

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**CATHEPAT, évaluation de l'analgésie post-opératoire par rachianalgésie
ou par infiltration continue d'anesthésiques locaux versus PCA de
morphine seule après hépatectomie par laparotomie sous-costale.**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 2020 à 14 heures au Pôle
Formation du CHU de Lille

Par Barthélémy PLANE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESŁAWSKI

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Aurélien ROHN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AL Anesthésiques locaux

ASA American Society of Anesthesiologists

APD Anesthésie Péridurale

CHU Centre Hospitalo-Universitaire

CPA Consultation Pré-Anesthésique

CPP Comité de Protection des Personnes

CRF Case Report Form ou cahier d'observation

DN4 interview : auto-questionnaire de Douleur Neuropathique 4

DPO Douleur Post-Opératoire

EIG Évènement Indésirable Grave

EN Échelle Numérique

IC 95 intervalle de Confiance à 95%

ICC Infiltration Cicatricielle Continue

IHC Insuffisance Hépatocellulaire

IMC indice de Masse Corporelle

IQR Inter Quartile Range

ITT Intention To Treat

LSC Laparotomie Sous Costale

SIPO Soins Intensifs Post-Opératoires

SSPI Salle de Surveillance Post Interventionnelle

MAR Médecin Anesthésiste Réanimateur

NVPO Nausées et Vomissements Post-Opératoires

PCA « Patient Controlled Analgesy » ou analgésie contrôlée par le patient

PP Per Protocole

QDSA Questionnaire Douleur de Saint Antoine

QEDN Questionnaire d'Évaluation des Douleurs Neuropathiques

RA Rachi-Analgésie

RO Régime Ordinaire ou reprise d'une alimentation normale

SNG Sonde Naso-Gastrique

VPA Visite Pré-Anesthésique

RESUME	1
SUMMARY.....	3
INTRODUCTION.....	4
MATERIELS ET METHODES.....	9
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	10
II. POPULATION.....	11
A. CRITERES D'INCLUSION.....	11
B. CRITERES D'EXCLUSION.....	11
III. CRITERES DE JUGEMENT.....	13
A. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	13
B. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	13
IV. METHODOLOGIE.....	15
A. CONSULTATION PRE-ANESTHESIQUE (CPA) ET PRESENTATION.....	15
B. VISITE PRE-ANESTHESIQUE (VPA) ET INCLUSION.....	15
C. PERIODE OPERATOIRE (J0).....	16
D. PERIODE POST-OPERATOIRE IMMEDIATE.....	17
E. PERIODE POST-OPERATOIRE (J1 A J3).....	18
F. PERIODE POST-OPERATOIRE (3 ET 6 MOIS).....	18
V. RECUEIL DES DONNEES.....	19
VI. ANALYSE STATISTIQUE.....	20
VII. ASPECTS ETHIQUES, ADMINISTRATIFS ET FINANCIERS.....	23
RESULTATS.....	25
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	25
II. RESULTATS DANS L'ENSEMBLE DE LA POPULATION.....	29
A. CONSOMMATION CUMULEE DE MORPHINE AU COURS DES 48 ET 72 PREMIERES HEURES POST-OPERATOIRES.....	29
B. INTENSITE DES DPO MESUREES PAR ECHELLE NUMERIQUE A 3, 6, 12, 24, 48 ET 72 HEURES POST-OPERATOIRES.....	30
C. NAUSEES ET VOMISSEMENTS POST-OPERATOIRES.....	32
D. MESURES POST-OPERATOIRES DU PAIN MATCHER®.....	32
E. REHABILITATION POST-OPERATOIRE.....	33
F. DUREE TOTALE D'HOSPITALISATION.....	33
G. COMPLICATIONS LIEES AU CATHETER DE PAROI.....	34
H. COMPLICATIONS LIEES A LA MORPHINE A 72 HEURES.....	34
I. INCIDENCE DES COMPLICATIONS CHIRURGICALES.....	35
J. INCIDENCE DE REPRISE CHIRURGICALE.....	36
K. COMPLICATIONS MEDICALES.....	36
L. SCORES DE DOULEUR POST-OPERATOIRE A 3 ET 6 MOIS.....	37
M. CONSOMMATION CUMULEE D'ANTALGIQUES A LA 72EME HEURE.....	38
N. INCIDENCE DES EIG.....	38
DISCUSSION.....	39
CONCLUSION.....	46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	47
ANNEXES.....	53

ANNEXE 1 : ECHELLE NUMERIQUE DE LA DOULEUR	53
ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE DN4 INTERVIEW (OU DN2).....	53
ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE DE LA DOULEUR DE SAINT-ANTOINE (QDSA)	54
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE D’EVALUATION DES DOULEURS NEUROPATHIQUES (QEDN)	55
ANNEXE 5 : CLASSIFICATION DES COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES DE CLAVIEN-DINDO	58

RESUME

Contexte : L'analgésie multimodale dans les hépatectomies par laparotomie sous-costale est un facteur de réhabilitation précoce post-opératoire. Elle permet une épargne morphinique qui diminuerait les douleurs post-opératoires chroniques. La sécurité de l'analgésie péridurale est remise en cause par la coagulopathie transitoire post-opératoire, d'autres techniques sont donc à évaluer.

Matériel et méthodes : L'étude CATHEPAT comparait l'injection intrathécale de morphine (groupe RA) et l'infiltration cicatricielle continue par cathéter de paroi (groupe ICC) par rapport à la PCA de morphine seule (groupe contrôle). Cent quatre-vingt-six patients randomisés de Mai 2015 à Novembre 2019 au CHU de Lille dans un protocole anesthésique standardisé. Le groupe RA recevait 300µg de morphine intrathécale avant l'incision. Le groupe ICC recevait par cathéter de paroi posé par le chirurgien un bolus de 20mg de ropivacaïne puis 8mL/h pendant 48 heures. Les trois groupes bénéficiaient d'une PCA de morphine. Les patients étaient suivis jusqu'à leur sortie d'hospitalisation, ils étaient ensuite contactés par envoi postal de questionnaires standardisés de dépistage des douleurs chroniques à 3 et 6 mois (QDSA/QEDN/DN4 interview).

Résultats : La consommation cumulée de morphine à 24 heures était diminuée de plus de 30% dans le groupe RA par rapport au groupe PCA ($p = 0,004$). Diminution statistiquement significative de l'EN au repos et à l'effort dans le groupe RA pendant 12 heures versus groupe PCA. Incidence des effets secondaires de la morphine similaire entre les groupes. Pas de différence entre les groupes ICC et PCA pour les 3

jours post-opératoires. Diminution non significative des douleurs chroniques à 3 mois et à 6 mois dans le groupe RA.

Conclusion : Notre étude suggère que la rachianalgésie serait plus efficace que la PCA de morphine seule. L'ICC n'a pas montré d'efficacité supérieure à la PCA de morphine seule.

Mots clés : analgésie multimodale, morphine intratéchale, hépatectomie, réhabilitation précoce post-opératoire, infiltration cicatricielle continue, rachianalgésie.

SUMMARY

Objective(s) : multimodal analgesia in open liver surgery contributes to enhanced recovery after surgery. Epidural analgesia's safety raises concerns with postoperative coagulopathy. We compared other techniques.

Patients and methods : CATHEPAT is a randomised controlled open-label single-site trial. We compared rachianalgesia (RA group) and catheter wound infusion (CWI group) with PCA (control group). 186 patients randomized from 2015 to 2020 in Lille university hospital with standardized protocol. RA group received 300 µg of intrathecal morphine before incision. WCI group received a bolus of 20mg of ropivacaine then 8mL/h for 2 days. All groups had morphine PCA. Follow-up until end of hospital stay then at 3 and 6 months with chronic pain survey.

Results : morphine consumption on first postoperative day (POD) decreased more than 30% in RA group ($p = 0,0004$). In the first 12 hours, numerical rating scale at rest and coughing was lower in RA group. No difference between groups for side effects. No difference between WCI and control group on the 3 POD. Chronic pain at 3 and 6 months may be lower in RA group but without statistically significant effect.

Conclusion : rachianalgesia may be more effective than PCA alone and seems safe. WCI didn't prove its efficiency in this study.

Keywords : multimodal analgesia, rachianalgesia, intrathecal morphine, wound catheter infusion, hepatectomy, enhanced recovery after surgery.

INTRODUCTION

Le foie est un organe vital assurant les fonctions de synthèse protéique, de synthèse de la bile, de métabolisme glucidique et lipidique, de clairance des médicaments et des cellules sénescents de l'organisme. Il est intrapéritonéal, unique et asymétrique. Son anatomie comprend deux lobes divisés en 8 segments fonctionnels, indépendants pour leur vascularisation et pour le drainage biliaire. Sa division chirurgicale repose sur une segmentation fonctionnelle. Le foie gauche, constitué des segments 2/3/4, est vascularisé par le pédicule hépatique gauche. Le foie droit, avec les segments 5/6/7/8, est vascularisé par le pédicule hépatique droit. Le segment 1 est individuel sur le plan anatomique comme fonctionnel. Le foie est vascularisé par l'artère hépatique et la veine porte. Son retour veineux est assuré par 3 veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure. Le débit sanguin hépatique représente un quart du débit cardiaque (1,5L/min). Afin de limiter les pertes sanguines per-opératoires lors d'une hépatectomie, le chirurgien pourra : clamper sélectivement les branches vasculaires du foie réséqué, clamper le pédicule hépatique ou effectuer une exclusion vasculaire totale du foie. Ces techniques sont pourvoyeuses d'ischémie-reperfusion et d'instabilité hémodynamique per-opératoire. Le foie est capable de régénération après section partielle, son volume pouvant retrouver jusqu'à 85% de son volume initial. Cette particularité autorise jusqu'à 80% d'exérèse de la masse hépatique totale sur un foie sain et 50% sur un foie cirrhotique.

La chirurgie hépatique est complexe et à risque d'insuffisance hépato-cellulaire (IHC), de fuite biliaire, d'hémorragie, d'ischémie-reperfusion et d'instabilité hémodynamique (1).

