de 0,834) ni à 96 heures (p de 0,550).

	n	Pearson's r	p	Lower 95% CI	Upper 95% CI
AUC - DCH48	29	0.041	0.834	-0.331	0.401
AUC - DCH96	21	0.138	0.550	-0.312	0.538

* p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Tableau 29: Corrélation Bayésienne entre l'aire sous la courbe (AUC) et la Dose Cumulée de morphine à H48 et H96.

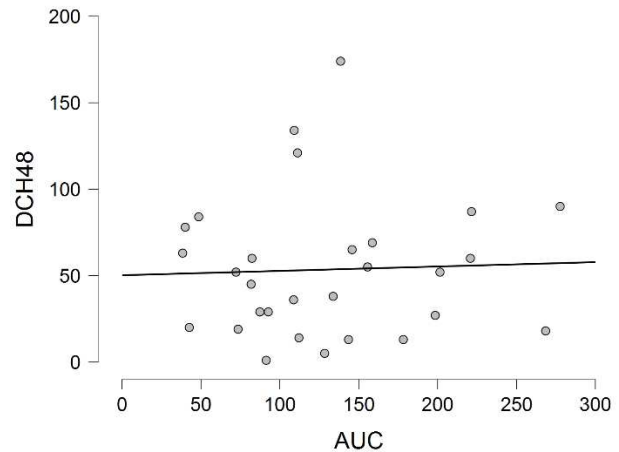


Figure 28: Dose Cumulée de morphine à H48 en fonction de l'aire sous la courbe

L'analyse en inférence Bayésienne de la recherche d'une même corrélation entre l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de Ropivacaïne et la dose cumulée de morphine à 48 heures ne retrouve pas non plus de corrélation évidente (BF_{10} 0.236). Il y a en effet 4 fois plus d'association avec l'hypothèse nulle ($1/BF_{10}$).

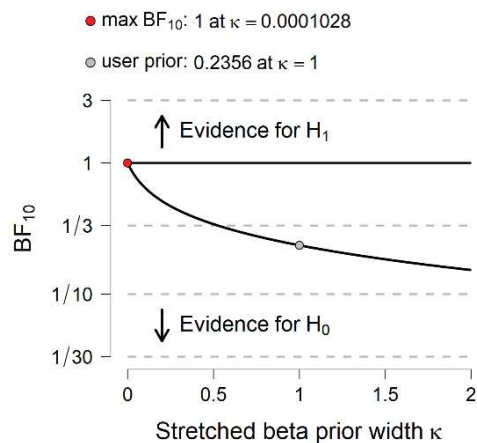


Figure 29: Evolution du facteur Bayésien selon l'hypothèse initiale

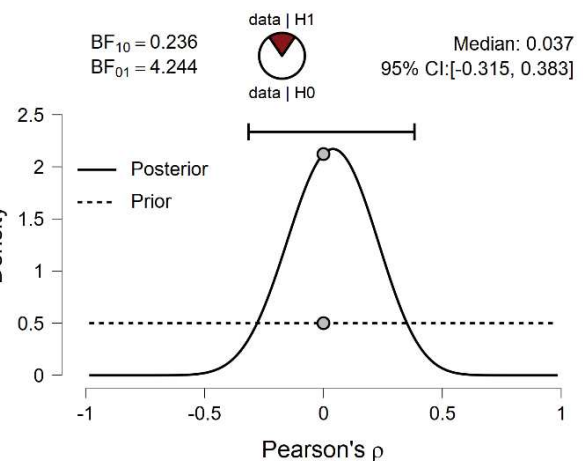


Figure 30: Distribution du coefficient de Pearson par rapport à l'hypothèse initiale

5. Facteurs associés à L'AUC

a) Facteurs démographiques

Lorsque l'on réalise une analyse en covariance pour définir les paramètres démographiques liés à la variance de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction des paramètres âge, poids, taille, sexe, score ASA, tabagisme. Il en ressort que seule la consommation tabagique est associée de façon anecdotique à l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de Ropivacaïne. Le facteur bayésien de la supériorité par rapport à l'hypothèse nulle est de 1,070.

b) Facteurs chirurgicaux

Une analyse de variance sur les facteurs chirurgicaux pouvant être responsable de la variance du facteur aire sous la courbe de la concentration plasmatique de Ropivacaïne. Il ressort une preuve anecdotique à modérée qu'il n'existe aucun facteur ou aucune association de facteur dans le modèle pouvant faire varier l'AUC avec des facteurs bayésiens évoluant entre 0,620 et 0,124. Aucun facteur tels que le nombre de fracture, le chirurgien, le type de thoracotomie, le type d'opération, le nombre de drains n'est associé avec la variation de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de Ropivacaïne.

6. Régression linéaire dose de morphine, concentration Ropivacaïne fonction du temps

On se propose de réaliser une régression linéaire de la dose moyenne de morphine dans le groupe Ropivacaïne jusqu'à H36 en fonction de la dose moyenne de morphine à H36 dans le groupe Placebo, du temps et de la concentration moyenne plasmatique jusqu'à H36. Le choix de H36 a été choisi car la fonction concentration moyenne plasmatique de Ropivacaïne est linéaire avant H36 puis une phase de plateau apparaît et une décroissance.

Le modèle obtenu retrouve une absence de corrélation entre la concentration plasmatique de Ropivacaïne, en effet le coefficient de la variable concentration moyenne de Ropivacaïne est de -0,093 mais avec un IC97,5% [-1,881 ; 0,101]. La probabilité de participation de la variable dans le modèle à posteriori après résultat est négligeable ($<5e-4$).

Encore une fois après régression linéaire dans le modèle, on retrouve qu'il existe une probabilité de 94,1% que le coefficient du groupe Ropivacaïne soit supérieur à celui du groupe Placebo avec une différence de coefficient non significative de -0,028 avec un IC97,5% [-0,376 ; 0,590] de morphine supplémentaire

V. Discussion

A. Résultat principal

En analyse fréquentiste la consommation de morphine à 48H n'est pas différente entre le groupe Placebo et le groupe Ropivacaine. Lors d'une analyse des résultats par analyse en inférence bayésienne, il est 1,409 fois plus probable que le groupe Ropivacaine consomme plus de morphine que le groupe Placebo avec une probabilité de 53,9%. Cette observation est confirmée avec une régression linéaire avec un modèle selon une étude préliminaire menée dans notre service. En implémentant les données réellement observées comme « à priori », il existe une probabilité de 65,5% que le groupe Ropivacaine consomme plus de morphine que le groupe Placebo, cette différence de coefficients est de l'ordre de 1,4 avec IC97,5% [1,192 ;1,824]. L'analyse des facteurs confondants potentiels retrouve un rôle anecdotique de la prémédication. Ni la dose totale peropératoire de Sufentanil, ni le chirurgien et ni le fait d'avoir réalisé une analyse intermédiaire n'ont introduit de facteurs confondants. Lorsqu'on réalise un modèle avec tous les facteurs confondants potentiels, on ne retrouve pas d'action du groupe sur la consommation morphinique. L'intérêt de la mise en place du cathéter cicatriciel en post thoracotomie semble donc très peu intéressant pour diminuer la consommation morphinique totale à 48 heures.

Les bénéfices à long terme du cathéter cicatriciel n'ont cependant pas été étudiés dans notre étude. L'infiltration continue d'anesthésiques locaux au niveau de la cicatrice pourrait diminuer la constitution de névromes, limiter les phénomènes de sensibilisation nerveuse au niveau du

site opératoire et réduire les boucles d'auto-activation centrales responsables de la survenue des douleurs chroniques post thoracotomie.

Concernant les critères secondaires, il n'y a pas de différence en analyse fréquentiste ni de probabilité de différence en inférence bayésienne sur l'EVA au repos et à l'effort, les effets indésirables morphiniques ni les effets hémodynamiques.

Point intéressant, on retrouve une preuve forte de la corrélation entre la dose de titration morphinique et le nombre de demandes totales de morphines à 48 et 96 heures avec une valeur de facteur bayésien de 28,146. Ainsi la dose de titration de morphine au réveil est déjà prédictive de la consommation future de morphine. Ceci est un point intéressant puisque l'anesthésiste peut estimer dès la salle de réveil le besoin futur en morphine post opératoire du patient et peut ainsi mettre en place des mesures pour limiter la consommation de morphine au service dès la salle de réveil.

B. Validité externe

En analysant la littérature, dans une étude comparant la péridurale et le cathéter cicatriciel, Luketich et al retrouvent eux aussi un effet bénéfique du cathéter cicatriciel sur la douleur post opératoire⁹⁴. Eng et al retrouvent eux aussi un intérêt à l'infiltration continue de Bupivacaine en post opératoire de thoracotomie avec une amélioration des paramètres respiratoires et les scores de douleur contre placebo²⁶. De même que Dryden et al qui retrouvent un intérêt du bloc intercostal continu à la Bupivacaine en thoracotomie contre placebo sur une cohorte de 20 patients. Chan et al en utilisant des bolus intermittent de Bupivacaine avec des cathéters

sous costaux supérieur et inférieurs retrouvent un intérêt contre placebo mais sur un faible effectif⁹⁵. Sağiroğlu et al retrouvent eux aussi un intérêt du cathéter cicatriciel dans la thoracotomie en comparaison à la péridurale⁹⁶. Wheathley et al retrouvent eux aussi un intérêt d'une pompe elastométrique à la Bupivacaine sur la réduction des douleurs post thoracotomie⁹⁷. Enfin Gebhardt et al bien que ne montrant une légère infériorité du cathéter cicatriciel par rapport à la péridurale ont montré l'efficacité du cathéter pour la réduction des couts et des durées d'hospitalisation⁹⁸. Bien qu'encourageantes, toutes ces études ont été réalisées sur des petits groupes de patients, sans groupe contrôle, sans aveugle ou sans randomisation. De plus la plupart de ces études le placement du cathéter varie les rendant difficilement comparable et les consommations morphiniques sont importantes de l'ordre de 100mg dans les 48 premières heures soit deux fois plus que dans notre groupe contrôle.

Une méta-analyse de Detterbeck et al retrouve que seule une technique de blocage des nerfs intercostaux par voie extra-pleurale en pellant la plèvre était efficace dans la réduction des doses de morphine post-opératoire, les autres techniques ne permettant pas de diminuer la consommation morphinique⁶³. Joshi et al retrouvent dans une autre méta-analyse un intérêt des cathéters intercostaux. Ils décrivent un intérêt tout particulier chez les patients contre-indiqués à la péridurale thoracique. Cependant cette méta-analyse se base sur des études extrêmement hétérogènes ce qui selon leurs aveux propre limite la généralisation de la technique⁹⁹.

Notre étude est la première étude, randomisée, contrôlée, en double aveugle étudiant le cathéter cicatriciel en chirurgie thoracique. Le protocole de l'étude est un protocole d'analgésie multimodale standardisé. Notre étude est la première à chercher à étudier la sécurité de la technique par des dosages plasmatiques répétés de Ropivacaine.

La validité externe de notre étude est vérifiée avec des études récentes dans la littérature. Allen et Al ont comparé l'infiltration à travers de deux cathéters cicatriciels intercostal et sous cutané utilisant la Bupivacaine chez des patients sous péridurale. Ils n'ont pas pu montrer de différence contre placebo sur la consommation morphinique, les fonction respiratoires et l'EVA²³. De même Fortier et al ne retrouvait pas de différence entre le groupe PCA et cathéter cicatriciel à la Ropivacaine en terme de score de douleur et de consommation morphinique totale¹⁰⁰. Chopra et al n'ont pas retrouvé de réduction de la consommation morphinique dans les suites de chirurgie cardiothoracique avec une infiltration continue de Bupivacaine contre une PCA morphine seule¹⁰¹. Dans une revue de la littérature récente Paladinini et al ne retrouvent pas d'efficacité de l'infiltration cicatricielle continue en chirurgie cardiothoracique¹⁰².