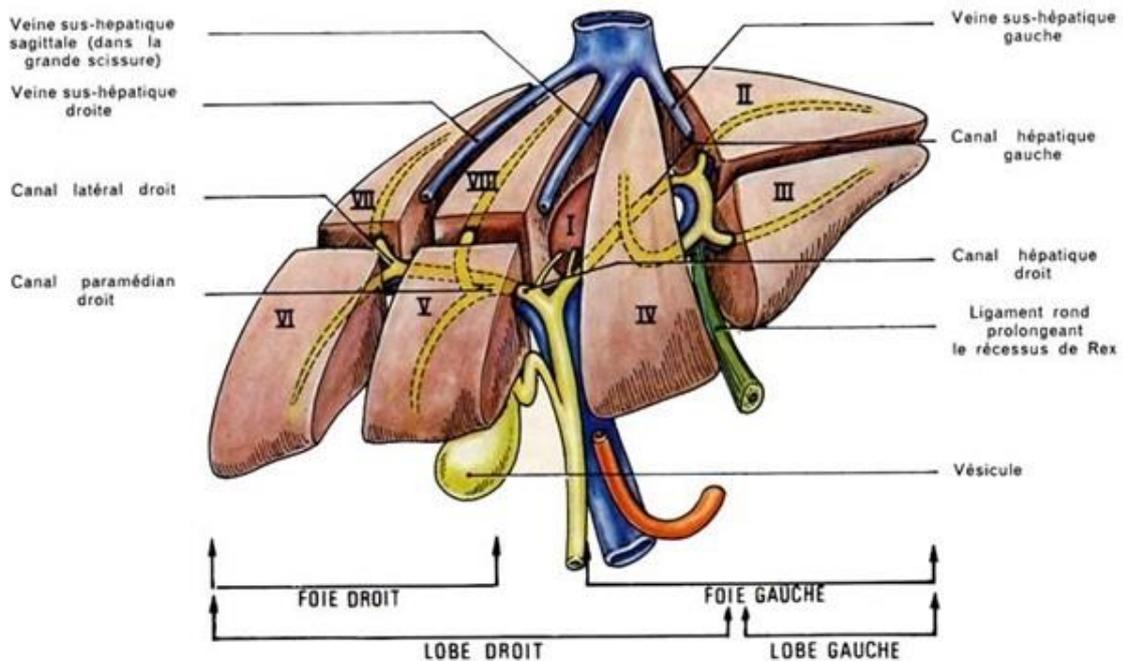


Figure 1 : Anatomie et segmentation hépatique

Les résections hépatiques peuvent se faire par voie coelioscopique ou par laparotomie sous-costale (LSC). Les LSC sont plus pourvoyeuses de douleurs post-opératoires (DPO) aiguës et chroniques d'origine multi-factorielle, leur prise en charge représente un challenge dans la chirurgie hépatique (2). L'incidence des DPO chroniques est augmentée par celle des DPO aiguës (3,4). Ces douleurs peuvent durablement affecter la qualité de vie des patients. Elles sont estimées pour la chirurgie des donneurs vivants de foie à 9% à 3 mois, à 30% à 6 mois et à un an (3,5,6). Bien que les facteurs prédictifs des DPO chroniques soient très peu décrits en chirurgie hépatique, des études chez le donneur vivant semblent montrer que les facteurs de

risque de DPO chroniques sont l'intensité des DPO aiguës pendant les premières 48 heures, le sexe féminin et l'âge jeune (6).

La DPO résulte de deux types de lésions. Les lésions nerveuses directes liées à l'incision se traduisent par une hyperalgésie primaire. Les lésions secondaires sont liées au processus inflammatoire qui fait suite à l'incision et se traduisent par une hyperalgésie secondaire à son pourtour. C'est un processus physiologique qui par une réaction inflammatoire localisée va permettre la cicatrisation.

Lorsque cette réaction ne provient plus uniquement du stimulus initial, elle peut être responsable de douleurs chroniques. Celles-ci sont définies par l'*International Association for the Study of Pain (IASP)* comme persistant au-delà du délai habituel de cicatrisation, habituellement 2 mois pour les hépatectomies.

Le syndrome de douleur chronique est défini par l'*American Medical Association (AMA)* comme : « une douleur persistante ou récurrente, durant au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale ou associée à un processus pathologique intermittent ou chronique, répondant mal au traitement médical et/ou invasif approprié, accompagnée d'une altération significative et durable du statut fonctionnel. » (7,8).

Plusieurs techniques anesthésiques visant à réduire ces DPO ont été testées au cours des précédentes décennies.

La PCA de morphine est le traitement standard de la DPO pour les chirurgies abdominales par laparotomie. Ce traitement seul est efficace mais soulage insuffisamment et est à risque de complications : nausées et vomissements post-opératoires (NVPO), ileus fonctionnel, somnolence et détresse respiratoire. Ces complications sont source de prolongation des durées d'hospitalisation et de diminution de la récupération fonctionnelle du patient. L'épargne morphinique est un critère de réhabilitation précoce reconnu, elle a été démontrée comme bénéfique dans

la prévention des phénomènes d'hyperalgésie secondaire probablement responsable d'une chronicisation de la douleur. Pour ces raisons, une stratégie d'analgésie multimodale avec anesthésie locorégionale et agents anti-hyperalgésiques sont étudiées en association à la PCA de morphine (8,9).

L'anesthésie péridurale (APD) thoracique est le gold standard d'analgésie en chirurgie thoracique et abdominale ouverte. Elle présenterait des limites en chirurgie hépatique, ainsi le risque transfusionnel serait augmenté de même que l'instabilité hémodynamique per et post-opératoire (10,11). De plus, bien que le risque d'hématome péri-médullaire soit débattu (12,13), la coagulopathie transitoire post-opératoire des hépatectomies remettrait en cause la sécurité de cette technique (14–16). Pour ces raisons la péridurale thoracique n'est pas utilisée dans cette indication dans notre centre.

La rachianalgésie (RA) à la morphine confère le bénéfice de l'analgésie médullaire avec une efficacité prolongée sans risque d'hématome post-opératoire. Le risque d'hypotension et de transfusion seraient diminués ainsi que celui d'un remplissage vasculaire important en per-opératoire (11). Bien que cette technique soit largement utilisée et son efficacité démontrée en chirurgie abdominale, il n'existe pas de consensus à son utilisation dans la chirurgie hépatique (17–19).

Enfin, le cathéter de paroi multiperforé pour infiltration cicatricielle continue (ICC) a prouvé son efficacité en chirurgie abdominale par laparotomie médiane (20–22). Il présente l'avantage d'être facile à mettre en place et de pouvoir rester plusieurs jours au contact de la cicatrice. C'est un dispositif relativement sûr, les allergies aux anesthésiques locaux et l'accumulation d'anesthésiques locaux liée à une hépatopathie ou une IHC postopératoire étant des complications rares (23,24).

L'ICC est peu étudié pour les laparotomies sous-costales et n'a jamais été comparée à la rachianalgésie dans un essai thérapeutique randomisé contrôlé (25).

L'objectif principal de l'étude CATHEPAT était de montrer une diminution d'au moins 30% de la consommation de morphine post-opératoire à 24 heures dans les groupes ICC et RA par rapport au groupe contrôle dans les hépatectomies par LSC.

MATERIELS ET METHODES

L'étude CATHEPAT est un essai clinique thérapeutique de phase III standardisé randomisé contrôlé prospectif. Il a été réalisé en ouvert à l'hôpital Claude Huriez au centre hospitalier universitaire de Lille (CHU), au sein des services de chirurgie adulte digestive, de transplantation et aux soins intensifs post-opératoires (SIPO) de Mai 2015 à Mai 2020.

Il comparait trois groupes en parallèle :

- Groupe 1 : PCA morphine seule (groupe Contrôle)
- Groupe 2 : Infiltration cicatricielle continue d'anesthésiques locaux + PCA de morphine (groupe ICC)
- Groupe 3 : Rachianalgésie + PCA de morphine (groupe RA).

Le CHU de Lille en est le promoteur principal et le Professeur Gilles Lebuffe l'investigateur principal.

Les collaborateurs qui ont contribué scientifiquement à l'étude sont le Dr Maher Fleyfel, le Dr Jérôme Onimus, le Dr Albane Legrand, le Dr Sabine Ethgen, le Dr Nicolas Comptaer, le Dr Ali Lazkani, le Dr Younes El amine, le Dr Raphael Marie et le Dr Aurélien Rohn.

Elle a pour attaché de recherche clinique ayant assuré son suivi Monsieur Abdeljalil Akchich.

I. Objectifs de l'étude.

A. Objectif principal.

Montrer une diminution d'au moins 30% de la consommation de morphine post-opératoire à 24 heures dans les groupes ICC et RA par rapport au groupe contrôle dans les hépatectomies par LSC.

B. Objectifs secondaires.

- Évaluer la consommation de morphine post-opératoire à 48h et 72 heures dans les groupes ICC et RA par rapport au groupe contrôle.
- Comparer l'incidence des douleurs chroniques à 3 mois et à 6 mois entre les trois groupes.
- Comparer l'intensité des douleurs au repos et à l'effort à 3, 6, 12, 24, 48 et 72 heures post-opératoires dans les groupes ICC et RA par rapport au groupe contrôle.
- Comparer l'incidence des NVPO et la consommation en agents antiémétiques entre les trois groupes.
- Comparer l'incidence des complications chirurgicales entre les trois groupes : infection de plaie, abcès de paroi, éviscération, fuite biliaire, insuffisance hépatocellulaire, iléus, pneumopathie, pleurésie.
- Évaluer l'incidence des infections de plaies entre les groupes.
- Comparer la reprise du transit intestinal entre les groupes, évaluée par le délai avant premier gaz, le délai avant la première selle, le délai avant l'ablation de la SNG et le délai avant la reprise d'une alimentation normale.

- Comparer la survenue de complications médicales respiratoires, infectieuses et cardio-vasculaires entre les groupes.
- Comparer la durée d'hospitalisation aux soins intensifs et la durée totale d'hospitalisation entre les trois groupes.

II. Population.

A. Critères d'inclusion.

Était inclus tout patient ASA 1 à 3 de plus de 18 ans, devant bénéficier d'une hépatectomie par LSC, après avoir donné son consentement écrit en consultation pré-anesthésique (CPA).

B. Critères d'exclusion.

- Les patients classés ASA 4 ou 5.
- L'allergie ou l'intolérance à l'un des produits utilisés lors du protocole.
- Les chirurgies en urgence, les chirurgies palliatives, les reprises chirurgicales.
- L'antécédent de douleurs chroniques nécessitant la prise régulière d'antalgiques notamment opioïdes.
- L'antécédent de mésusage médicamenteux.
- L'incapacité à comprendre et/ou utiliser la PCA.
- Les antécédents connus de troubles psychiatriques ou traitement psychotrope en cours en dehors des benzodiazépines en monothérapie.
- La conduite addictive vis-à-vis de l'alcool ou de substances psychodysléptiques non sevrée.

- La contre-indication à un traitement par morphine.
- La contre-indication à un traitement lié au protocole anesthésique.
- La contre-indication à un traitement utilisé lors de l'étude.
- Les mineurs ou incapables majeurs.
- L'incapacité intellectuelle empêchant la bonne compréhension du protocole.
- Les patients non coopérants ou refusant de signer le consentement.
- Les femmes enceintes ou allaitantes.
- L'absence de couverture par un régime de protection sociale.

III. Critères de jugement.

A. Critère de jugement principal.

Le critère de jugement principal était la consommation cumulée de morphine en milligrammes (mg) par PCA pendant les 24 premières heures postopératoires.

B. Critères de jugement secondaires.

Consommation de morphiniques cumulée en mg pendant les 48 premières heures post-opératoires.

- Consommation de morphiniques cumulée en mg pendant les 72 premières heures post-opératoires.
- Intensité de la DPO aiguë mesurée par échelle numérique de 0 à 10 (EN, annexe 1) : mesurée au repos et à l'effort à 3, 6, 12, 24, 48 et 72 heures post-opératoires.
- Incidence des nausées et vomissements post-opératoire (NVPO) durant les 72 premières heures post-opératoires.
- Seuil de la perception douloureuse par Pain Matcher évalué avant bloc et à 48 heures post-opératoires, en secondes.
- Délai de reprise du transit intestinal mesuré en nombre de jours avant chacun des évènements suivants : l'ablation de la sonde naso-gastrique, l'apparition de gaz et de selles, la reprise d'une alimentation dite normale « RO ».
- Consommation cumulée en antiémétiques (ondansetron et droleptan) à 24 et 72 heures post-opératoires en mg.
- Durée de séjour aux soins intensifs post-opératoires en nombre de jours.

- Durée totale d'hospitalisation en nombre de jours.
- Incidence des infections de plaies.
- Incidence des effets secondaires liés à l'utilisation de morphiniques dans les 72 heures post-opératoires : nausées/vomissements, prurit et détresse respiratoire.
- Incidence des complications chirurgicales post-opératoires durant le séjour hospitalier : infections de plaie, abcès de paroi, éviscération, fuite biliaire, insuffisance hépato-cellulaire, iléus, pneumopathie et pleurésie.
- Incidence de reprise chirurgicale.
- Incidence des complications médicales : respiratoires, infectieuses et cardiovasculaires.
- Incidence des effets indésirables graves (EIG).
- Incidence des douleurs chroniques à 3 et 6 mois définie par un score DN4 interview ≥ 3 (annexe 2) et/ou une proposition de consultation spécialisée de la douleur après évaluation des questionnaires QDSA (annexe 3) et QEDN (annexe 4).

IV. Méthodologie.

A. Consultation pré-anesthésique (CPA) et présentation.

En consultation pré-anesthésique, dans un délai de trois jours à un mois avant la chirurgie, le médecin anesthésiste-réanimateur (MAR) présentait l'étude CATHEPAT. En particulier il expliquait l'échelle numérique d'évaluation de la douleur (EN), le fonctionnement du Pain Matcher®, la mesure de la zone péri-cicatricielle par filament de Von Frey 10g et les questionnaires d'évaluation de la douleur chronique (QDSA, QEDN et DN4 interview). Les trois groupes de randomisation étaient présentés au patient, il était informé que le choix du protocole analgésique dépendrait de la randomisation la veille de l'intervention. Les patients recevaient en fin de CPA une lettre d'information et un consentement éclairé à ramener pour la visite pré-anesthésique (VPA).

B. Visite pré-anesthésique (VPA) et inclusion.

Les patients étaient revus en VPA la veille de la chirurgie dans leur service d'hospitalisation. La veille de la chirurgie, le MAR vérifiait le suivi des consignes préopératoires habituelles et récupérait le consentement signé.

Deux mesures de Pain Matcher, l'EN et les questionnaires QDSA/DN4 interview/QEDN étaient réalisées en préopératoire puis consignées dans le cahier d'observation. Des enveloppes randomisées selon une table de randomisation équilibrée par bloc de 6 étaient réalisées par l'équipe de bio-statistique du CHU de Lille et fournies scellées. Le numéro d'inclusion du patient correspondait au numéro de l'enveloppe qui était alors ouverte par le MAR dans un local sécurisé dédié à l'étude

(bureau des Soins Intensifs Post-Opératoires, SIPO). Le patient était ensuite informé du groupe auquel il appartenait. Le MAR prescrivait également systématiquement une prémédication par midazolam sublingual 0,05 à 0,1 mg/kg à prendre 1 heure avant l'intervention.

C. Période opératoire (J0).

Les médicaments utilisés dans chaque groupe étaient préparés dans l'unité de transplantation d'organe (UTO) par des infirmières diplômées d'état (IDE). Chaque ampoule était commandée et numérotée pour l'étude CATHEPAT par la pharmacie centrale du CHU de Lille. Toutes les ampoules étaient conservées et consignées pour chaque patient et furent rendues en fin d'étude à la pharmacie centrale.

À son arrivée au bloc opératoire le patient était installé sur la table d'opération avec une couverture chauffante, un monitoring des fonctions vitales avec ECG/SpO₂/TA au brassard, un monitoring de la profondeur de l'anesthésie par index bi-spectral (BIS, objectif BIS = 40-60) et un monitoring de la profondeur de la curarisation par train de quatre (TOF ou Time Of Flight, objectif TOF = 0). Pour le groupe 3, la rachianesthésie était réalisée par le MAR. Le geste se faisait en position assise avec une injection intrathécale de 300 µg de morphine.

Après une pré-oxygénation pour obtenir une FetO₂>90%, l'induction intraveineuse associait 2 à 4 mg/kg de propofol, 0,2 à 0,3 µg/kg de sufentanil et 0,5mg/kg d'atracurium. Après intubation, le patient était ventilé sur le mode « assisté – contrôlé » avec un mélange air/oxygène en circuit fermé réglé sur un objectif de FeO₂ à 30%. On posait alors un cathéter artériel et une voie veineuse centrale ainsi qu'une deuxième voie veineuse de gros calibre (14 ou 16G) avec réchauffeur de solutés, une sonde naso-gastrique, une sonde thermique œsophagienne et une sonde urinaire.

L'entretien de l'anesthésie était réalisé par propofol en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) avec pour objectif un BIS à 40-60. Des boli de 5 à 10 µg de sufentanil et de 10 mg d'atracurium étaient réinjectés selon l'évaluation du MAR et pour un objectif de TOF = 0.

La kétamine, les gaz halogénés et la xylocaïne IV étaient proscrits.

Avant la fermeture intermédiaire, les patients du groupe 2 bénéficiaient de la pose d'un cathéter multi-perforé en polyuréthane par le chirurgien, de taille adaptée à leur cicatrice et sorti d'un emballage stérile « Cathéter Profilis Paincath P500-30QR ». Cette pose se faisait dans l'espace rétromusculaire de la paroi abdominale entre le muscle grand droit et le muscle transverse de l'abdomen à l'aide d'une aiguille à introducteur 4F de manière stérile. Un bolus de 20mg de ropivacaïne était alors injecté en amont du filtre antibactérien suivi d'une dose d'entretien de 8 ml par heure de ropivacaïne 2mg/mL à la seringue auto-pulsée (SAP).

En fin d'intervention 1g de paracétamol et 20mg de néfopam étaient administrés. La dernière injection de sufentanil devait avoir lieu 30 minutes au minimum avant l'extubation au bloc opératoire.

D. Période post-opératoire immédiate.

Le patient était transféré en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). Les trois groupes bénéficiaient d'une PCA de morphine réglée comme suit : 1mL par bolus avec 5 minutes de période réfractaire sans dose maximale. Le mélange contenait 50mL de morphine 1mg/mL et de droleptan 0,05 mg/mL. En SSPI étaient recueillis les paramètres suivants : une mesure de PainMatcher®, la première EN, la dose totale de sufentanil peropératoire et si le patient nécessitait une titration morphinique supplémentaire hors PCA. Le patient était ensuite hospitalisé aux SIPO où il bénéficiait

d'une analgésie associant 1g de paracétamol quatre fois par jour systématique, 20mg d'acupan de quatre à six fois par jour si besoin en cas d'EN > 3/10 et de 50 mg de tramadol jusqu'à quatre fois par jour si besoin en cas d'EN > 4/10. La lidocaïne et la kétamine n'étaient pas autorisés.

E. Période post-opératoire (J1 à J3).

Les EN au repos et à l'effort (à la toux et à la mobilisation) étaient recueillis à 3, 6, 12, 24, 48 et 72 heures post-opératoires. Les doses cumulées de morphine étaient recueillies aux mêmes horaires. Toutes les complications imputables à la morphine étaient inscrites dans le CRF. Pour le groupe 2, on recherchait également les complications cardiaques et neurologiques qui auraient pu être imputables à la toxicité des anesthésiques locaux. Une nouvelle mesure du seuil de perception douloureuse par PainMatcher® à 24 heures était réalisé. À 48 heures, étaient réalisés les questionnaires QDSA/QEDN/DN4 interview. On notait la date de reprise du transit avec le jour des premiers gaz et celui des premières selles, le jour de retrait de la SNG, le jour de reprise d'un régime standard et la date de sortie du SIPO. Le cathéter de paroi était retiré à 48h du bloc opératoire et la PCA de morphine à 72h.

F. Période post-opératoire (3 et 6 mois).

L'incidence des DPO chroniques était évaluée à 3 et 6 mois par l'envoi de questionnaires standardisés comprenant le QDSA, le DN4 interview, l'EN et le QEDN avec une enveloppe préaffranchie et adressée au service. Leurs résultats étaient consignés par le MAR dans le CRF anonymisé puis rendus aux archives du CHU.

En l'absence de réponse, les patients étaient joints par téléphone et le CRF rempli par le MAR.

V. Recueil des données.

Toutes les données précédemment décrites étaient consignées dans le cahier d'observation par le MAR qui avait inclus le patient dans l'étude. De l'inclusion à la fin des 6 mois il en assurait le suivi. Il faxait le groupe d'inclusion au bureau de recherche clinique de Lille après randomisation la veille de l'intervention et devait déclarer tout EIG dans les 14 jours qui suivaient son constat.

Un attaché de recherche clinique était chargé de s'assurer de la présence des consentements, de la surveillance et de la déclaration des EIG, de la bonne tenue des cahiers d'observation avec la présence du critère de jugement principal.

La durée de la période d'inclusion prévue était de 5 ans avec un suivi de 6 mois par patient. La durée totale de la recherche a été de 5 ans (Mai 2015 à Mai 2020).

VI. Analyse statistique.

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

A. Calcul du nombre de sujets.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de chaque stratégie analgésique sur la consommation de morphine à 24 heures (critère principal). Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé sur la différence attendue sur le critère de jugement principal. On souhaitait démontrer que les groupes expérimentaux sont associés à une diminution d'au moins 30% de la consommation de morphine à 24 heures comparativement au groupe contrôle. Pour démontrer cette taille d'effet, avec une puissance statistique de 80% et avec un test bilatéral au risque $\alpha=0.025$, pour tenir compte des deux comparaisons : chaque groupe expérimental par rapport au groupe contrôle et en considérant une déviation standard de 20 mg, il était nécessaire d'inclure 55 patients par groupe, soit un total de 165 patients. En cours d'étude, les investigateurs avaient remarqué que 6 patients avaient eu une laparotomie médiane pour des raisons chirurgicales non anticipables avant l'intervention et 3 patients ayant eu une intervention écourtée devant des lésions non résécables en per-opératoire. Ces patients randomisés ont été suivis et analysés. Malgré cela, compte tenu du nombre non négligeable de patients n'ayant pas bénéficié de l'intervention prévue initialement, un amendement au protocole initial a été demandé par l'équipe investigatrice et accepté par le CPP le 23 Mai 2017. Il prévoyait après nouveau calcul par l'équipe de biostatistique du CHU de Lille un nombre de sujets nécessaires à 186

patients soit 62 par groupe pour une puissance statistique et un risque α identiques. Une prolongation de la durée de l'étude fut aussi acceptée, le nombre de sujet à inclure n'étant pas atteint sur la durée initiale.

B. Tests utilisés

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les caractéristiques des patients à la randomisation ont été décrites pour chacun des trois bras afin d'apprécier la comparabilité des groupes.