La place du cathéter cicatriciel est débattue dans la littérature et notre étude montre que l'effet obtenue par cathéter cicatriciel est très limité. Le protocole d'analgésie multimodale mis en place dans l'étude semble quant à lui efficace pour réduire efficacement les douleurs post thoracotomie dans les deux groupes.

C. Facteurs échec

La relative réduction de la consommation de morphine dans notre étude à 48h par une infiltration continue cicatricielle de Ropivacaine s'explique facilement par des mécanismes douloureux impliqués autres que les douleurs liées à la cicatrice de thoracotomie. En effet les mécanisme de la douleur lors d'une thoracotomie sont de trois types : somatique, neuropathique et viscérale¹⁰³. La douleur viscérale est médiée par les nerfs phrénique et vague,

le cathéter intercostal n'a pas d'effet analgésique sur cette composante. Les douleurs des épaules sont d'ailleurs médiées par le nerf phrénique, elles sont fréquentes avec une incidence jusqu'à 45%¹⁰ et peuvent être très invalidantes^{104,105}. La douleur somatique quant à elle est au niveau de la cicatrice mais aussi au niveau des articulations costo-transverses, des drains thoraciques, des incisions, des plèvres pariétales et des rétractions musculaires¹⁰⁶. La douleur somatique est médiée par les nerfs intercostaux qui véhiculent le message nociceptif au niveau de la corne postérieure de T4 à T10¹⁰⁷ avant de rejoindre le système nerveux central. Là encore le cathéter n'a que peu d'actions sur les divisions postérieures des nerfs intercostaux², l'antalgie réalisée est donc limitée. La diffusion du bloc intercostal dans le temps diminue progressivement d'une antalgie de T4 à T8 vers une antalgie de T4 à T6 ne permettant pas de couvrir les douleurs liées aux drains laissés en place²⁵. Le cathéter d'infiltration continu est donc efficace dans les situation de douleur pariétale impliquant du tissu cutané, sous cutané et conjonctif, mais il est peu efficace dans les situations plus complexes que représente la thoracotomie¹⁰².

Un autre facteur de limitation de l'action du cathéter continu d'infiltration serait une dilution des médiateur inflammatoires dans le groupe contrôle par le sérum physiologique^{5,68}. Cette dilution liée au volume aurait pu servir de facteur confondant, en diminuant la consommation morphinique dans les deux groupes, majorant l'efficacité globale de la technique. La chirurgie est responsable d'un phénomène inflammatoire local avec libération locale de médiateurs inflammatoires tels que des prostaglandines et cytokines responsable de l'hyperalgésie post opératoire^{68,108,109}. En effet un des mécanismes analgésique des anesthésiques locaux serait la réduction de la production de marqueurs inflammatoire^{110,111}. Cette action des AL est discutée, voire controversée dans la littérature. L'infiltration par Ketorolac comparée à la

Levobupivacaine ne semble pas être différent en terme d'analgésie et n'a pas d'impact sur la consommation morphinique post opératoire¹¹². Notre étude montre une augmentation significative de la CRP dans le groupe Ropivacaine par rapport au groupe témoin ce qui peut témoigner d'un phénomène irritatif et inflammatoire de la Ropivacaine pouvant être responsable de douleurs post opératoires limitant ainsi l'efficacité de la technique. Ceci peut être expliqué par la certaine myotoxicité de la Ropivacaine, qui en cas d'infusion intramusculaire prolongée peut engendrer un syndrome inflammatoire³⁰.

Une autre explication pouvant expliquer le manque d'efficacité de notre protocole serait un manque de puissance de notre étude. Le nombre de sujets à inclure était calculé sur une réduction de 50% de la consommation de morphine à partir de 51mg. Cependant 51 mg de morphine à 48H d'une thoracotomie semble faible par rapport aux données des autres études de l'ordre de 100 à 120mg^{23,25,96,97,100}. Ceci peut s'expliquer par le fait que les études sur le cathéter d'infiltration continu sont étalées sur un laps de temps important avec une nette évolution des techniques chirurgicales et anesthésiques. De plus en plus les techniques opératoires épargnent le nerf intercostal réduisant la douleur post-opératoire de façon importante^{113,114}. La réduction de la consommation morphinique comparée à la littérature peut s'expliquer par l'utilisation d'un protocole d'analgésie multimodale permettant de réduire efficacement les douleurs post opératoires.

Un autre facteur pouvant expliquer le faible bénéfice du cathéter cicatriciel dans notre étude peut être lié au positionnement du cathéter. Le cathéter est placé le long de la cicatrice et non perpendiculairement à celle-ci ce qui permet une moindre diffusion de l'anesthésique local sur les métamères sus et sous-jacents à la cicatrice^{24,94,95}. Le positionnement du cathéter en amont

de la cicatrice permettrait probablement une analgésie supérieure puisque permettant d'anesthésier le nerf costal en amont de sa division comme le montre la Figure 31¹¹⁵.

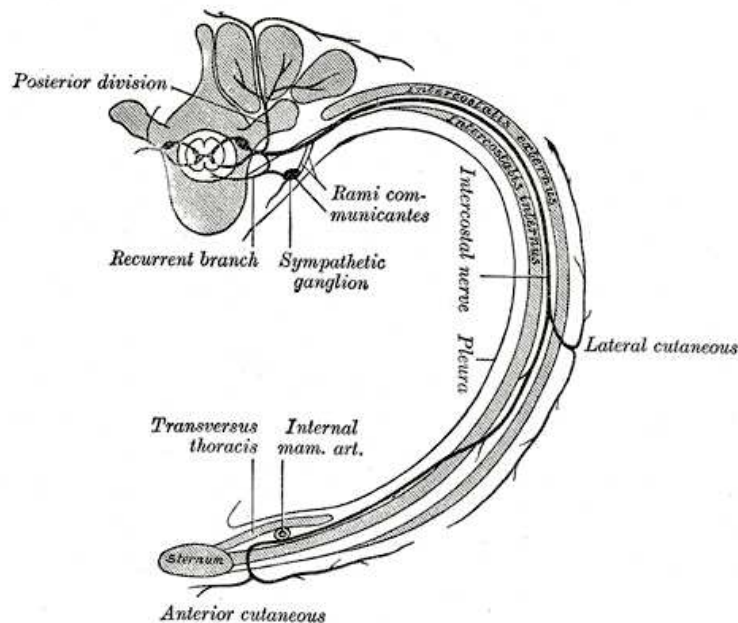


Figure 31: Troisième nerf intercostal Gray's Anatomy, Planche 819

Un dernier facteur ayant pu contribuer à la diminution d'efficacité de la technique est une mauvaise diffusion de l'anesthésique local. L'efficacité de l'ensemble des blocs de la paroi thoracique repose comme pour tous les blocs de paroi sur la diffusion de l'anesthésique local⁶². Mayes et al ont démontré une diffusion de 104*136mm dans le plan du muscle Serratus lors d'une injection de 20mL de bleu de méthylène comme le montre la Figure 32¹¹⁶. Le manque de diffusion de l'anesthésique local est sans doute lié au manque de volume instillé par le cathéter. Dans une étude sur le cathéter para-vertébral Yoshida et al ont démontré que le facteur de diffusion de l'anesthésique local n'était pas lié à sa concentration mais plus à son volume¹¹⁷. Moorthy et al ont démontré que le volume total injecté modifiait significativement le

volume de diffusion anatomique¹¹⁸, de même Kunigo et al ont montré que la diffusion d'un bloc serratus antérieur dépendait du volume de solution anesthésique utilisée¹¹⁹. Cette mauvaise diffusion peut aussi s'expliquer par la proximité des sutures qui rendent moins étanche les fascias avec comme conséquence une fuite du produit vers le liquide de drainage pleural. Nous avons recueilli des concentrations importantes d'anesthésique local au niveau du liquide de recueil, confirmant cette hypothèse (cf tableaux 27).

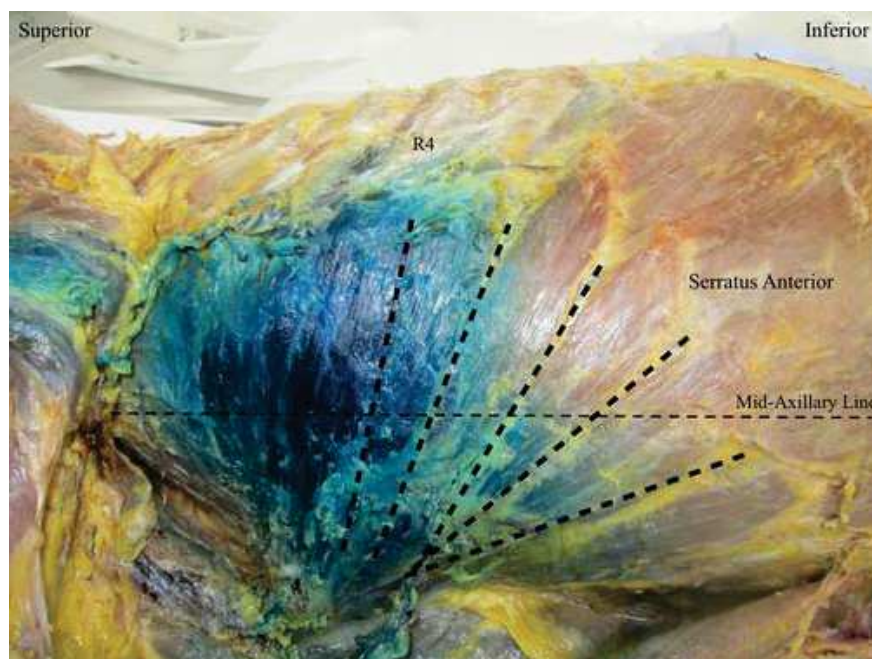


Figure 32: Diffusion cadavérique du bleu de méthylène selon Mayes et al ¹¹⁶

D. Faible incidence des effets indésirables morphiniques

Notre étude objectivise peu d'effets indésirables liées à la morphine (NVPO, prurit ou sédation). Ceci peut s'expliquer par différents facteurs tels que l'utilisation de Gabapentine, l'utilisation de Drogéridol systématique et la réalisation d'une analgésie multimodale avec réduction de la

consommation morphinique peropératoire¹²⁰. Un autre facteur d'une incidence faible d'effets indésirables liés aux morphinomimétique est l'utilisation de faibles doses de morphine comparées aux autres études. Notre étude manque donc de puissance pour pouvoir étudier une diminution des effets secondaires des morphiniques grâce au cathéter cicatriciel.