1. Pour le critère de jugement principal.

La concentration de morphine cumulée à 24 heures post-opératoires (mesurée en mg) a été comparée entre le bras contrôle et chaque groupe expérimental par une analyse de variance à 1 facteur, les comparaisons étaient effectuées au seuil de significativité de 2.5%. Un diagnostic de validité du modèle de variance était réalisé (normalité des résidus, valeurs influentes). La variable a été transformée en logarithme afin de vérifier la normalité des résidus.

2. Pour les critères de jugement secondaires.

Les comparaisons entre le bras contrôle et chaque groupe expérimental avec les critères de jugement secondaires continus ont été réalisées avec une analyse de variance à 1 facteur. Un diagnostic de validité du modèle de variance était réalisé

(normalité des résidus, valeurs influentes). En cas d'écart à la normalité des résidus (sans transformation évidente), les comparaisons entre chaque bras expérimental et le bras contrôle étaient effectuées par le test de Dunn (test post-hoc du test Kruskal Willis).

Les comparaisons entre le bras contrôle et chaque groupe expérimental avec les complications et les douleurs chroniques à 6 mois ont été effectuées à l'aide d'un test du chi-deux ou de Fisher exact en cas d'effectif théorique faible (< 5). La taille de l'effet des traitements expérimentaux était estimée par le calcul du risque relatif et son intervalle de confiance à 95%.

L'intensité de douleurs mesurées par EN au repos et à l'effort aux différents temps (de 0 à 10) était analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte (avec covariance pattern) incluant comme effet fixe, le traitement alloué, le temps et l'interaction entre le temps et le traitement alloué. Ce modèle est une extension de l'analyse de la variance à mesures répétées qui permet de prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées d'un patient et l'existence de données manquantes. Le choix de la structure de covariance repose sur le critère d'AIC et un diagnostic de validité du modèle de régression a été réalisé (normalité des résidus, valeurs influentes).

Les comparaisons post-hoc à chaque temps étaient effectuées par des contrastes linéaires et les tailles d'effets (différence de moyennes) étaient calculées. Les comparaisons étaient effectuées au seuil de significativité de 2.5%.

Il n'était pas prévu de comparaison du groupe 2 par rapport au groupe 3.

VII. Aspects éthiques, administratifs et financiers.

Cet essai a été validé par la fédération de recherche clinique du CHU de Lille après un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) Paris Nord-Ouest (n°201400331728). Les EIG ont été relevés et déclarés à l'ANSM et au CPP tout au long du suivi. En l'état initial des connaissances sur le rapport bénéfice / risque de l'étude, il n'était pas prévu de constitution d'un comité de surveillance.

Le traitement des données a été effectué conformément aux exigences de la méthodologie de référence MR 06001 de la CNIL. Afin de conserver l'anonymat des données, les noms des sujets conservés dans l'étude n'étaient révélés dès l'inclusion par l'investigateur que par les 2 premières lettres du nom et les 2 premières lettres du prénom. Toutes les données recueillies étaient consignées dans le cahier d'observation par le MAR qui avait inclus le patient dans l'étude. De l'inclusion à la fin des 6 mois il en assurait le suivi. Il faxait le groupe d'inclusion au bureau de recherche clinique de Lille après randomisation la veille de l'intervention et devait déclarer à l'ANSM et au CPP tout EIG dans les 14 jours qui suivaient son constat.

Un attaché de recherche clinique était chargé de s'assurer de la présence des consentements, de la surveillance et de la déclaration des EIG, de la bonne tenue des cahiers d'observation avec la présence du critère de jugement principal. La durée de la période d'inclusion prévue était de 5 ans avec un suivi de 6 mois par patient. La durée totale de la recherche a été de 5 ans (Mai 2015 à Mai 2020). Une fois l'analyse finale effectuée, tous les cahiers et les données sources furent scellés et archivés dans des locaux sécurisés.

Concernant le financement de l'étude, le coût des médicaments prescrits était imputé à la Clinique d'anesthésie du CHU de Lille. Les frais relatifs d'ordre matériel représentaient 3000 € pour l'étude (cahiers d'observation, copies des questionnaires,

enveloppes pré timbrées pour le retour des questionnaires).

Le promoteur a souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant à l'étude, conformément à l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique.

RESULTATS

I. Description de la population

Du 25 Mai 2015 au 26 Septembre 2019, 186 patients ont été inclus, 62 dans chaque groupe. Tous ont été analysés en intention de traiter (ITT).

Pour non-respect du protocole anesthésique, 7 patients ont été exclus de l'analyse per protocole (PP) du critère de jugement principal (figure 2).

Concernant ces 7 patients exclus de l'analyse per protocole : Un patient du groupe 1 a reçu une RA. Dans le groupe 2, il y a eu un retrait accidentel du cathéter et un oubli de pose. Trois patients du groupe 3 n'ont pas eu de RA (deux par échecs et un par refus du patient).

Les caractéristiques des patients comprennent :

- l'âge en années,
- le sexe,
- l'IMC,
- le score ASA,
- les antécédents de chirurgie par laparotomie sous-costale,
- le score au PainMatcher® préopératoire,
- l'EN,
- les scores aux QDSA/QEDN/DN4 interview préopératoires,
- l'indication opératoire divisée en 4 groupes (1 = Métastases, 2 = Tumeurs primitives du foie, 3 = pathologies hépatiques bénignes type infectieuse/sténose

de la voie biliaire/hyperplasie nodulaire focale, 4 = Tumeurs malignes d'origine biliaire),

- la taille de la résection. Une résection hépatique majeure était définie comme la résection de plus de deux segments hépatiques (vérifiée dans le compte-rendu opératoire du bloc effectué et non sur l'indication prévue initialement),
- la durée opératoire en minutes (de l'incision à la fermeture sans compter le temps anesthésique),
- les pertes sanguines peropératoires en millilitres et le remplissage vasculaire en litres,
- la nécessité de changement de technique chirurgicale par laparotomie médiane ajoutée à celle sous-costale,
- la consommation en SUFENTANIL per-opératoire totale en μg .

Les trois groupes étaient comparables sur la totalité des données pré-opératoires recueillies (tableau I).

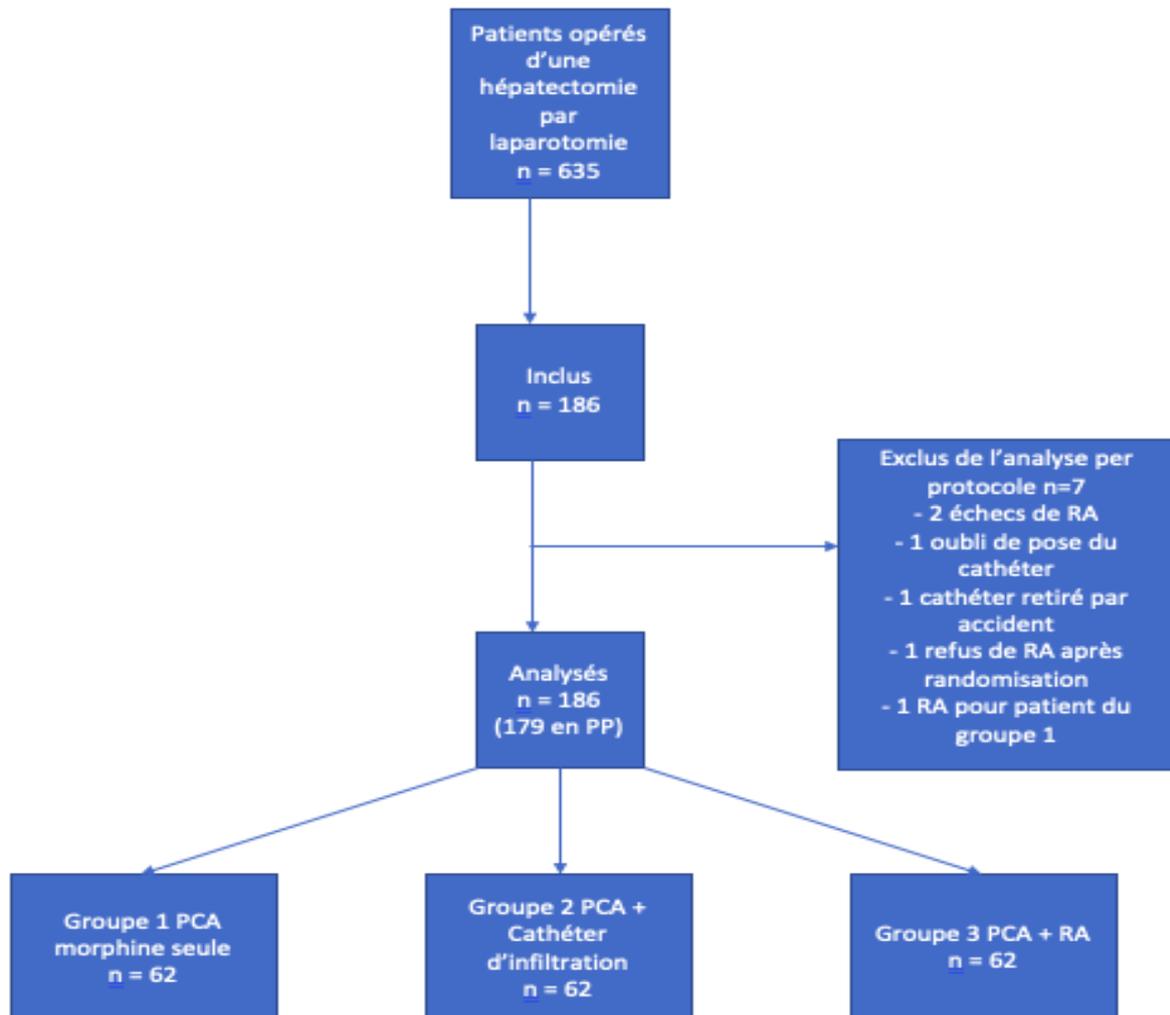
Tableau 1 : Analyse descriptive de la population globale dans chacun des groupes.

	Groupe 1 (62)	Groupe 2 (62)	Groupe 3 (62)
Sexe masculin	46 (74,2)	45 (72,6)	47 (75,8)
Antécédent de LSC	5 (8,1)	5 (8,1)	7 (11,3)
ASA 1	5 (8,1)	6 (9,7)	5 (8,1)
ASA 2	40 (64,5)	38 (61,3)	38 (61,3)
ASA 3	17 (27,4)	18 (29,0)	19 (30,6)
Indication opératoire			
1 (métastases)	33 (53,2)	26 (41,9)	34 (54,8)
2 (tumeurs primitives)	8 (12,9)	19 (30,6)	13 (21,0)
3 (pathologies bénignes)	2 (3,2)	2 (3,2)	4 (6,5)
4 (tumeurs malignes biliaires)	19 (30,6)	15 (24,2)	11 (17,7)
Résection hépatique majeure	33 (53,2)	39 (62,9)	42 (67,7)
Âge, en années	63,3 ± 11,5	64,8 ± 10,4	64,7 ± 9,8
IMC, en kg/m ²	26,5 ± 4,6	26,6 ± 5,1	26,7 ± 4,9
Score QEDN	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)
Score QDSA	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)
Score DN4 interview	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)
EN ¹	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)
Pain-Matcher, en s ²	22 (13 ; 68)	24 (16 ; 47)	21 (11 ; 36)
Pertes sanguines, en mL	500 (200 ; 700)	500 (300 ; 750)	500 (300 ; 800)
Remplissage vasculaire, en L	2,9 (2,3 ; 3,5)	2,8 (2 ; 4)	2,8 (2,2 ; 3,6)
Durée opératoire, en min	319 (238 ; 399)	315 (231 ; 428)	314 (234 ; 407)
Respect du groupe d'inclusion	61 (98,4)	59 (95,2)	59 (95,2)
Laparotomie médiane	4 (6,5)	0 (0)	2 (3,2)
Sufentanil per-opératoire, en µg	55 (45 ; 75)	55 (45 ; 65)	52 (40 ; 70)

Résultats en Moyenne ± Ecart type, Médiane (IQR) et nombre de sujet N (%)

¹: 1 donnée manquante dans le groupe 3.

²: 20 données manquantes (4 dans le groupe 1, 7 dans le groupe 2 et 9 dans le groupe 3).

Figure 2 : Diagramme de flux.

II. Résultats dans l'ensemble de la population

1. Pour le critère de jugement principal.

Tableau 2 : Consommation cumulée de morphine à 24h.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	1 versus 2	1 versus 3
En ITT (mg) ¹	14 (6 ; 25)	13,5 (7 ; 23)	7 (3 ; 14,5)	$p = 1$	$p = 0,004$
En PP (mg) ²	14 (6 ; 25)	14 (7 ; 23)	7 (3 ; 13)	$p = 1$	$p = 0,002$

Résultats en mg, médiane (IQR). ITT = Intention To Treat. PP = Per Protocole

1 : 184 patients analysés. 2 données manquantes.

2 : 177 patients analysés. 7 exclus pour non-respect du groupe d'inclusion, 2 pour données manquantes sur le critère de jugement principal.

2. Pour les critères de jugement secondaires.

a. Consommation cumulée de morphine au cours des 48 et 72 premières heures post-opératoires.

Tableau 3 : Consommation cumulée de morphine à 48 et 72 h.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	1 versus 2	1 versus 3
48h (mg)	20 (11 ; 35)	20 (11 ; 32)	17,5 (7 ; 30)	$p = 1$	$p = 0,48$
72h (mg)	25 (15 ; 53)	25 (17 ; 46)	27 (12,5 ; 49,5)	$p = 1$	$p = 1$

Résultats en médiane (IQR), en mg

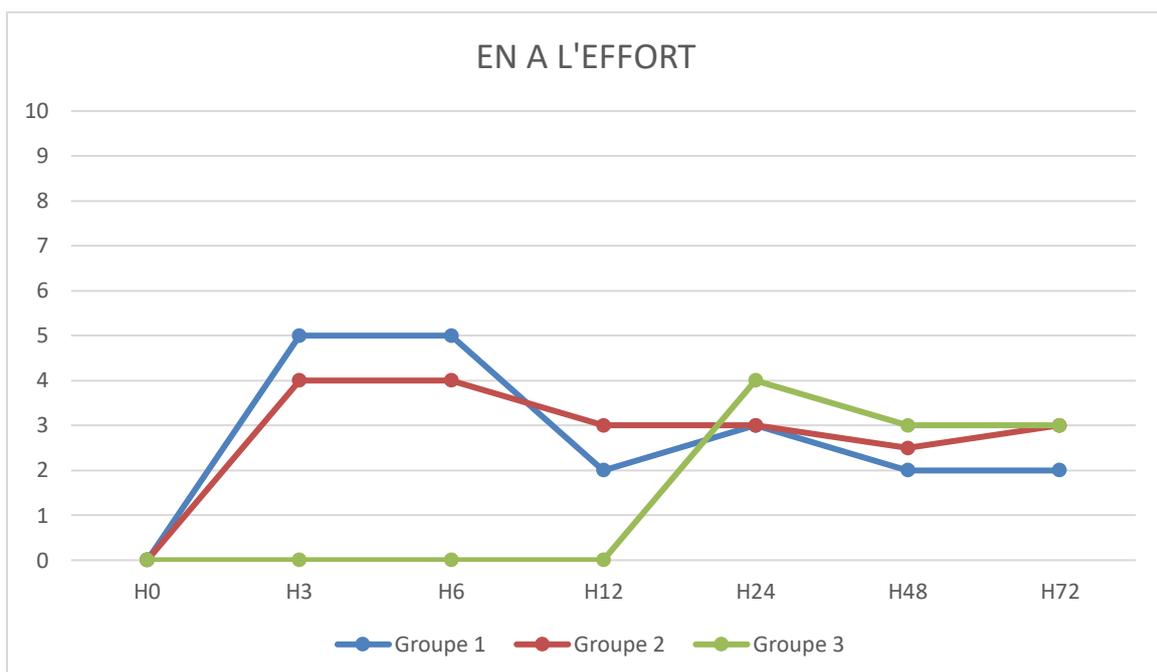
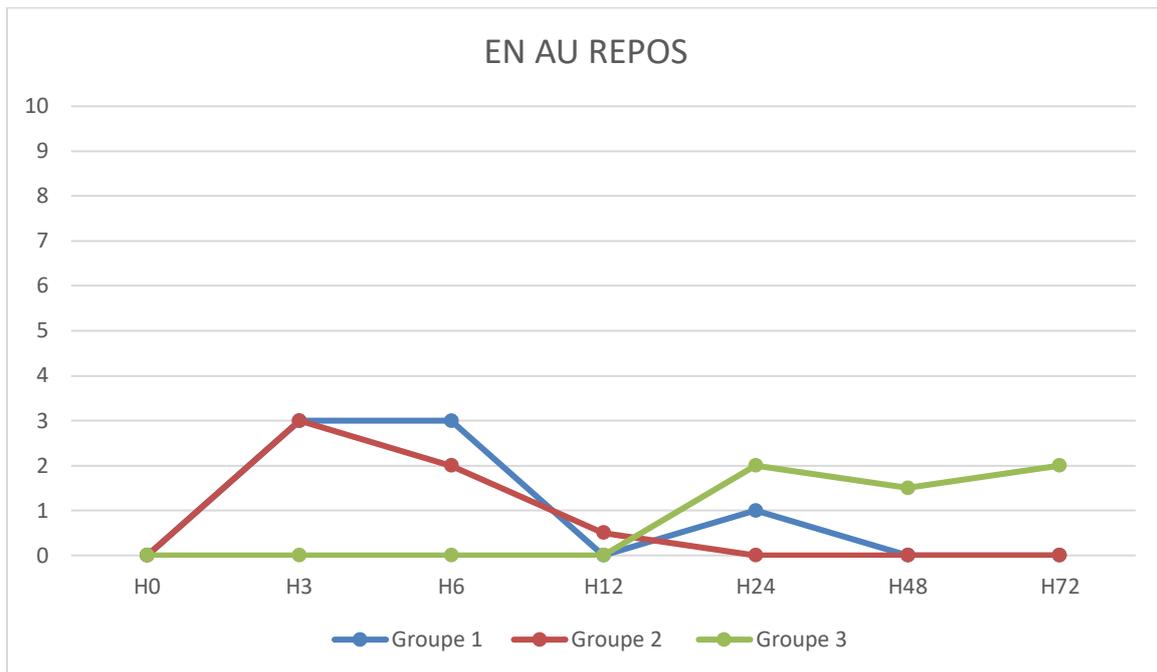
b. Intensité des DPO mesurées par échelle numérique à 3, 6, 12, 24, 48 et 72 heures post-opératoires.

Tableau 4 : EN postopératoires au repos et à l'effort

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	1 versus 2	1 versus 3
H3 repos	3 (0 ; 6)	3 (0 ; 5)	0 (0 ; 3)	$p = 0,36$	$p < 0,001 (-2,5)$
mobilisation	5 (0 ; 7)	4 (0 ; 6,5)	0 (0 ; 2)	$p = 0,88$	$p = 0,002 (-2,6)$
H6 repos	3 (0 ; 6)	2 (0 ; 5)	0 (0 ; 2)	$p = 0,08$	$p < 0,001 (-2,4)$
mobilisation	5 (4 ; 7)	4 (0 ; 5)	0 (0 ; 3,5)	$p = 0,043 (-1,5)$	$p < 0,001 (-2,9)$
H12 repos	0 (0 ; 3)	0,5 (0 ; 3)	0 (0 ; 0)	$p = 1$	$p = 0,009 (-1)$
mobilisation	2 (0 ; 5)	3 (0 ; 5)	0 (0 ; 2)	$p = 1$	$p = 0,013 (-1,9)$
H24 repos	1 (0 ; 3)	0 (0 ; 3)	2 (0 ; 3)	$p = 1$	$p = 0,48$
mobilisation	3 (0 ; 5)	3 (1,5 ; 5)	4 (2 ; 5)	$p = 0,97$	$p = 0,23$
H48 repos	0 (0 ; 2)	0 (0 ; 2)	1,5 (0 ; 3)	$p = 1$	$p = 0,02 (+0,8)$
mobilisation	2 (0 ; 4)	2,5 (0 ; 5)	3 (0 ; 5)	$p = 0,54$	$p = 0,75$
H72 repos	0 (0 ; 3)	0 (0 ; 3)	2 (0 ; 3)	$p = 1$	$p = 0,033 (+0,9)$
mobilisation	2 (0 ; 4)	3 (1 ; 5)	3 (0 ; 5)	$p = 0,11$	$p = 0,29$

Résultats en médiane (IQR). En cas de différence significative, la différence des moyennes estimée entre les groupes comparés est indiquée après le p (X).

Figure 3 : Valeurs médianes des EN post-opératoires au repos et à l'effort selon le temps.



c. Nausées et vomissements post-opératoires.

Tableau 5 : Consommation cumulée d'ONDANSETRON à 24h et à 72h

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
A 24h (mg)	6 (4 ; 8)	8 (6 ; 8)	4 (4 ; 4)
A 72h (mg)	4 (4 ; 7)	4 (4 ; 8)	8 (4 ; 8)

Résultats en mg, médiane (IQR).

A 72 heures post-opératoires, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative de consommation cumulée en ondansétron entre les groupes 1 et 3 ($p = 0,4$) ni entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,56$).

Le nombre d'évènement étant trop faible à 24 heures, seule l'analyse descriptive est effectuée.

d. Mesures post-opératoires du Pain Matcher®.

Tableau 6 : Mesures du Pain Matcher® à 24h et 48h postopératoires.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	1 versus 2	1 versus 3
A 24h (s)	40 (19 – 99)	34,5 (20 – 92)	28,5 (17 - 68)	$p = 0,64$	$p = 0,054$
A 48h (s)	50 (23 – 99)	37 (20 – 91)	31 (14 – 55)	$p = 0,28$	$p = \mathbf{0,010}$

Résultats en médiane (IQR)

e. Réhabilitation post-opératoire.