E. Profil pharmacologique

Des taux plasmatique de Ropivacaine à $C_{max} > 4\text{mg/L}$ sont mises en évidence chez 21% de notre effectif sans pour autant être responsable de signes de toxicité systémique. La réabsorption plasmatique initiale est importante suivie d'une phase de résorption plus lente jusqu'à atteindre une phase de plateau où l'équilibre est atteint entre réabsorption systémique, la liaison aux protéines circulantes et l'élimination de la Naropéine. Le profil pharmacocinétique est inquiétant puisque le T_{max} est à 24h. Pendant cette période postopératoire, le patient est hospitalisé au service de chirurgie avec une surveillance clinique et paraclinique réduite par rapport à la salle de réveil et avec des équipes paramédicales moins sensibilisées aux signes d'intoxication aux anesthésiques locaux. L'analyse statistique sur notre population ne permet pas de mettre en évidence de facteurs de risque de surdosage démographiques liés au patient tels l'âge, le sexe, la taille ou le poids du patient. Les facteurs chirurgicaux ne semblent pas influencer les variations d'AUC entre les patients puisqu'on ne retrouve aucune probabilité de corrélation entre l'AUC et le chirurgien responsable, le type d'opération, le nombre de drains thoraciques, ou le nombre de fractures costales. Le seul facteur corrélé avec l'AUC est la consommation tabagique qui rend la baisse de la concentration plasmatique 1,070 fois plus probable.

a) Forte réabsorption systémique

Il n'est pas surprenant d'observer une forte réabsorption systémique initiale dans notre étude. L'espace intercostal est connu pour être une zone de forte réabsorption systémique, lié à une vascularisation importante. Une revue de littérature de Rosenberg et al représentait le site intercostal comme le site de réabsorption systémique d'anesthésique locaux le plus important (Figure 33)¹²¹. Il existe une relation inversement proportionnelle entre l'AUC des patients et les concentrations de Ropivacaine mesurées dans les drainages pleuraux.

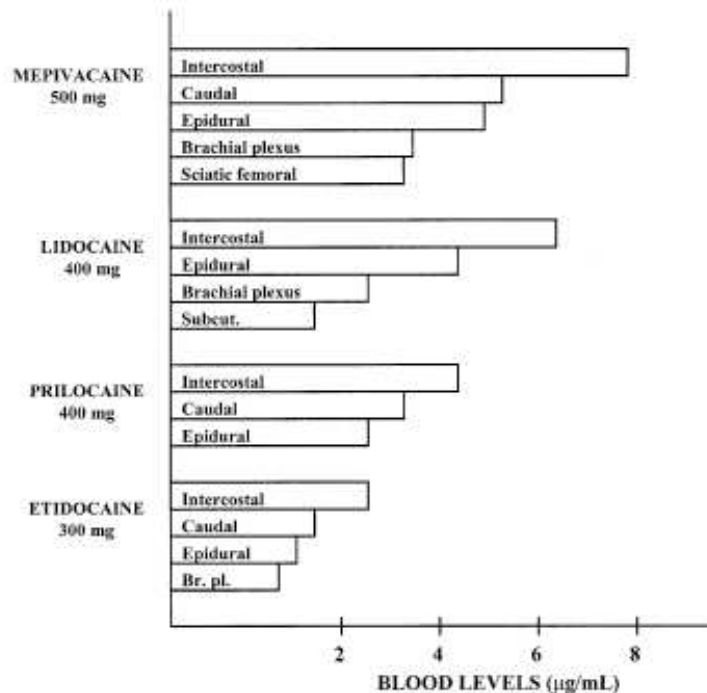


Fig 1. Collection of data of local anesthetic blood levels (mainly plasma concentrations) from various sources,³⁴⁻³⁹ indicating the pattern of order of peak concentrations associated with various regional anesthetic blocks.⁴⁰

Un profil pharmacocinétique identique a été retrouvé dans d'autres études s'intéressant à la sécurité du cathéter cicatriciel. Pertutnen retrouve que la position intercostale du cathéter est responsable de la plus forte résorption de Bupivacaine comparé au bloc paravertébral et à la péridurale thoracique²⁵. Dans une étude sur le cathéter cicatriciel en thoracotomie latérale de Maurer et al, les auteurs analysent 25% de leur population exposée à des dose toxiques d'anesthésique local sans symptomatologie clinique¹²².

Dans une étude sur le TAP bloc, Kumar et al observaient des taux plasmatiques de Ropivacaine avec un Cmax 3,3+/-1,6µg/L mais des taux de fraction libre de 0,06µg/mL +/-0,0 en lien avec une augmentation de l'Acide alpha-1 glycoprotéine (AGA) post chirurgicale. ¹²³. Rameau et al ont retrouvé aussi une importante résorption lors des infiltrations intra articulaires avec un Cmax de 3,9+/-4,1µg/L juste en dessous des seuils toxiques avec une intoxication décrite¹²⁴. Il convient donc d'être très prudent dans l'infiltration continue de zones richement vascularisées qui entraînent une importante résorption systémique des anesthésiques locaux.

Les profils pharmacocinétiques sont très hétérogènes et très variables entre les patients (Figure 34). Plusieurs hypothèses peuvent être formulées quant à cette variabilité importante. Probablement il existe des différences pharmacocinétiques individuelles avec des modifications de l'absorption, de la liaison protéique et de l'élimination de l'anesthésique local. Une autre hypothèse est liée à une modification progressive du débit de la pompe élastométrique entre le début et la fin de l'infusion avec un arrêt possible de perfusion obtenu à la 12ème heure chez certains patients et à la 48ème heure chez d'autres. Cet arrêt précoce peut aussi s'expliquer par le système de sécurité de perfusion, sensible à la chaleur qui a pu se bloquer du fait d'un refroidissement accidentiel de la pompe ou d'un problème technique.

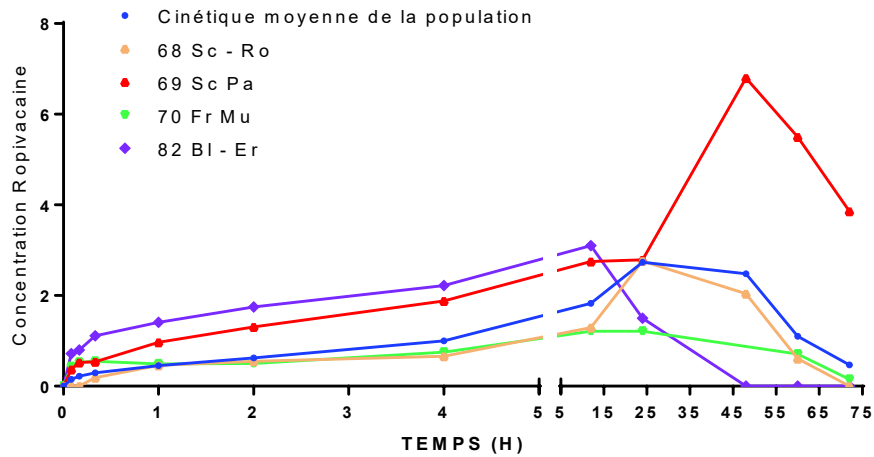


Figure 34: Cinétique des patients ayant bénéficiés de mesure de concentration des liquides d'aspiration.

b) Sélection des patients à risque de surdosage.

Au vu des résultats pharmacologiques de notre étude, il convient d'être prudent quant au risque d'intoxication aux anesthésiques locaux qui expose à un risque potentiellement dangereux pour le patient. Une bonne identification des patients à risque de surdosage est nécessaire et importante.

Au vue des résultats intermédiaires de notre étude, par principe de sécurité, nous avons décidé d'exclure les patients avec un poids corporel inférieur à 50kg.

Les autres patients à risque de surdosage sont les personnes d'âge extrême, diabétiques, les insuffisants rénaux chroniques, insuffisants cardiaques, insuffisants hépatiques, les insuffisants respiratoires chroniques et hypoalbuminémie¹²⁵⁻¹²⁷. De nombreux cas d'intoxication ont été décrit après infiltration continues dû à une mauvaise sélection des patients à risque tel que l'hypoalbuminémie³⁰.

Un autre risque majeur de surdosage en anesthésique local est lié aux interactions médicamenteuses. Les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques modifient l'élimination hépatique de la Ropivacaine pouvant induire un surdosage en anesthésique locaux¹²¹. La Ropivacaine est métabolisée par les Cytochromes CYP1A2 et CYP3A4 et les inhibiteurs enzymatiques sont responsable d'une réduction de jusqu'à 70% de sa clairance^{128,129}. Il convient d'être prudent et de ne pas associer les anesthésiques locaux conformément aux référentiels de la SFAR¹³⁰, les toxicités étant cumulatives¹³¹.

Le dernier risque à prendre en compte est le facteur lié au terrain et à la chirurgie. Le poumon est un organe tampon des anesthésiques locaux permettant d'atténuer jusqu'à 20% de la concentration artérielle d'anesthésique locaux⁷⁸. La chirurgie thoracique réduit le volume pulmonaire total et l'hypoventilation post chirurgicale peuvent jouer un rôle important dans l'augmentation des concentrations artérielles en Ropivacaine. La réduction du volume pulmonaire totale et l'acidémie respiratoire post-opératoire diminuent la fixation protéique des anesthésiques locaux et augmente la fraction libre responsable de la toxicité^{132,133}. Les patients en post opératoire peuvent développer une insuffisance rénale aigue pouvant être responsable de l'accumulation d'anesthésique local¹³⁴.

L'analyse statistique dans notre étude, n'a cependant pas pu mettre en évidence de facteur de risque de surdosage en anesthésiques locaux tant sur le plan de la mise en place chirurgicale du cathéter que sur le plan des données démographiques des patients.

c) Aucune intoxication aux anesthésiques locaux

Malgré des taux plasmatiques élevés et de nombreux facteurs de risque de toxicité chez nos patients, nous n'avons pas observé de symptomatologie clinique d'intoxication aux anesthésiques locaux.

Plusieurs hypothèses pour expliquer ce phénomène de concentration plasmatique élevée et l'absence de signes d'intoxication sont possibles. Premièrement nous n'avons dosé que la Ropivacaine plasmatique totale et non la Ropivacaine libre. Maurer et al dans des thoracotomies transverses ont observé le caractère imprévisible de la relation entre la fraction libre et liée aux protéines de la Ropivacaine¹²². En postopératoire, il existe une augmentation des protéines de liaisons plasmatiques spécifiques des anesthésiques locaux telles que l'Acide alpha-1 glycoprotéine (AGA) ou Orosomucoïde³⁰, ceci de manière imprévisible^{122,123,133}. Il serait intéressant dans notre étude de doser la fraction libre de Ropivacaine et l'AGA pour confirmer cette hypothèse.

Deuxièmement, les doses toxiques de Ropivacaine décrites par Knudsen et al⁹⁰ ont été retrouvées chez des volontaires sains sans anesthésie. Copeland et al ont démontré que l'anesthésie générale diminuait la toxicité systémique des anesthésiques locaux.

Troisièmement le seuil de 4µg/mL est un seuil théorique décrit par extrapolations d'études animales, d'expérience clinique avec des doses variables d'anesthésiques locaux, de dosages plasmatiques, de « case report » d'intoxication aux anesthésiques locaux et de résultats pharmacocinétique. Dans une revue de la littérature, Rosenberg et al ont démontré que la toxicité des anesthésiques locaux était multifactorielle sans relation directe avec le taux brut plasmatique¹²¹. La vitesse de réabsorption de l'anesthésique local semble par exemple jouer un rôle important dans l'intoxication⁷⁸. Une injection intravasculaire directe sera moins bien tolérée qu'une absorption plus progressive.

Dernièrement, l'absence de description dans notre étude d'intoxications aux anesthésiques locaux peut s'expliquer par le fait que la symptomatologie de l'intoxication aux anesthésiques locaux est parfois atypique et peu reconnu par l'équipe paramédicale^{125,135}.