Tableau 7 : Délai avant reprise d'un transit et d'une alimentation normale. Délai avant sortie des SIPO

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Premier gaz (jours)	2 (2 ; 3)	2 (1 ; 3)	2 (2 ; 3)
Première selle (jours)	3,5 (3 ; 5)	4 (3 ; 5)	4 (3 ; 5)
Ablation SNG (jours)	1 (1 ; 2)	1 (1 ; 3)	1 (1 ; 2,2)
Régime RO (jours)	4 (3 ; 5)	4 (3 ; 6)	4 (3 ; 5)
Durée de séjour aux SIPO (jours)	4 (2 ; 5,5)	3 (2 - 4,9)	4 (3 ; 4,8)

Résultats en nombre de jours postopératoires, présentés par médiane (IQR)

Pour les paramètres évaluant la reprise du transit intestinal, les délais étaient similaires dans les trois groupes.

Les délais avant ablation de SNG étaient calculés chez les patients pour qui elle n'était pas retirée à J0.

f. Durée totale d'hospitalisation.

Tableau 8 : Délai avant sortie de l'hôpital.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
N analysés	59	57	59
Médiane (IQR)	8 (6 ; 12)	9 (7 ; 13)	8 (6 ; 11)

Résultats en nombre de jours postopératoires.

Les 11 patients décédés pendant l'hospitalisation ont été retirés de l'analyse. On ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes.

g. Complications liées au cathéter de paroi.

Deux retraits pour infection possiblement due au cathéter ont été relevés. Les abcès ont été drainés au lit du patient par ablation d'agrafe et guéris sans reprise chirurgicale (complication classée Clavien-Dindo grade I). Un patient a présenté une fuite du cathéter hors de la cicatrice de laparotomie, il fut retiré précocement à J2 pour cette raison. Aucun évènement de toxicité cardiaque ou neurologique n'a été relevé.

h. Complications liées à la morphine à 72 heures.

Tableau 9 : complications médicales liées à la morphine.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
NVPO à 72h	11 (17.7)	6 (9.7)	11 (18.0)
Prurit	0	0	0
Détresse respiratoire (VNI ou IOT)	2 (3.2)	0	2 (3.3)

Résultats en nombre de sujets N (%)

A 72 heures post-opératoires, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative de l'incidence des NVPO entre les groupes 1 et 3 ($p = 1$) ni entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,38$).

Nous recensons 4 complications respiratoires dans les groupes 1 et 3 sans que la différence soit statistiquement significative entre les trois groupes.

Une complication grave liée à la rachianesthésie a été notifiée au comité de surveillance de la recherche du CHU : une erreur de dilution de la morphine destinée

à une RA a entraîné un surdosage en morphine intrathécale. Ce patient est resté intubé et sous ventilation mécanique jusqu'à reprise d'une ventilation spontanée suffisante 24 heures après la fin de la chirurgie. Il est comptabilisé dans les 2 patients du groupe 3 ayant eu une détresse respiratoire et n'a pas eu de PCA les 24 premières heures.

i. Incidence des complications chirurgicales.

Tableau 10 : complications chirurgicales postopératoires.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Toutes confondues	18 (29)	22 (35)	23 (37)
Infection du site opératoire	4 (6,5)	5 (9,7)	4 (6,6)
Abcès hépatique	1 (1,6)	2 (3,2)	3 (4,9)
Éviscération	1 (1,6)	0	0
Fistule biliaire	11 (17,6)	9 (14,5)	7 (11,5)
Insuffisance hépato-cellulaire	4 (6,5)	4 (6,5)	4 (6,6)
Pneumopathie	1 (1,6)	3 (4,8)	2 (3,3)
Pleurésie	6 (9,7)	4 (6,5)	3 (4,9)
Reprise chirurgicale	3 (4,8)	6 (9,7)	5 (8,1)

Résultats en nombre de sujets N (%)

Aucune différence statistiquement significative pour le critère composite regroupant toutes les complications n'était retrouvée entre les groupes 1 et 3 ($p = 0,68$) ou entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,88$).

Aucune différence statistiquement significative pour le critère « fistule biliaire » n'était retrouvée entre les groupes 1 et 3 ($p = 0,65$) ou entre les groupes 1 et 2 ($p = 1$).

Le nombre d'évènement étant trop faible pour les autres complications, seule l'analyse descriptive a été effectuée.

j. Incidence de reprise chirurgicale.

Quatorze patients (7,5%) ont été repris au bloc opératoire sous anesthésie générale (complication classée Clavien Dindo grade IIIb).

Les indications étaient :

- 4 hématomes de paroi (J3 J4 J5 J7)
- 5 péritonites (J2 J5 J9 J10 J22)
- 1 hémorragie (à J1)
- 2 biliomes (à J5 et à J6)
- 1 éviscération (à J10)
- 1 abcès (à J19)

On note également 3 drainages radiologiques percutanés de collection (biliome ou abcès) sous anesthésie locale (Clavien Dindo grade IIIa).

k. Complications médicales

Tableau 11 : complications médicales postopératoires

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Respiratoires	6 (9,7)	11 (17,7)	7 (11,5)
Cardio-vasculaires	3 (4,8)	7 (11,3)	5 (8,2)
Infectieuses	8 (12,9)	12 (19,4)	11 (18)
Toutes confondues	19 (30)	16 (26)	13 (21)

Résultats en nombre de sujets N (%).

Aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée entre les groupes 1 et 3 ($p = 1$) ou entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,44$) pour le critère composite regroupant toutes les complications médicales confondues.

I. Scores de douleur post-opératoire à 3 et 6 mois.

Tableau 12 : suivi et recherche de douleur chronique à 3 et 6 mois

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
N à 3 mois ¹	21	26	23
Consultation proposée 3 mois	1 (4,7)	4 (15,4)	2 (8,7)
N à 6 mois ²	27	37	26
Consultation proposée 6 mois	5 (18,5)	9 (24,3)	1 (3,8)

Résultats en nombre de sujets ayant répondu aux questionnaires N (%) et en nombre de sujets ayant été adressé en consultation de la douleur (DN2 > 2/7)

¹ : 116 données manquantes (62%)

² : 96 données manquantes (51%)

Au total, 7 patients à 3 mois (soit 10% des répondants) et 15 patients à 6 mois (soit 15% des répondants) sont douloureux chroniques avec un score DN2 > 2/7. Ces patients ont été orientés en consultation de la douleur.

À 6 mois, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre le groupe 1 et 2 ($p = 1$) ni entre le groupe 1 et 3 ($p = 0.38$).

À 3 mois, seule l'analyse descriptive a été effectuée, le nombre d'évènements étant trop faible.

Parmi les données manquantes, une majorité provient de perdus de vue, les autres proviennent de 11 décès pendant l'hospitalisation initiale et de 3 décès hors hospitalisation.

m. Consommation cumulée d'antalgiques à la 72ème heure.

Tableau 13 : Consommation cumulée d'antalgiques à 72h.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	1 versus 2	1 versus 3
Paracétamol (g)	12 (9 ; 12)	11 (8 ; 12)	11 (8 ; 12)	p = 0,21	p = 0,61
Néfopam (mg)	140 (40 ; 180)	30 (0 ; 120)	60 (0 ; 120)	p = 0,004	p = 0,005
Tramadol (mg)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 7)	0 (0 ; 162)	p = 0,98	p = 0,42

Résultats en médiane (IQR).

n. Incidence des EIG.

Tableau 14 : incidence des évènements indésirables graves

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
EIG	13 (21)	17 (27,4)	9 (14,5)
Grade V	5	6	3
Grade IVa	2	1	0
IVb	0	1	0
Grade IIIa	1	1	1
IIIb	2	6	4
Grade II	3	2	1

Résultats en nombre de sujets N (%)

Complications classées selon la classification des complications post-opératoires de Clavien-Dindo (annexe 5).

Un seul EIG recensé était en lien avec le protocole et les traitements étudiés (cf. complications liées à la morphine).

Parmi les patients inclus, 39 patients au total soit 21% ont présenté un EIG.

DISCUSSION

La consommation cumulée de morphine à 24 heures est diminuée de plus de 30% de façon statistiquement significative dans le groupe RA par rapport au groupe PCA seule en analyse en intention de traiter et en analyse per protocole. Cette différence n'est pas retrouvée dans le groupe ICC. Nous retrouvons également une diminution statistiquement significative de la DPO aiguë par l'EN au repos et à la mobilisation dans le groupe RA dans les 12 premières heures post-opératoires. La consommation de néfopam post-opératoire est augmentée à 72 heures dans le groupe 1 par rapport aux deux autres. Cela pourrait révéler un défaut d'analgésie, ce traitement étant prescrit si besoin en cas d'EN > 3/10 malgré les autres antalgiques. Ces résultats sont cohérents avec la diminution de la consommation en morphine dans le groupe RA.

Néanmoins, au-delà de 24 heures nous ne retrouvons plus de différence statistiquement significative dans la consommation cumulée de morphine entre les groupes. On observe même à 48 et 72 heures des EN au repos supérieurs en moyenne de 0,8 points dans le groupe RA dont la pertinence clinique peut être discutée mais traduisant un possible rebond de la demande analgésique. Nous retrouvons aussi dans ce sens une sensibilité augmentée au PainMatcher® de façon significative dans le groupe 3 par rapport au groupe 1 à 48 heures. Ces résultats semblent indiquer que les patients du groupe 3 ont un seuil de résistance à la douleur diminué, une EN plus haute et *in fine* un rattrapage de leur consommation cumulée de morphine par PCA à 48 et 72 heures.

Plusieurs essais randomisés contrôlés apportent des éléments en faveur de la RA :

- L'étude de Dichtwald et al. (2017) compare PCA de morphine et RA à la dose de 4 µg/kg de morphine dans les hépatectomies. Elle retrouve une diminution des EVA au repos et à la mobilisation dans les 3 jours post-opératoires ainsi qu'une réduction de la consommation de morphine post-opératoire (26).
- L'étude de Roy et al. (2006) compare PCA de morphine avec placebo intrathécal et RA à la dose de 500 µg de morphine avec 15 µg de fentanyl dans les hépatectomies. Elle retrouve une consommation de morphine 3 fois supérieure à 48h dans le groupe contrôle et une diminution des EVA à 6, 12 et 18 heures dans le groupe RA (27).
- L'étude de Ko et al. (2008) compare PCA de fentanyl et RA à la dose de 400 µg de morphine dans les dons de foie. Elle retrouve une diminution des EVA au repos et à la mobilisation dans les 24 heures post-opératoires ainsi qu'une réduction de la consommation de fentanyl post-opératoire dans le groupe RA (28).

L'étude de Niewinski et al. (2020) compare PCA de morphine et RA à la dose de 400µg de morphine dans les hépatectomies (19). Elle ne retrouve pas de différence d'au moins 3 points de l'EN au repos à 12 heures ni à l'effort à J1, J2 et J3. Elle ne retrouve pas non plus de différence dans la dose totale de morphine à J3. Ces résultats ne sont pas en contradiction avec les nôtres. Notre étude étant réalisée pour retrouver des différences d'EVA moins importantes, au repos et à l'effort dans le post-opératoire précoce et ayant pour critère principal la consommation de morphine à 24 heures. Leurs patients dans le groupe RA étaient plus jeunes et avaient moins de résections majeures, facteurs reconnus de DPO plus importantes dans les hépatectomies (5,6). Notre étude éclaire donc dans les 12 à 24 heures post-opératoires, durée d'action de la morphine intrathécale, les différences observables entre le groupe RA et le groupe

contrôle. Cela était aussi le cas pour les études de Roy et al. et de Ko et al. , l'étude de Ditchwald et al. retrouvait cette différence mais jusqu'à J3 (26–28).

Nous ne retrouvons pas de différence entre les 3 groupes pour l'incidence des NVPO ni pour la consommation cumulée d'ondansétron à 72 heures. Ce résultat est attendu, la consommation de morphine étant identique entre les groupes à 72 heures. Le protocole de l'étude n'était pas fait pour retrouver une différence de mesure avant 24 heures ce qui peut masquer son existence au vu des résultats sur les EN à 3, 6 et 12 heures et sur la morphine à 24 heures.

Concernant les critères de réhabilitation précoce, aucune différence n'était retrouvée entre les 3 groupes pour la reprise du transit intestinal et le délai de sortie des SIPO ainsi que du délai de sortie d'hospitalisation. Ces données sont cohérentes avec les données de la littérature sur les délais habituels en chirurgie hépatique (29–31).

En dehors d'une diminution de l'EN à l'effort de 1,5 point à 6 heures, l'ICC de ropivacaïne n'a pas montré de bénéfice significatif par rapport à la PCA de morphine seule dans notre étude. Par ailleurs, elle entraîne une charge en soin non négligeable. Deux abcès cicatriciels ont été relevés dans ce groupe mais sans être avec certitude imputables aux cathéters, cette complication étant fréquente en chirurgie même sans ce dispositif. L'ablation précoce du cathéter de paroi avec drainage de l'abcès au lit du patient avait suffi à les traiter. Aucune toxicité des anesthésiques locaux ni de réaction allergique n'a été notifiée. L'absence de différence retrouvée entre PCA et ICC n'était pas attendue, en effet de nombreux essais randomisés ont prouvé l'efficacité de l'ICC dans les laparotomies en chirurgie colorectale (20–22). Mais des publications plus récentes l'ont remise en question dans les laparotomies sous costales (32).

Concernant les complications liées à la RA, une erreur de dilution grave de la morphine est à déplorée. Le patient a été maintenu sédaté et intubé pendant 24 heures

après la RA et l'évènement notifié au CPP. On observe au total quatre détresses respiratoires (IOT ou VNI) dans le groupe 1 et 3 et des NVPO prédominant dans les groupes 1 et 3 sans différence statistiquement significative entre les trois groupes.

Le tableau 1 montre que les groupes étaient comparables pour les pertes sanguines, le remplissage vasculaire, la durée opératoire et le respect de la voie d'abord chirurgicale. Ces données montrent indirectement l'absence de différence entre les trois groupes pour les complications per-opératoires. Par ailleurs, nous ne retrouvons pas de différence dans la survenue des complications chirurgicales et médicales post-opératoire. Le résultat sur le critère de jugement principal ne paraît donc pas biaisé par les complications per et post-opératoires.

Notre étude a été réalisée en ouvert, ce choix a été conduit par la réflexion éthique de ne pas pratiquer d'injection de placebo intrathécale ou par l'ICC. Il est possible que cela ait induit un biais de suivi et d'évaluation.

Les recommandations de prise en charge de la douleur et de prévention de l'hyperalgésie post-opératoire ont été modifiées depuis le début de notre l'étude. Ainsi notre protocole ne comportait pas de lidocaïne ni de kétamine en per et post-opératoire (8). Désormais, la lidocaïne est recommandée afin de favoriser la réhabilitation précoce dans les chirurgies abdominales majeures. La kétamine est proposée pour réduire la consommation de morphine post-opératoire et les NVPO dans les chirurgies à risque de DPO aiguës ou responsables de DPO chroniques (8). De même, il est reconnu que les halogénés ont probablement un effet bénéfique dans le pré-conditionnement ischémique et sont désormais recommandés aux dépens du propofol pour la phase d'entretien (33). L'analgésie multimodale favorise la réhabilitation précoce. Elle a été testée chez les donneurs de foie par l'association entre péridurale, kétamine, kétoprofène et clonidine avec une anesthésie sans opioïdes dans l'étude de Dewe et al. et ne montrait pas une efficacité satisfaisante (34). Bien qu'efficace et

relativement sûre, la rachianesthésie reste un geste à risque d'hématome péri-médullaire et de détresse respiratoire post-opératoire, en cela, il serait intéressant de la comparer aux nouveaux protocoles d'analgésie multimodale pour peut-être permettre d'y sursoir (35).

Nous aurions pu attendre une diminution de la dose de sufentanil per-opératoire utilisée dans le groupe RA mais cela n'a pas été le cas. Cette absence de différence demeure inexplicée, l'injection a peut-être été systématique en l'absence de protocole commun aux trois groupes pour la réinjection de sufentanil ni de mesure de la nociception per-opératoire notamment par l'ANI (Analgesia Nociception Index).

Notre étude présente un biais de sélection probablement par effet centre, l'échantillon représentatif inclus étant celui de la population des hépatectomies de Lille mais il est différent de la population à l'échelle nationale comme le montre l'étude de Farges qui reprend toutes les hépatectomies en France de 2007 à 2010 :

- L'âge moyen est de 64 ans à Lille pour 74% d'hommes contre 61 ans pour 54% d'hommes au niveau national.
- La mortalité intra-hospitalière était de 6% à Lille contre 3,4% au niveau national.
- Le nombre de résection majeure était de 61% à Lille contre 31% au niveau national. (36)
- Les indications étaient au niveau national de 51% de métastases, 23% de tumeurs primitives du foie, 11% de tumeurs bénignes et de 14% d'autres indications.

Le suivi des DPO chroniques à 3 et 6 mois présente plus de 50% de données manquantes. Une consultation de la douleur fut proposée à 7 patients à 3 mois et à 15 patients à 6 mois. Parmi ceux du 6^{ème} mois, 9 patients du groupe 2 et 5 du groupe 1 ont des DPO chroniques. Il n'y en a qu'un dans le groupe 3. Les patients ayant eu une RA présentent donc moins fréquemment de DPO chroniques à 3 et 6 mois, bien que

cette tendance ne soit pas statistiquement significative. Les critères d'exclusion de notre étude comprennent les patients les plus à risques de DPO chroniques selon les critères de la SFAR réactualisés en 2016 : l'existence d'une douleur pré-opératoire, les traitements par opiacés au long cours, les facteurs psychiatriques d'anxiété et de dépression (hors benzodiazépines en monothérapie) (8). Plus spécifiquement dans les hépatectomies, les facteurs de risque de DPO chroniques identifiés sont l'âge jeune, l'intensité de la DPO aiguë, les résections mineures et le sexe féminin. Or notre population est majoritairement constituée d'hommes âgés de 64 ans pour 61% de résections hépatiques majeures avec des DPO aiguës n'ayant en moyenne jamais d'EN > 4/10 au repos et d'EN > 5/10 à l'effort. Enfin, notre définition de la douleur chronique se limite au questionnaire DN2 > 2/7 sans prendre en compte les résultats au QDSA et au QEDN. Certains patients ont des scores élevés au QDSA et au QEDN sans que celui du DN2 soit supérieur à la limite fixée, ces patients, ayant probablement des douleurs chroniques, ne sont donc pas pris en compte. Nos résultats sous-estiment donc probablement par biais de suivi et par biais de sélection le nombre de patients souffrant de DPO chroniques. Néanmoins, malgré cette sous-estimation, le nombre de consultations de la douleur conseillées laisse penser que l'impact de la DPO aiguë dans la survenue des DPO chroniques est important et confirme que les hépatectomies par LSC sont pourvoyeuses de DPO chroniques. Cela renforce la légitimité de notre étude et l'importance du résultat sur le critère de jugement principal.

En dehors de l'APD, controversée pour ses risques d'hématome péri-médullaire, d'autres techniques d'anesthésie loco-régionale sont étudiées notamment les blocs para-vertébraux pour lesquels l'injection unique permet de s'affranchir des contre-indications de l'APD.

Ils auraient l'avantage d'une analgésie unilatérale ciblée des dermatomes de la LSC. De même, le bloc des muscles érecteurs du rachis concerne la même zone d'analgésie

avec la possibilité de laisser un cathéter sans risque d'hématome péri-médullaire. Si ces techniques sont prometteuses, leur efficacité et leur sécurité restent à prouver dans des essais cliniques randomisés (37–42).

CONCLUSION

L'étude CATHEPAT confirme les données d'essais randomisés évaluant l'efficacité de la RA dans l'analgésie des hépatectomies, avec une réduction significative (> 30%) de la consommation de morphine à 24 heures ainsi qu'une diminution de l'EN au repos et à l'effort dans les 12 premières heures post-opératoire.

Ce bénéfice n'est pas maintenu au-delà de 24h sur la DPO aiguë.

La prise en charge anesthésique pourrait donc intégrer cette technique dans l'analgésie multimodale et dans le cadre de la réhabilitation précoce post-opératoire. Toutefois, les protocoles recommandés aujourd'hui sont différents de ceux que nous avons utilisés en sorte que la RA devrait être appréhendée dans ce nouveau contexte.

L'ICC n'a pas montré dans notre étude d'efficacité supérieure à la PCA de morphine seule. Elle reste une technique à faible risque de complications et ayant déjà fait ses preuves dans d'autres chirurgies abdominales par laparotomie mais sa charge en soins n'est pas négligeable. D'autres techniques comme les blocs para-vertébraux et les blocs des muscles érecteurs du rachis semblent prometteurs pour remplacer l'ICC mais restent à évaluer dans les hépatectomies.