F. Limites

Notre étude présente plusieurs limites. La première est la durée d'inclusion de 2012 à 2018. La durée d'inclusion particulièrement longue s'explique par l'introduction des vidéo-thoroscopies dans la prise en charge des patients en chirurgie thoracique¹³⁶. La durée d'inclusion longue peut avoir introduit des biais de sélection. Les patients inclus dans l'étude sont probablement du plus en plus complexe, et de ce fait contre-indiqué à la vidéo-thoroscopie. Ce facteur temporel de confusion semble néanmoins peu important devant les résultats comparables entre l'analyse intermédiaire réalisée en 2016 et l'analyse finale.

Une autre limite est liée à l'analyse intermédiaire qui aurait pu introduire un biais dans l'analyse statistique. Les équipes anesthésiques et chirurgicales ont probablement été découragées par les résultats peu probants de l'analyse intermédiaire responsable d'un biais de sélection des patients. Cependant l'analyse intermédiaire a été prévue à priori dans le protocole et l'impact de celle-ci a été réduit par l'analyse en Bayésien et l'utilisation d'une randomisation et d'un double insu.

Troisièmement un autre point faible de notre étude serait son manque de puissance. L'effectif de l'étude a été calculé pour une réduction de 50% des doses de morphine avec le cathéter cicatriciel. La réduction de 50% était probablement surévaluée et l'évolution des techniques

chirurgicales et l'analgésie multimodale bien conduite a probablement réduit les effets du cathéter cicatriciel. L'analyse bayésienne a tout de même permis de réduire l'impact de ce manque de puissance. De plus les résultats sont constants entre l'analyse intermédiaire et le résultat terminal.

Quatrièmement, notre étude n'a pas pris en compte les douleurs chroniques post-thoracotomie, ni la fonction respiratoire, ni la satisfaction des patients qui sont des paramètres pouvant être important dans le choix de la technique. De plus nous n'avons pas évalué l'intensité de la douleur pré-opératoire qui peut moduler l'intensité de la douleur post-opératoire^{137,138}. Nous n'avons pas étudié spécifiquement les patients selon leur statut carcinologique qui présentent une physiopathologie de la douleur spécifique ainsi qu'une origine multifactorielle¹³⁹. Ainsi ils constituent une catégorie de patient particulière chez qui l'efficacité du cathéter cicatriciel reste méconnue, cependant les thoracotomies ont été réalisées dans notre étude particulièrement pour des chirurgies carcinologiques.

Enfin nous n'avons pas pu intégrer l'évolution et les changement du personnel paramédical dans l'étude notamment le facteur kinésithérapie post opératoire qui a une influence sur les douleurs post opératoires¹⁴⁰. Les résultats semblent tout de même constants entre l'analyse intermédiaire et le résultat final ce qui témoigne d'un faible impact de ce facteur.

G. Axe d'amélioration

a) Au niveau du cathéter

Pour améliorer l'efficacité de la technique quelques changements auraient pu être réalisés dans le protocole.

La mise en place du cathéter perpendiculairement et en amont de la cicatrice semble être plus efficace dans certaines études ^{24,94,95}. La création par le chirurgien d'un plan de dissection entre le muscle serratus et les muscles intercostaux, permettant de limiter la baisse de compliance engendrée par les sutures et semble augmenter l'efficacité du cathéter cicatriciel¹¹⁵.

L'utilisation de Lévocabaine plutôt que de la Ropivacaine aurait pu permettre à concentration équivalente d'augmenter l'efficacité du bloc obtenu¹²⁶. De même que l'adjonction de Clonidine dans le mélange aurait éventuellement pu augmenter l'intensité du bloc sensitif obtenu à concentration équivalente¹⁴¹.

Concernant la sécurité, comme démontré précédemment l'utilisation d'un volume supérieur de solution avec un débit plus important et une concentration plus faible aurait pu permettre d'augmenter la surface du bloc tout en limitant les concentrations plasmatiques. L'adjonction de Ketorolac, un anti-inflammatoire non stéroïdien dans la solution¹¹² aurait éventuellement permis de diminuer la Cmax et de diluer les médiateurs inflammatoires au niveau de la cicatrice⁶⁸. L'adjonction d'adrénaline aurait éventuellement permis de réduire et différer l'absorption plasmatique de la Ropivacaine^{95,142}.

L'utilisation d'une pompe à bolus intermittent permet d'augmenter la surface de diffusion de l'anesthésique local comme l'ont démontré plusieurs études notamment avec du bleu de méthylène (Figure 35)¹⁴³. L'utilisation de ce type de pompe permet d'améliorer l'antalgie^{95,115,144–}

¹⁴⁶.

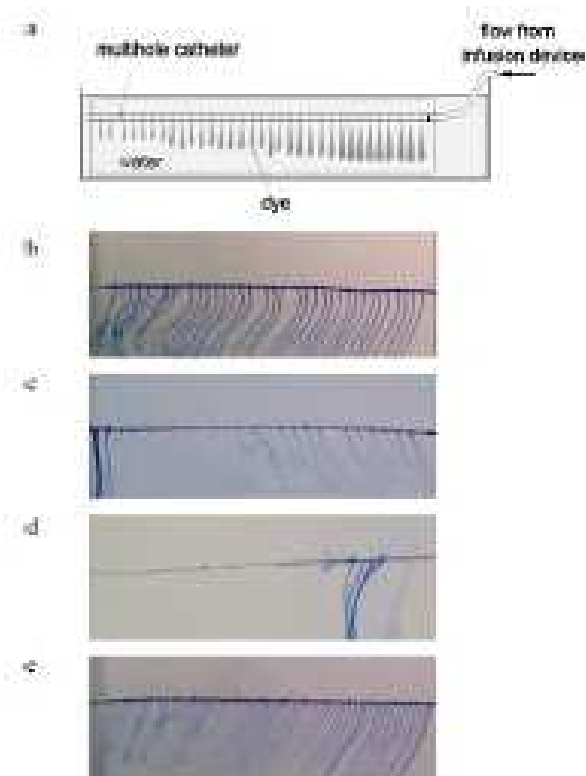


Fig. 2. Qualitative evaluation of infused flow distribution (continuous infusion): (a) test set up; distribution of infused flow at steady state infusion (after 30 min) for (b) PAMMixer catheter and infuser by Baxter; (c) On-Q PainBuster with Spacemaker catheter by I-Flow; (d) Polymedic/PolyPacer infusion system by Terumo; and (e) infiltrating infusion system by Pajunk. Catheter tip is on the left. Flow is from right to left.

not (Fig. 2(b)). Occlusion of some infusing holes can be occasionally

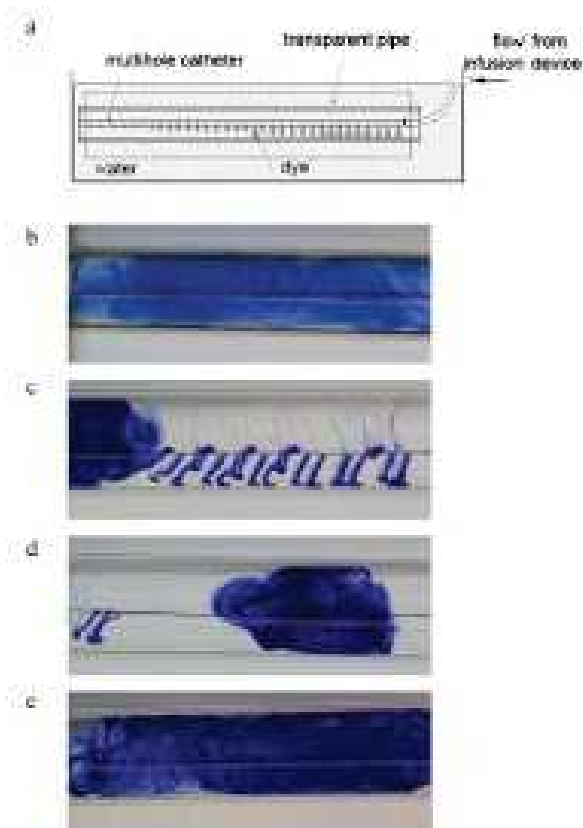


Fig. 3. Qualitative evaluation of infused flow distribution (bolus infusion): (a) test set up; distribution of infused flow at the end of bolus injection (after 30 s) for (b) PAMMixer catheter and infuser by Baxter; (c) On-Q PainBuster with Spacemaker catheter by I-Flow; (d) Polymedic/PolyPacer infusion system by Terumo; and (e) infiltrating infusion system by Pajunk. Catheter tip is on the left. Flow is from right to left.

Figure 35: Diffusion de bleu de méthylène avec une infusion continue à gauche contre des bolus intermittents à droite avec différents cathéter selon Campolo M et al 149

b) Au niveau des traitements associés

Pour améliorer l'analgésie multimodale du patient aux vues de la littérature récente, certaines modifications du protocole auraient permis de réduire d'avantage la consommation morphinique.

Premièrement, la Pregabaline semble plus efficace en chirurgie thoracique que la Gabapentine. Plusieurs études récentes ont démontré l'inefficacité de la Gabapentine dans les douleurs post-thoracotomie^{147,148}. La Pregabaline semble plus efficace avec de bons résultats obtenus dans la littérature^{2(p),149-152}.

Deuxièmement l'utilisation lorsque cela est possible des anti-inflammatoires non stéroïdien de façon systématique aurait permis un meilleur contrôle de la douleur post opératoire².

Troisièmement, l'adjonction d'un alpha 1-agoniste comme le Dexdor¹⁵³ ou le Catapressan permettrait de limiter les consommations de morphine per et post opératoire¹⁵⁴. De même l'adjonction de Kétamine dans la PCA permettrait d'optimiser la gestion de l'antalgie post thoracotomie comparé à une PCA morphine classique tel qu'utilisée dans notre étude¹⁵⁵.

VI. Conclusion

Le cathéter cicatriciel n'a pas permis de réduire la consommation morphinique en post opératoire de thoracotomie chez les patients contre indiqués à l'anesthésie péridurale. Il existe une probabilité modérée que le cathéter cicatriciel à la Ropivacaine augmente la consommation de morphine post-opératoire. Il convient de bien évaluer la balance bénéfice risque de l'ICC en chirurgie thoracique du fait d'une forte résorption thoracique des anesthésiques locaux. Il existe un fort risque de surdosage avec effets indésirable des anesthésiques locaux lors de l'infiltration de la paroi thoracique bien que dans notre étude aucun surdosage clinique n'ait été détecté.

Dans notre étude, 92 patients ont été inclus dans cette étude prospective, contrôlée, randomisée, en double insu, entre 2012 et 2018 au CHU de Strasbourg. La réduction de consommation de morphine grâce à l'infiltration cicatricielle est largement inférieure aux 50% prédits dans le calcul du nombre de sujet nécessaire. L'analyse statistique par interférence bayésienne retrouve même une probabilité modérée d'augmentation de la consommation morphinique post-opératoire dans le groupe Ropivacaine. Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les groupes en termes d'échelle de douleur au repos et à l'effort aux différents temps de recueil, ni de différence d'évènements indésirables liés aux morphiniques.

Les dosages plasmatiques de Ropivacaine entre 5 minutes et 72 heures postopératoires ont montrés une Cmax de 3.081 mg/L (+/-1,398), un Tmax de 30,32h (+/-11,75), une Aire sous la courbe (AUC) de 132 h.mg/L (+/-68,63) ainsi qu'un T1/2 de 14,4h (+/- 4,13). Ces dosages semblent indiquer que la plèvre, couplée à la vascularisation intense de la paroi thoracique, permettent une forte réabsorption des anesthésiques locaux. Ceci témoigne d'un index thérapeutique étroit de la technique avec un haut risque de surdosage.

En conclusion, notre étude ne permet pas de préconiser la réduction de la consommation de morphine en post opératoire de thoracotomie grâce au cathéter cicatriciel chez les patients contre-indiqués à l'analgésie péridurale dans le cadre d'une analgésie multimodale. Les données pharmacologiques nous amènent par contre à observer une vigilance accrue quant au risque d'intoxication aux anesthésiques locaux.

Une étude avec une puissance supérieure devra être réalisée pour confirmer nos résultats.

VU

Strasbourg, le 10 septembre 2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur Paul-Michel MERTES



VU et approuvé
Strasbourg, le 10 SEP 2020
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Pharmacie et Science de la Santé
Professeur Jean-Benoît



VII. Lexique

AG : anesthésie générale

AGA : alpha-1 glycoprotéine acide (=orosomucoïde)

AIVOC : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

AL : Anesthésiques locaux

APDT : Analgésie Péridurale Thoracique

ASA : Score American Society of Anesthesia

BF : Bayesian factor (indice $_{01}$ indiquant vraisemblance de l'hypothèse 0 sur l'hypothèse 1, $_{10}$ indiquant la vraisemblance de l'hypothèse 1 sur l'hypothèse 0, $_{-0}$ indiquant la vraisemblance de l'infériorité sur l'hypothèse nulle, $_{+0}$ indiquant la vraisemblance de la supériorité sur l'hypothèse nulle)

CLHP : Chromatographie liquide haute performance

Cmax : concentration maximale/concentration au pic

Cyp : cytochrome

EVA : Echelle Visuelle Analogique

Fc : Fréquence cardiaque en battement par minutes

Fr : Fréquence respiratoire en cycles par minutes

IASP : International Association for the Study of Pain

ICC : Infiltration Continue Cicatricielle

KTIC : Cathéter d'Infiltration Continu

NVPO : Nausée Vomissement Post Opératoire

PA : Paquet Années

PAD : Pression artérielle diastolique en millimètres de mercure

PAS : Pression artérielle systolique en millimètres de mercure

PCA : Patient Controlled Analgesia

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

SSPI : Salle de surveillance postinterventionnelle

TAP Block : Transverse abdominal plane block

Tmax : temps pour atteindre la concentration maximale

VIII. Références

1. Guen ML, Fischler M. Anesthésie pour chirurgie thoracique. Published online 2018:16.
2. Bussi res J, Leone M. *Anesthésie-réanimation en chirurgie thoracique*.; 2017.
3. Goto T. What is the best pain control after thoracic surgery? *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1335-1338. doi:10.21037/jtd.2018.03.63
4. Summary Recommendations. ESRA. Accessed August 17, 2020. <https://esraeurope.org/prospect/procedures/thoracotomy-2015/summary-recommendations-8/>
5. Ochroch EA, Gottschalk A. Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thorac Surg Clin*. 2005;15(1):105-121. doi:10.1016/j.thorsurg.2004.08.004
6. Sabanathan S, Eng J, Mearns AJ. Alterations in respiratory mechanics following thoracotomy. *J R Coll Surg Edinb*. 1990;35(3):144-150.
7. Welvaart WN, Paul MA, Stienen GJM, et al. Selective Diaphragm Muscle Weakness After Contractile Inactivity During Thoracic Surgery: *Ann Surg*. 2011;254(6):1044-1049. doi:10.1097/SLA.0b013e318232e75b
8. Muehling BM, Halter GL, Schelzig H, et al. Reduction of postoperative pulmonary complications after lung surgery using a fast track clinical pathway. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(1):174-180. doi:10.1016/j.ejcts.2008.04.009

9. Ballantyne JC, Carr DB, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF. The Comparative Effects of Postoperative Analgesic Therapies on Pulmonary Outcome: Cumulative Meta-Analyses of Randomized, Controlled Trials. *ANESTH ANALG.*:15.
10. Blichfeldt-Eckhardt MR, Andersen C, Ørding H, Licht P, Toft P. From acute to chronic pain after thoracic surgery: the significance of different components of the acute pain response. *J Pain Res.* 2018;Volume 11:1541-1548. doi:10.2147/JPR.S161303
11. Bayman EO, Parekh KR, Keech J, Selte A, Brennan TJ. A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery: *Anesthesiology.* 2017;126(5):938-951. doi:10.1097/ALN.0000000000001576
12. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute Pain after Thoracic Surgery Predicts Long-Term Post-Thoracotomy Pain: *Clin J Pain.* 1996;12(1):50-55. doi:10.1097/00002508-199603000-00009
13. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2009;36(1):170-180. doi:10.1016/j.ejcts.2009.02.005
14. Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain: *PAIN Rep.* 2017;2(6):e627. doi:10.1097/PR9.0000000000000627
15. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Douleurs chroniques postchirurgicales. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2013;32(6):422-435. doi:10.1016/j.annfar.2013.04.012

16. Bayman EO, Brennan TJ. Incidence and Severity of Chronic Pain at 3 and 6 Months After Thoracotomy: Meta-Analysis. *J Pain.* 2014;15(9):887-897. doi:10.1016/j.jpain.2014.06.005

17. Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(5):800-805. doi:10.1016/j.ejcts.2006.02.002

18. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S, Ochroch EA. Preventing and Treating Pain after Thoracic Surgery: *Anesthesiology.* 2006;104(3):594-600. doi:10.1097/00000542-200603000-00027

19. Réhabilitation améliorée après lobectomie pulmonaire - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Published September 20, 2019. Accessed August 9, 2020. <https://sfar.org/rehabilitation-amelioree-apres-lobectomie-pulmonaire/>

20. Madani A, Fiore JF, Wang Y, et al. An enhanced recovery pathway reduces duration of stay and complications after open pulmonary lobectomy. *Surgery.* 2015;158(4):899-908; discussion 908-910. doi:10.1016/j.surg.2015.04.046

21. Helms O, Mariano J, Hentz J-G, et al. Intra-operative paravertebral block for postoperative analgesia in thoracotomy patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg.* Published online March 5, 2011:S1010794011001412. doi:10.1016/j.ejcts.2011.01.067

22. Sidiropoulou T, Buonomo O, Fabbi E, et al. A Prospective Comparison of Continuous Wound Infiltration with Ropivacaine Versus Single-Injection Paravertebral Block After

Modified Radical Mastectomy: *Anesth Analg.* 2008;106(3):997-1001.
doi:10.1213/ane.0b013e31816152da

23. Allen MS, Halgren L, Nichols FC, et al. A randomized controlled trial of bupivacaine through intracostal catheters for pain management after thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(3):903-910. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.04.139
24. Dryden CM, McMENEMIN I, Duthie DJR. EFFICACY OF CONTINUOUS INTERCOSTAL BUPIVACAINE FOR PAIN RELIEF AFTER THORACOTOMY. :3.
25. Perttunen K, Nilsson E, Heinonen J, Hirvisalo EL, Salo JA, Kalso E. Extradural, paravertebral and intercostal nerve blocks for post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth.* 1995;75(5):541-547. doi:10.1093/bja/75.5.541
26. Eng J, Sabanathan S. Continuous Extrapleural Intercostal Nerve Block and Post-Thoracotomy Pulmonary Complications. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;26(3):219-223. doi:10.3109/14017439209099081
27. Capdevila X, Nouette-Gaulain K, Dadure C. Anesthésie locorégionale et chirurgie carcinologique. *Prat En Anesth Réanimation.* 2012;16(1):19-28. doi:10.1016/j.pratan.2011.12.003
28. Ash SA, Buggy DJ. Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(4):441-456. doi:10.1016/j.bpa.2013.10.005
29. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010;105(2):106-115. doi:10.1093/bja/aeq164

30. Vincent A, Bernard L, Léone M. Pharmacologie des anesthésiques locaux. Published online 2019:19.
31. Hahnenkamp K, Theilmeier G, Aken HKV, Hoenemann CW. The Effects of Local Anesthetics on Perioperative Coagulation, Inflammation, and Microcirculation. *ANESTH ANALG*.:7.
32. Cassinello F, Prieto I, del Olmo M, Rivas S, Strichartz GR. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? *J Clin Anesth*. 2015;27(3):262-272. doi:10.1016/j.jclinane.2015.02.007
33. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, et al. Antimetastatic Potential of Amide-linked Local Anesthetics: Inhibition of Lung Adenocarcinoma Cell Migration and Inflammatory Src Signaling Independent of Sodium Channel Blockade. *Anesthesiology*. 2012;117(3):548-559. doi:10.1097/ALN.0b013e3182661977
34. Dubowitz JA, Sloan EK, Riedel BJ. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35(4):347-358. doi:10.1007/s10585-017-9862-x
35. Sherwin A, Wall T, Buggy DJ. Anesthesia and cancer recurrence. :21.
36. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth*. 1996;21(3):239-242.
37. Gayraud G, Bastien O, Taheri H, Schoeffler P, Dualé C. Enquête sur les pratiques françaises d'analgésie en chirurgie thoracique (réalisée avec le concours de

- l'ARCOTHOVA). *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013;32(10):684-690.
doi:10.1016/j.annfar.2013.07.809
38. Soto RG, Fu ES. Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(4):1349-1357. doi:10.1016/s0003-4975(02)04647-7
39. Sparks A, Stewart JR. Review of Pain Management in Thoracic Surgery Patients, 2018. *J Anesth Clin Res*. 2018;09(04). doi:10.4172/2155-6148.1000817
40. Boisseau N, Rabary O, Padovani B, et al. Improvement of 'dynamic analgesia' does not decrease atelectasis after thoracotomy. *Br J Anaesth*. 2001;87(4):564-569.
doi:10.1093/bja/87.4.564
41. Beilin B, Shavit Y, Trabekín E, et al. The Effects of Postoperative Pain Management on Immune Response to Surgery: *Anesth Analg*. Published online September 2003:822-827.
doi:10.1213/01.ANE.0000078586.82810.3B
42. Michelet P, Hélaíne A, Avaro J-P, et al. Influence de la stratégie analgésique sur la fonction respiratoire après chirurgie thoracique pour lobectomie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2007;26(5):405-411. doi:10.1016/j.annfar.2007.01.020
43. Licker M, Spiliopoulos A, Frey J-G, et al. Risk Factors for Early Mortality and Major Complications Following Pneumonectomy for Non-small Cell Carcinoma of the Lung. *Chest*. 2002;121(6):1890-1897. doi:10.1378/chest.121.6.1890
44. Oka T, Ozawa Y, Ohkubo Y. Thoracic Epidural Bupivacaine Attenuates Supraventricular Tachyarrhythmias After Pulmonary Resection. *ANESTH ANALG*:7.

45. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Patel RV, Ivankovich AD. Effects of Epidural Anesthesia and Analgesia on Coagulation and Outcome After Major Vascular Surgery. *ANESTH ANALG*.:9.
46. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493. doi:10.1136/bmj.321.7275.1493
47. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014;259(6):1056-1067. doi:10.1097/SLA.0000000000000237
48. Brodner G. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17(9):566. doi:10.1046/j.1365-2346.2000.00738.x
49. Sentürk M, Özcan PE, Talu GK, et al. The Effects of Three Different Analgesia Techniques on Long-Term Postthoracotomy Pain. *Anesth Analg*. 2002;94(1):11–15. doi:10.1213/00000539-200201000-00003
50. Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anesth Can Anesth*. 1999;46(12):1127-1132. doi:10.1007/BF03015520
51. Andreae MH, Andreae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis †. *Br J Anaesth*. 2013;111(5):711-720. doi:10.1093/bja/aet213

52. Cata JP, Gottumukkala V, Thakar D, Keerty D, Gebhardt R, Liu DD. Effects of postoperative epidural analgesia on recurrence-free and overall survival in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Clin Anesth.* 2014;26(1):3-17. doi:10.1016/j.jclinane.2013.06.007

53. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, et al. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med.* Published online December 2017:1. doi:10.1097/AAP.0000000000000700

54. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2007;26(7-8):720-752. doi:10.1016/j.annfar.2007.05.010

55. Crespo S, Beaussier M. Incidence et prévention des complications sévères liées à la péridurale. *Prat En Anesth Réanimation.* 2012;16(2):86-93. doi:10.1016/j.pratan.2012.01.002

56. Motamed C, Farhat F, Rémérand F, Stéphanazzi J, Laplanche A, Jayr C. An analysis of postoperative epidural analgesia failure by computed tomography epidurography. *Anesth Analg.* 2006;103(4):1026-1032. doi:10.1213/01.ane.0000237291.30499.32

57. Dunkman WJ, Manning MW. Enhanced Recovery After Surgery and Multimodal Strategies for Analgesia. *Surg Clin North Am.* 2018;98(6):1171-1184. doi:10.1016/j.suc.2018.07.005

58. Crumley S, Schraag S. The role of local anaesthetic techniques in ERAS protocols for thoracic surgery. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1998-2004. doi:10.21037/jtd.2018.02.48
59. Ding X, Jin S, Niu X, Ren H, Fu S, Li Q. A Comparison of the Analgesia Efficacy and Side Effects of Paravertebral Compared with Epidural Blockade for Thoracotomy: An Updated Meta-Analysis. Landoni G, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96233. doi:10.1371/journal.pone.0096233
60. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2006;96(4):418-426. doi:10.1093/bja/ael020
61. Richardson J, Sabanathan S, Jones J, Shah RD, Cheema S, Mearns AJ. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *Br J Anaesth*. 1999;83(3):387-392. doi:10.1093/bja/83.3.387
62. Eisenberg É, Gaertner É, Hadžić A, et al. *Echographie en anesthésie régionale, périphérique, médullaire et périmédullaire.*; 2018.
63. Detterbeck FC. Efficacy of Methods of Intercostal Nerve Blockade for Pain Relief After Thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1550-1559. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.11.051
64. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of Continuous Wound Catheters Delivering Local Anesthetic for Postoperative Analgesia: A Quantitative and Qualitative Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Surg*. 2006;203(6):914-932. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.007

65. Scott NB. Wound infiltration for surgery. *Anaesthesia*. 2010;65:67-75. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06241.x
66. Raines S, Hedlund C, Franzon M, Lillieborg S, Kelleher G, Ahlén K. Ropivacaine for Continuous Wound Infusion for Postoperative Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Surg Res*. 2014;53(1-4):43-60. doi:10.1159/000363233
67. Beaussier M, Aissou M. Infiltrations continues périopératoires. :8.
68. Angst MS, Clark JD, Carvalho B, Tingle M, Schmelz M, Yeomans DC. Cytokine profile in human skin in response to experimental inflammation, noxious stimulation, and administration of a COX-inhibitor: a microdialysis study. *Pain*. 2008;139(1):15-27. doi:10.1016/j.pain.2008.02.028
69. Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, et al. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology*. 2002;97(3):550-559. doi:10.1097/00000542-200209000-00006
70. Kim TJ, Freml L, Park SS, Brennan TJ. Lactate concentrations in incisions indicate ischemic-like conditions may contribute to postoperative pain. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2007;8(1):59-66. doi:10.1016/j.jpain.2006.06.003
71. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, et al. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(4):405-411. doi:10.1016/j.accpm.2019.02.011
72. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. :26.

73. Vaughn RS. Editorial III. *Br J Anaesth*. 2001;87(5):681-683. doi:10.1093/bja/87.5.681
74. Tilleul P, Aissou M, Bocquet F, et al. Cost-effectiveness analysis comparing epidural, patient-controlled intravenous morphine, and continuous wound infiltration for postoperative pain management after open abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):998-1005. doi:10.1093/bja/aes091
75. Résumé des Caractéristiques du Produit. Accessed August 26, 2020. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227345.htm>
76. Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM. Ropivacaine: A Review of its Use in Regional Anaesthesia and Acute Pain Management. *Drugs*. 2005;65(18):2675-2717. doi:10.2165/00003495-200565180-00013
77. Takada M, Fukusaki M, Terao Y, Yamashita K, Inadomi C, Sumikawa K. Comparative efficacy of ropivacaine and bupivacaine for epidural block in outpatients with degenerative spinal disease and low back pain. *Pain Clin*. 2005;17(3):275-281. doi:10.1163/1568569054729481
78. Mather L, Copeland S, Ladd L. Acute Toxicity of Local Anesthetics: Underlying Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30(6):553-566. doi:10.1016/j.rapm.2005.07.186
79. Ee Chin JW, Valchanov K. Pharmacological Management of Post-thoracotomy Pain. *Open Med J*. 2016;3(1):255-264. doi:10.2174/1874220301603010255
80. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review

and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012;115(2):428-442.
doi:10.1213/ANE.0b013e318249d36e

81. Liu B, Liu R, Wang L. A meta-analysis of the preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery: *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e8031. doi:10.1097/MD.00000000000008031
82. Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2005;24(11-12):1349-1359. doi:10.1016/j.annfar.2005.07.069
83. Brinck E, Tiippana E, Heesen M, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online December 20, 2018. doi:10.1002/14651858.CD012033.pub4
84. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Published September 1, 2016. Accessed August 26, 2020. <https://sfar.org/reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire/>
85. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramèr MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(7):795-804. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.045007795.x
86. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet Lond Engl*. 1974;2(7889):1127-1131. doi:10.1016/s0140-6736(74)90884-8

87. Rudkin GE, Osborne GA, Finn BP, Jarvis DA, Vickers D. Intra-operative patient-controlled sedation. Comparison of patient-controlled propofol with patient-controlled midazolam. *Anaesthesia*. 1992;47(5):376-381. doi:10.1111/j.1365-2044.1992.tb02216.x

88. Masson E. Comparaison du score à l'échelle modifiée de Rudkin au score de Glasgow chez des patients hospitalisés en unité de soins palliatifs. EM-Consulte. Accessed October 13, 2020. <https://www.em-consulte.com/article/97468/figures/comparaison-du-score-a-l-echelle-modifiee-de-rudki>

89. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GMR, Bloomfield P, Lundh R. Acute Toxicity of Ropivacaine Compared with That of Bupivacaine: *Anesth Analg*. 1989;69(5):563-569. doi:10.1213/00000539-198911000-00003

90. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):507-514. doi:10.1093/bja/78.5.507

91. Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, et al. Ropivacaine-induced Cardiac Arrest after Peripheral Nerve Block: Successful Resuscitation: *Anesthesiology*. 2003;99(6):1449-1451. doi:10.1097/00000542-200312000-00030

92. Jeffreys H. *The Theory of Probability*. OUP Oxford; 1998.

93. Bayesian Cognitive Modeling | Psychology research methods and statistics. Cambridge University Press. Accessed October 5, 2020. <https://www.cambridge.org/us/academic/subjects/psychology/psychology-research-methods-and-statistics/bayesian-cognitive-modeling-practical-course>,

94. Luketich JD, Land SR, Sullivan EA, et al. Thoracic Epidural Versus Intercostal Nerve Catheter Plus Patient-Controlled Analgesia: A Randomized Study. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):1845-1850. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.10.055
95. Chan VWS, Chung F, Cheng DCH, Seyone C, Chung A, Kirby TJ. Analgesic and pulmonary effects of continuous intercostal nerve block following thoracotomy. *Can J Anaesth.* 1991;38(6):733-739. doi:10.1007/BF03008451
96. Sağıroğlu G, Baysal A, Meydan B, Kiraz OG, Taşçı AE. Comparison of ON-Q elastomeric pump system and thoracic epidural analgesia methods for pain management after thoracotomy. *Turk Gogus Kalp Dama.:9.*
97. Wheatley GH, Rosenbaum DH, Paul MC, et al. Improved pain management outcomes with continuous infusion of a local anesthetic after thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):464-468. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.02.011
98. Gebhardt R, John Mehran R, Soliz J, Cata JP, K. Smallwood A, Feeley TW. Epidural Versus ON-Q Local Anesthetic-Infiltrating Catheter for Post-Thoracotomy Pain Control. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(3):423-426. doi:10.1053/j.jvca.2013.02.017
99. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, et al. A Systematic Review of Randomized Trials Evaluating Regional Techniques for Postthoracotomy Analgesia: *Anesth Analg.* 2008;107(3):1026-1040. doi:10.1213/01.ane.0000333274.63501.ff

100. Fortier S, Hanna HA, Bernard A, Girard C. Comparison between systemic analgesia, continuous wound catheter analgesia and continuous thoracic paravertebral block: a randomised, controlled trial of postthoracotomy pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(11):524-530. doi:10.1097/EJA.0b013e328357e5a1
101. Chopra A, Hurren J, Szpunar S, Edwin SB. Assessment of Postoperative Pain Control with an Elastomeric Pain Pump Following Cardiothoracic Surgery. *Pain Med*. Published online January 10, 2017:pnw269. doi:10.1093/pm/pnw269
102. Paladini G, Di Carlo S, Musella G, et al. Continuous Wound Infiltration of Local Anesthetics in Postoperative Pain Management: Safety, Efficacy and Current Perspectives. *J Pain Res*. 2020;13:285-294. doi:10.2147/JPR.S211234
103. Hegarty D. Post Thoracotomy Pain Syndrome: What Pain Management Options do we have? Published online 2017:6.
104. Bunchungmongkol N, Pipanmekaporn T, Paiboonworachat S, Saeteng S, Tantraworasin A. Incidence and Risk Factors Associated With Ipsilateral Shoulder Pain After Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(4):979-982. doi:10.1053/j.jvca.2013.10.008
105. Blichfeldt-Eckhardt MR, Toft P. Treatment of ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery—time for comparative studies? *J Thorac Dis*. 2019;11(S3):S417-S419. doi:10.21037/jtd.2018.11.91
106. Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol Clin*. 2008;26(2):355-367, vii. doi:10.1016/j.anclin.2008.01.007

107. Mesbah A, Yeung J, Gao F. Pain after thoracotomy. *BJA Educ.* 2016;16(1):1-7. doi:10.1093/bjaceaccp/mkv005
108. Verri WA, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther.* 2006;112(1):116-138. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.04.001
109. Cunha TM, Verri WA, Silva JS, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(5):1755-1760. doi:10.1073/pnas.0409225102
110. Othman AH, Ahmed DG, Abd El-Rahman AM, El Sherif FA, Mansour S, Aboeleuon E. Effect of Preperitoneal Versus Epidural Analgesia on Postoperative Inflammatory Response and Pain Following Radical Cystectomy: A Prospective, Randomized Trial. *Clin J Pain.* 2019;35(4):328-334. doi:10.1097/AJP.0000000000000679
111. H B, M G, D B, Jx M. The effect of a peripheral block on inflammation-induced prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in rats. *Anesth Analg.* 2009;109(3):943-950. doi:10.1213/ane.0b013e3181aff25e
112. Wagner-Kovacec J, Povalej-Brzan P, Mekis D. Efficacy of continuous in-wound infusion of levobupivacaine and ketorolac for post-caesarean section analgesia: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):165. doi:10.1186/s12871-018-0609-2
113. Marchetti-Filho MA, Leão LEV, Costa-Junior A da S. The role of intercostal nerve preservation in acute pain control after thoracotomy. *J Bras Pneumol.* 2014;40(2):164-170. doi:10.1590/S1806-37132014000200010

114. Koop O, Gries A, Eckert S, et al. The role of intercostal nerve preservation in pain control after thoracotomy†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(4):808-812. doi:10.1093/ejcts/ezs453
115. Ghafouri A, Movafegh A, Nasr-Esfahani M, Gholamrezanezhad A, Madhkhan S. POST-THORACOTOMY PAIN AND PULMONARY FUNCTION. Published online 2008:14.
116. Mayes J, Davison E, Panahi P, et al. An anatomical evaluation of the serratus anterior plane block. *Anaesthesia*. 2016;71(9):1064-1069. doi:10.1111/anae.13549
117. Yoshida T, Fujiwara T, Furutani K, Ohashi N, Baba H. Effects of ropivacaine concentration on the spread of sensory block produced by continuous thoracic paravertebral block: a prospective, randomised, controlled, double-blind study. *Anaesthesia*. 2014;69(3):231-239. doi:10.1111/anae.12531
118. Moorthy SS, Dierdorf SF, Yaw PB. Influence of Volume on the Spread of Local Anesthetic-Methylene Blue Solution After Injection for Intercostal Block. *Anesth Analg*. 1992;75(3):389–391.
119. Kunigo T, Murouchi T, Yamamoto S, Yamakage M. Injection Volume and Anesthetic Effect in Serratus Plane Block. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(6):737-740. doi:10.1097/AAP.0000000000000649
120. Diemunsch P. Conférence d'experts – Texte court. Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2008;27(10):866-878. doi:10.1016/j.annfar.2008.09.004

121. Rosenberg P, Veering B, Urme y W. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):564-575. doi:10.1016/j.rapm.2004.08.003
122. Maurer K, Blumenthal S, Rentsch KM, Schmid ER. Continuous Extrapleural Infusion of Ropivacaine 0.2% After Cardiovascular Surgery Via the Lateral Thoracotomy Approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(2):249-254. doi:10.1053/j.jvca.2007.06.005
123. Kumar SK, Rao V, Morris RG, Watts RW, Westley IS. Ropivacaine (total and unbound) and AGP concentrations after transversus abdominis plane block for analgesia after abdominal surgery. *Ther Drug Monit*. 2014;36(6):759-764. doi:10.1097/FTD.0000000000000091
124. Rameau J-P, Jenny J-Y, Bentzinger P, et al. Analyse pharmacocinétique comparée de l'infiltration intra-articulaire et périnerveuse fémorale continue de ropivacaïne pour arthroplastie totale de genou. *Anesth Réanimation*. 2015;1:A199-A200. doi:10.1016/j.anrea.2015.07.305
125. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To Whom It May Concern. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(6):698-705. doi:10.1097/AAP.0000000000000320
126. Perotti L, Cusato M, Ingelmo P, et al. A Comparison of Differences Between the Systemic Pharmacokinetics of Levobupivacaine and Ropivacaine During Continuous Epidural Infusion: A Prospective, Randomized, Multicenter, Double-Blind Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2015;121(2):348-356. doi:10.1213/ANE.0000000000000775

127. Calenda E, Baste JM, Hajjej R, Danielou E, Peillon C. Toxic plasma concentration of ropivacaine after a paravertebral block in a patient suffering from severe hypoalbuminemia. *J Clin Anesth*. 2014;26(2):149-151. doi:10.1016/j.jclinane.2013.11.008
128. Jokinen MJ, Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58(10):653-657. doi:10.1007/s00228-002-0540-8
129. Arlander E, Ekström G, Alm C, et al. Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4: an interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as in vivo inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(5):484-491. doi:10.1016/S0009-9236(98)90131-X
130. Cuvillon P, Nouvellon E, Ripart J, et al. A Comparison of the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Bupivacaine, Ropivacaine (with Epinephrine) and Their Equal Volume Mixtures with Lidocaine Used for Femoral and Sciatic Nerve Blocks: A Double-Blind Randomized Study: *Anesth Analg*. 2009;108(2):641-649. doi:10.1213/ane.0b013e31819237f8
131. Anesthésie Loco-Régionale périnerveuse - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Published December 2, 2016. Accessed August 26, 2020. <https://sfar.org/anesthesie-loco-regionale-perinerveuse/>
132. Denson DD, Coyle DE, Thompson GA, et al. Bupivacaine protein binding in the term parturient: Effects of lactic acidosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(5):702-709. doi:10.1038/clpt.1984.98

133. Denson D, Coyle D, Thompson G, Myers J. Alpha 1-acid glycoprotein and albumin in human serum bupivacaine binding. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(3):409-415. doi:10.1038/clpt.1984.51
134. Halldin MM, Bredberg E, Angelin B, et al. Metabolism and Excretion of Ropivacaine in Humans. :1.
135. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical Presentation of Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Review of Published Cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2):181-187. doi:10.1097/AAP.0b013e3181d2310b
136. Gust L, Brioude G, Ghourchidian N, et al. Stratégie chirurgicale : quelles nouvelles techniques ? La chirurgie minimalement invasive (RATS/VATS). Les exérèses d'épargne parenchymateuse. Les parcours de soin accélérés. *Rev Mal Respir Actual.* 2017;9(2):161-171. doi:10.1016/S1877-1203(17)30048-4
137. Hsu Y-W, Somma J, Hung Y-C, Tsai P-S, Yang C-H, Chen C-C. Predicting Postoperative Pain by Preoperative Pressure Pain Assessment. *Anesthesiology.* 2005;103(3):613-618. doi:10.1097/00000542-200509000-00026
138. Werner MU, Duun P, Kehlet H. Prediction of Postoperative Pain by Preoperative Nociceptive Responses to Heat Stimulation. *Anesthesiology.* 2004;100(1):115-119. doi:10.1097/00000542-200401000-00020
139. S M, V V. Pain in patients with lung cancer: pathophysiology and treatment. *Lung Cancer Amst Neth.* 2009;68(1):10-15. doi:10.1016/j.lungcan.2009.11.004

140. Vandenbos F, Pop D, Perrotin C, Venissac N, Mouroux J. Évolution de la douleur en soins de suites et rééducation après résection pulmonaire majeure. *Rev Mal Respir.* 2017;34(3):232-239. doi:10.1016/j.rmr.2016.09.001
141. El Ghali R. Infusion continue cicatricielle de ropivacaïne–clonidine dans la chirurgie de revascularisation sur cœur battant par mini-thoracotomie antérieure gauche (*minimally invasive direct coronary artery bypass*, « MIDCAB »). EM-Consulte. Accessed August 7, 2020. <https://www.em-consulte.com/es/article/762903/article/infusion-continue-cicatricielle-de-ropivacainenclo>
142. Karmakar MK, Ho AM-H, Law BK, Wong ASY, Shafer SL, Gin T. Arterial and Venous Pharmacokinetics of Ropivacaine with and without Epinephrine after Thoracic Paravertebral Block: *Anesthesiology*. 2005;103(4):704-711. doi:10.1097/00000542-200510000-00008
143. Campolo M, Molin D, Rawal N, Soldati A. Protocols to compare infusion distribution of wound catheters. *Med Eng Phys.* 2012;34(3):326-332. doi:10.1016/j.medengphy.2011.07.033
144. Bojaxhi E, Clendenen SR. A Comparative Study of Automated Pulsed Bolus versus Continuous Basal Infusion on Distribution of Contrast in the Transversus Abdominis Fascial Plane in a Cadaver: A Technical Report. *Cureus*. Published online September 16, 2019. doi:10.7759/cureus.5664
145. Clendenen SR, Bojaxhi E. A Comparative Study of Automated Pulsed Bolus Versus Continuous Basal Infusion on Distribution of Dye in the Paravertebral Space in a Cadaver. *Cureus*. Published online June 20, 2019. doi:10.7759/cureus.4958

146. Fibla JJ, Molins L, Mier JM, Hernandez J, Sierra A. A randomized prospective study of analgesic quality after thoracotomy: paravertebral block with bolus versus continuous infusion with an elastomeric pump†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(4):631-635. doi:10.1093/ejcts/ezu246
147. Zakkar M, Frazer S, Hunt I. Is there a role for Gabapentin in preventing or treating pain following thoracic surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(4):716-719. doi:10.1093/icvts/ivt301
148. Kinney MAO, Mantilla CB, Carns PE, et al. Preoperative Gabapentin for Acute Post-thoracotomy Analgesia: A Randomized, Double-Blinded, Active Placebo-Controlled Study: Preoperative Gabapentin for Post-Thoracotomy Pain. *Pain Pract*. 2012;12(3):175-183. doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00480.x
149. Gaber S, Saleh E, Elshaikh S, et al. Role of Perioperative Pregabalin in the Management of Acute and Chronic Post-Thoracotomy Pain. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(12):1974-1978. doi:10.3889/oamjms.2019.556
150. Yu Y, Liu N, Zeng Q, et al. The efficacy of pregabalin for the management of acute and chronic postoperative pain in thoracotomy: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized-controlled trials. *J Pain Res*. 2019;12:159-170. doi:10.2147/JPR.S183411
151. Matsutani N, Dejima H, Nakayama T, et al. Impact of pregabalin on early phase post-thoracotomy pain compared with epidural analgesia. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):3766-3773. doi:10.21037/jtd.2017.09.78

152. Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, Chouinard P, Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(3):262-269. doi:10.1097/AAP.0000000000000241
153. Wahlander S, Frumento RJ, Wagener G, et al. A Prospective, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Dexmedetomidine as an Adjunct to Epidural Analgesia After Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19(5):630-635. doi:10.1053/j.jvca.2005.07.006
154. Rai A, Meng H, Weinrib A, et al. A Review of Adjunctive CNS Medications Used for the Treatment of Post-Surgical Pain. *CNS Drugs*. 2017;31(7):605-615. doi:10.1007/s40263-017-0440-1
155. Mathews TJ, Churchhouse AMD, Housden T, Dunning J. Does adding ketamine to morphine patient-controlled analgesia safely improve post-thoracotomy pain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14(2):194-199. doi:10.1093/icvts/ivr081

IX. ANNEXE

SCORE DE RUDKIN (TRADUCTION FRANÇAISE)	
SCORE	NIVEAU DE SÉDATION
1	Patient complètement éveillé et orienté
2	Patient somnolent
3	Patient avec les yeux fermés, mais répondant à l'appel
4	Patient avec les yeux fermés, mais répondant à une stimulation tactile légère (traction sur le lobe de l'oreille)
5	Patient avec les yeux fermés ne répondant pas à la stimulation tactile légère

Figure 36: Score de Rudkin traduit d'après Palliaguide.be

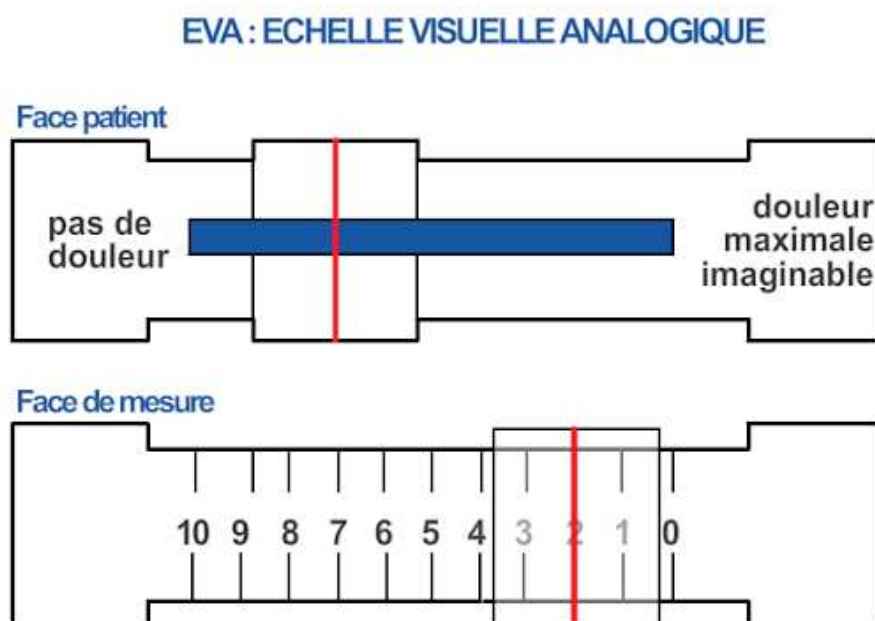


Figure 37: Réglette évaluation EVA

Descriptive Statistics

	DTM		DCH1		DCH2		DCH3		DCH4		DCH5		DCH6		DCH9		DCH12		DCH24		DCH36		DCH48		DCH72		DCH96	
	Plac ebo	Ropi vacai ne	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Plac ebo	Ropi caine	Place bo	Ropi caine	Place bo	Ropi caine	Place bo	Ropi caine
Valid	43	39	32	36	40	37	43	39	41	37	41	39	43	39	43	38	43	37	38	38	40	34	40	32	37	30	35	24
Missing	3	7	14	10	6	9	3	7	5	9	5	7	3	7	3	8	3	9	8	8	6	12	6	14	9	16	11	22
Mean	5.9	6.8	4.6	4.3	6.3	6.7	8.5	9.4	9.9	11.3	10.7	12.7	12.1	13.7	14.0	15.4	15.9	18.5	26.9	32.2	34.9	45.2	42.6	55.4	51.4	68	57.7	67.2
Std. Deviation	6.050	6.788	5.708	4.519	5.707	5.851	6.780	7.322	7.395	7.934	7.878	8.147	8.362	8.614	8.952	9.661	10.070	11.303	16.082	24.061	20.298	33.464	24.664	41.908	32.126	51.032	38.487	47.567
Shapiro-Wilk	0.860	0.867	0.801	0.830	0.908	0.898	0.927	0.900	0.932	0.937	0.937	0.950	0.953	0.940	0.959	0.939	0.968	0.955	0.970	0.872	0.967	0.905	0.944	0.906	0.948	0.907	0.937	0.934
P-value of Shapiro- Wilk	<.001	<.001	<.001	<.001	0.003	0.003	0.009	0.002	0.017	0.037	0.025	0.085	0.076	0.038	0.130	0.038	0.280	0.144	0.399	<.001	0.293	0.006	0.048	0.009	0.081	0.013	0.045	0.121
25th percentile	0	0	0	0	1	1	3	4.5	5	5	5	8.5	6	9	7.5	9	8.5	10	17	17	22.3	20	28.5	25.25	30	29.8	30	38
75th percentile	10	10	9	9	10.25	11	12	12	13	15	14	16.5	16.5	17.00	19.000	19.750	21.500	24.000	38.000	39.750	46.250	58.000	54.500	71.250	65.000	89.250	84.000	90.000

Tableau 30: Répartitions des doses cumulées de morphines en moyenne, déviation standard et test de Shapiro-Wilk

		Groupe 0 (n = 43)	Groupe 1 (n = 40)	n	p	test
NVPOH1, n	0	40 (100%)	37 (97%)	77	0.49	Fisher
	1	0 (0%)	1 (2.6%)	1	-	-
NVPOH72, n	0	36 (100%)	29 (94%)	65	0.21	Fisher
	1	0 (0%)	2 (6.5%)	2	-	-
NVPOH96, n	0	34 (100%)	28 (97%)	62	0.46	Fisher
	1	0 (0%)	1 (3.4%)	1	-	-
OndH1, n	0	40 (100%)	37 (97%)	77	0.49	Fisher
	1	0 (0%)	1 (2.6%)	1	-	-
OndH72, n	0	36 (100%)	28 (93%)	64	0.2	Fisher
	1	0 (0%)	2 (6.7%)	2	-	-
OndH96, n	0	34 (100%)	28 (97%)	62	0.46	Fisher
	1	0 (0%)	1 (3.4%)	1	-	-
SEDH1, n	0	2 (5.1%)	6 (15%)	8	0.087	Fisher
	1	9 (23%)	15 (38%)	24	-	-
	2	14 (36%)	6 (15%)	20	-	-
	3	1 (2.6%)	3 (7.5%)	4	-	-
	4	13 (33%)	10 (25%)	23	-	-
SEDH24, n	0	32 (86%)	34 (87%)	66	0.92	Fisher
	1	4 (11%)	3 (7.7%)	7	-	-
	2	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2	-	-
	4	0 (0%)	1 (2.6%)	1	-	-
SEDH48, n	0	37 (95%)	33 (94%)	70	0.79	Fisher
	1	2 (5.1%)	1 (2.9%)	3	-	-
	4	0 (0%)	1 (2.9%)	1	-	-
SEDH72, n	0	35 (95%)	29 (91%)	64	0.4	Fisher
	1	0 (0%)	2 (6.2%)	2	-	-
	4	2 (5.4%)	1 (3.1%)	3	-	-
SEDH96, n	0	32 (91%)	30 (97%)	62	0.74	Fisher
	1	2 (5.7%)	0 (0%)	2	-	-
	4	1 (2.9%)	1 (3.2%)	2	-	-

Tableau 31 : Etude Fréquentiste événements indésirables morphiniques

	BF ₁₀	W
SEDH1	0.687	613.000
SEDH2	0.371	730.500
SEDH3	0.291	761.500
SEDH4	0.254	742.000
SEDH5	0.236	776.000
SEDH6	0.372	898.500
SEDH9	0.251	746.500
SEDH12	0.296	803.500
SEDH24	0.293	719.500
SEDH36	0.329	613.000
SEDH48	0.301	687.500
SEDH72	0.306	613.500
SEDH96	0.338	514.500

Tableau 32: Comparaison Bayésienne des scores de sédation entre les groupes

Bayesian Independent Samples T-Test								
	BF ₁₀	error %		BF ₁₀	error %		BF ₁₀	error %
FcH1	0.260	0.026	P A S H 1	0.250	0.026	PADH1	0.281	0.026
FcH2	0.230	0.025	P A S H 2	0.272	0.026	PADH2	0.323	0.025
FcH3	0.232	0.025	P A S H 3	0.272	0.025	PADH3	0.508	0.015
FcH4	0.231	0.024	P A S H 4	0.255	0.025	PADH4	0.281	0.026
FcH5	0.262	0.022	P A S H 5	0.245	0.022	PADH5	0.235	0.022
FcH6	0.235	0.023	P A S H 6	0.244	0.023	PADH6	0.245	0.023
FcH9	0.231	0.023	P A S H 9	0.333	0.022	PADH9	0.349	0.022
FcH12	0.242	0.023	P A S H 12	0.245	0.023	PADH12	0.526	0.013
FcH24	0.235	0.023	P A S H 24	0.648	0.009	PADH24	0.331	0.021
FcH36	0.245	0.016	P A S H 36	5.297	0.002	PADH36	2.345	0.002
FcH48	0.309	0.018	P A S H 48	13.851	5.704e-4	PADH48	1.300	5.607e-4
FcH72	0.243	0.014	P A S H 72	1.011	0.002	PADH72	0.650	0.003
FcH96	0.249	0.006	P A S H 96	1.134	0.005	PADH96	0.345	0.004

Tableau 33: Comparaison Bayésienne des paramètres hémodynamiques entre les groupes aux différents horaires

Déclaration sur l'honneur

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LESTHIEVENT

Prénom : Thomas

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A STRASBOURG, le 10/09/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

INTRODUCTION : Le cathéter cicatriciel est une technique analgésique simple et facile à mettre en œuvre. L'intérêt du cathéter cicatriciel en chirurgie thoracique après thoracotomie reste débattu. L'objectif de cette étude était d'étudier contre Placebo l'efficacité du cathéter cicatriciel à la Ropivacaine sur la réduction de la consommation morphinique à 48h après chirurgie par thoracotomie. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la sécurité pharmacologique et la survenue d'effet secondaires.

MATERIEL ET METHODE : Nous avons réalisé une étude contrôlée, prospective, randomisée, monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg en double aveugle contre placebo. Dans les deux groupes randomisés, un recevait une infiltration cicatricielle de Ropivacaine, et l'autre du sérum salée à 0,9%. Les critères d'inclusions étaient les patients contre indiqués à une anesthésie péridurale thoracique nécessitant une thoracotomie. Le cathéter était mis en place par le chirurgien en fin d'intervention selon un protocole standardisé. Des dosages de Ropivacaine totales plasmatiques étaient réalisés par chromatographie liquide haute performance dans la période postopératoire. La consommation totale de morphine était recueillie sur 48 heures.

RESULTATS : Entre 2012 et 2018, 92 patients ont été inclus dans l'analyse statistique. L'analyse fréquentiste ne retrouve pas de différence statistique sur la consommation totale de morphine à 48 heures postopératoire (p 0,108). Une inférence Bayésienne retrouve une probabilité de 55,9% que l'appartenance au groupe Ropivacaine augmente la consommation morphinique à 48 heures (BF-0 1,409). L'EVA au repos et à l'effort était similaire dans les deux groupes. L'incidence et la nature des effets indésirables liés à l'administration morphinique étaient comparables dans les deux groupes. La Cmax plasmatique de Ropivacaine est supérieure au seuil toxique (4mg/L) chez 21% de notre effectif sans signes cliniques d'intoxication retrouvés. Des concentrations élevées de Ropivacaine étaient recueillies dans le liquide de drainage pleural, responsable probablement d'une AUC plasmatique diminuée.

CONCLUSION : Le cathéter cicatriciel n'a pas permis de réduire la consommation morphinique à 48 heures en postopératoire de thoracotomie chez les patients contre indiqués à l'anesthésie péridurale. L'administration de Ropivacaine dans un cathéter cicatriciel en chirurgie thoracique est responsable d'une forte résorption plasmatique au niveau thoracique des anesthésiques locaux et présente un risque élevé de surdosage.

Rubrique de classement :
ANESTHESIE REANIMATION

Mots-clés :
Thoracotomie, Analgésie multimodale, Cathéter cicatriciel, Ropivacaine, Morphine

Président : Professeur Paul Michel MERTES

Directeur: Docteur Bob HEGER

Assesseurs : Professeur Anne OLLAND

Professeur Olivier COLLANGE

Professeur Eric SALVAT

Docteur Olivier HELMS

Adresse de l'auteur : 4 Rue des Combattants Africains 67100 STRASBOURG