Références bibliographiques

1. Ethgen S, Lebuffe G, Boleslawski E, Fleyfel M, Pruvot FR. Anesthésie pour chirurgie hépatique. *SFAR*. 2013;13(6):1–24.
2. Diaz GC, Renz JF, Mudge C, Roberts JP, Ascher NL, Emond JC, et al. Donor health assessment after living-donor liver transplantation. *Ann Surg*. 2002;236(1):120–6.
3. Bonnet A, Lavand’homme P, France MN, Reding R, De Kock M. Identification du risque de douleur chronique après hépatectomie pour don de foie par les trajectoires de douleur. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(12):945–9.
4. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–25.
5. Bruns H, Krätschmer K, Hinz U, Brechtel A, Keller M, Büchler MW, et al. Quality of life after curative liver resection: A single center analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(19):2388–95.
6. Holtzman S, Clarke HA, McCluskey SA, Turcotte K, Grant D, Katz J. Acute and chronic postsurgical pain after living liver donation: Incidence and predictors. *Liver Transplant*. 2014;20(11):1336–46.
7. Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l’évaluer et orienter le patient. *Oncologie*. 2009;11(3):168–85.
8. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesthésie & Réanimation*. 2016;2(6):421–30.
9. Grade M, Quintel M, Ghadimi BM. Standard perioperative management in gastrointestinal surgery. *Langenbeck’s Arch Surg*. 2011;396(5):591–606.
10. Page A, Rostad B, Staley CA, Levy JH, Park J, Goodman M, et al. Epidural

- Analgesia in Hepatic Resection. *J Am Coll Surg.* 2008;206(6):1184–92.
11. Sakowska M, Docherty E, Linscott D, Connor S. A change in practice from epidural to intrathecal morphine analgesia for hepato-pancreato-biliary surgery. *World J Surg.* 2009;33(9):1802–8.
 12. Li J, Pourrahmat MM, Vasilyeva E, Kim PTW, Osborn J, Wiseman SM. Efficacy and Safety of Patient-controlled Analgesia Compared with Epidural Analgesia after Open Hepatic Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;270(2):200–8.
 13. Esteve N, Ferrer A, Sansaloni C, Mariscal M, Torres M, Mora C. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection: Safety and effectiveness. *Rev Española Anestesiología y Reanimación (English Ed.)* 2017;64(2):86–94.
 14. Yuan FS, Ng SY, Ho KY, Lee SY, Chung AY, Poopalalingam R. Abnormal coagulation profile after hepatic resection: The effect of chronic hepatic disease and implications for epidural analgesia. *J Clin Anesth.* 2012;24(5):398–403.
 15. Elterman KG, Xiong Z. Coagulation profile changes and safety of epidural analgesia after hepatectomy: a retrospective study. *J Anesth.* 2015;29(3):367–72.
 16. Takita K, Uchida Y, Hase T, Kamiyama T, Morimoto Y. Co-existing liver disease increases the risk of postoperative thrombocytopenia in patients undergoing hepatic resection: Implications for the risk of epidural hematoma associated with the removal of an epidural catheter. *J Anesth.* 2014;28(4):554–8.
 17. Koning M V., Klimek M, Rijs K, Stolker RJ, Heesen MA. Intrathecal hydrophilic opioids for abdominal surgery: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. *Br J Anaesth.* 2020;125(3):358–72.
 18. Koea JB, Young Y, Gunn K. Fast track liver resection: The effect of a comprehensive care package and analgesia with single dose intrathecal

- morphine with gabapentin or continuous epidural analgesia. *HPB Surg.* 2009;2009:27198.
19. Niewiński G, Figiel W, Grął M, Dec M, Morawski M, Patkowski W, et al. A comparison of intrathecal and intravenous morphine for analgesia after hepatectomy : a randomized rontrolled trial. *World J Surg.* 2020;44(7):2340–9.
 20. Fustran N, Dalmau A, Ferreres E, Camprubí I, Sanzol R, Redondo S, et al. Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: A double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery. *Color Dis.* 2015;17(4):342–50.
 21. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit JX, et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology.* 2007;107(3):461–8.
 22. 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):914–32.
 23. Lauprecht AE, Wenger FA, El Fadil O, Walz MK, Groeben H. Levobupivacaine plasma concentrations following major liver resection. *J Anesth.* 2011;25(3):369–75.
 24. Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: Reality or myth? *Press Medicale.* 2016;45(9):753–7.
 25. Gavriilidis P, Roberts KJ, Sutcliffe RP. Local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Hpb.* 2019;21(8):945–52.
 26. Dichtwald S, Ben-Haim M, Papismedov L, Hazan S, Cattan A, Matot I.

- Intrathecal morphine versus intravenous opioid administration to impact postoperative analgesia in hepato-pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *J Anesth.* 2017;31(2):237–45.
27. Roy JD, Massicotte L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. A comparison of intrathecal morphine/fentanyl and patient-controlled analgesia with patient-controlled analgesia alone for analgesia after liver resection. *Anesth Analg.* 2006;103(4):990–4.
 28. Ko JS, Choi SJ, Gwak MS, Kim GS, Ahn HJ, Kim JA, et al. Intrathecal morphine combined with intravenous patient-controlled analgesia is an effective and safe method for immediate postoperative pain control in live liver donors. *Liver Transplant.* 2009;
 29. Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, Upchurch GR, Knol JA, Colletti LM. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg.* 2004;199(1):31–8.
 30. Lassen K, Nymo LS, Olsen F, Brudvik KW, Fretland ÅA, Søreide K. Contemporary practice and short-term outcomes after liver resections in a complete national cohort. *Langenbeck's Arch Surg.* 2019;404(1):11–9.
 31. Li M, Zhang W, Jiang L, Yang J, Yan L. Fast track for open hepatectomy: A systemic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;36(Pt A):81–9.
 32. Dalmau A, Fustran N, Camprubi I, Sanzol R, Redondo S, Ramos E, et al. Analgesia with continuous wound infusion of local anesthetic versus saline: Double-blind randomized, controlled trial in hepatectomy. *Am J Surg.* 2018;215(1):138–43.
 33. Nguyen TM, Fleyfel M, Boleslawski E, M'Ba L, Geniez M, Ethgen S, et al. Effect of pharmacological preconditioning with sevoflurane during hepatectomy with intermittent portal triad clamping. *Hpb.* 2019;21(9):1194–202.

34. Dewe G, Steyaert A, De Kock M, Lois F, Reding R, Forget P. Pain management in living related adult donor hepatectomy: Feasibility of an evidence-based protocol in 100 consecutive donors. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):1–7.
35. Masgoret P, Gomar C, Tena B, Taurá P, Ríos J, Coca M. Incidence of persistent postoperative pain after hepatectomies with 2 regimes of perioperative analgesia containing ketamine. *Med (United States)*. 2017;96(15).
36. Farges O, Goutte N, Bendersky N, Falissard B, ACHBT-French Hepatectomy Study Group. Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study. *Ann Surg*. 2012;256(5).
37. Maddineni U, Maarouf R, Johnson C, Fernandez L, Kazior MR. Safe and effective use of bilateral erector spinae block in patient suffering from post-operative coagulopathy following hepatectomy. *Am J Case Rep*. 2020;21:2–5.
38. Hacibeyoglu G, Topal A, Arican S, Kilicaslan A, Tekin A, Uzun ST. USG guided bilateral erector spinae plane block is an effective and safe postoperative analgesia method for living donor liver transplantation. *J Clin Anesth*. 2018;49:36–7.
39. Chen H, Liao Z, Fang Y, Niu B, Chen A, Cao F, et al. Continuous right thoracic paravertebral block following bolus initiation reduced postoperative pain after right-lobe hepatectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39(6):506–12.
40. Schreiber KL, Chelly JE, Scott Lang R, Abuelkasem E, Geller DA, Wallis Marsh J, et al. Epidural versus paravertebral nerve block for postoperative analgesia in patients undergoing open liver resection a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(4):460–8.
41. Mistry K, Hutchins J, Leiting J, Mangalick K, Pruett T, Chinnakotla S. Continuous Paravertebral Infusions as an Effective Adjunct for Postoperative Pain

- Management in Living Liver Donors: A Retrospective Observational Study. *Transplant Proc.* 2017;49(2):309–15.
42. Reineke R, Meroni R, Votta C, Cipriani F, Ratti F, Aldrighetti L, et al. Continuous paravertebral thoracic block in enhanced recovery programmes for open right hepatectomy: A comparative study from a single institution. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;12(2016):e55.

Annexes

Annexe 1 : Echelle numérique de la douleur

Pouvez-vous me donner une note de 0 à 10 pour estimer le niveau de votre douleur :

- La note 0 correspond à « pas de douleur »
- La note 10 correspond à « douleur maximale imaginable ».

Annexe 2 : Questionnaire DN4 interview (ou DN2)

La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ? Faites une croix	OUI	NON
Brulures		
Sensation de froid douloureux		
Décharges électriques		
La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ? Faites une croix		
Fourmillements		
Picotements		
Engourdissements		
Démangeaisons		

Annexe 3 : Questionnaire de la douleur de Saint-Antoine (QDSA)

Répondez à toutes les questions : faites une croix dans la case correspondante.

Votre douleur est comme :	0 Absente	1 Faible	2 Modérée	3 Forte	4 Extrêmement forte
Elancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En étai					
Tiraillement					
Brulures					
Fourmillements					
Lourdeur					
Epuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Enervante					
Exaspérante					
Déprimante					

Annexe 4 : Questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques (QEDN)

Vous souffrez de douleurs secondaires à une lésion du système nerveux. Ces douleurs peuvent être de plusieurs types. Il existe des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs présentes en l'absence de toute stimulation, qui peuvent être durables ou apparaître sous forme de crises douloureuses brèves. Il existe également des douleurs provoquées par diverses stimulations (frottement, pression, contact avec le froid). Vous pouvez ressentir un ou plusieurs types de douleurs. Le questionnaire que vous allez remplir a été conçu pour permettre à votre médecin de mieux connaître les différents types de douleurs dont vous souffrez, afin de mieux adapter votre traitement.

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à *l'intensité de vos douleurs spontanées en moyenne au cours des 24 dernières heures*.

Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

1. Votre douleur est-elle comme une brûlure ?

Aucune brûlure 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Brûlure
maximale imaginable

2. Votre douleur est-elle comme un étau ?

Aucun étau 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Etau maximal
imaginable

3. Votre douleur est-elle comme une compression ?

Aucune compression 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Compression maximale imaginable

4. Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes
(veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état) :

En permanence

Entre 8 et 12 heures

Entre 4 et 7 heures

Entre 1 et 3 heures

Moins d'1 heure

Nous voudrions savoir si vous avez des crises douloureuses brèves. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos crises douloureuses en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

5. Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?

Aucune décharge électrique 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Décharge électrique maximale

6. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Aucun coup de couteau 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Coup
de couteau maximal imaginable

7. Au cours des dernières 24 heures, combien de ces crises douloureuses avez-vous présenté ? (veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état).

Plus de 20	<input type="checkbox"/>	Entre 11 et 20	<input type="checkbox"/>
Entre 6 et 10	<input type="checkbox"/>	Entre 1 et 5	<input type="checkbox"/>
Pas de crise douloureuse	<input type="checkbox"/>		

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement, la pression, le contact d'objets froids sur la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs provoquées en moyenne au cours des 24 dernières heures.

Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

8. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur
maximale imaginable

9. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale imaginable

10. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale imaginable

Nous voudrions savoir si vous avez des sensations anormales dans la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos sensations anormales en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de sensation (veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

11. Avez-vous des picotements ?

Aucun picotement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 picotement maximal imaginable

12. Avez-vous des fourmillements ?

Aucun fourmillement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Fourmillement maximal imaginable

Annexe 5 : Classification des complications post-opératoires de Clavien-Dindo

- Grade I : tout écart par rapport à une évolution postopératoire normale sans aucun besoin de traitement chirurgical, endoscopique, radiologique ou médical. Débridement d'abcès de paroi au lit du malade et certains traitement autorisés : antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes et kinésithérapie.
- Grade II : nécessité de traitements pharmacologiques autres que ceux autorisés ci-dessus. Indication de transfusion ou de nutrition parentérale totale.
- Grade III : Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.
Grade IIIa : sous anesthésie locale.
Grade IIIb : sous anesthésie générale.
- Grade IV : complications menaçantes, y compris neurologiques centrales, indication d'USI (unité de soins intensif).
Grade IVa : défaillance d'un organe (y compris dialyse).
Grade IVb : défaillance multi-viscérale.
- Grade V : Décès.

AUTEUR : Nom : PLANE

Prénom : Barthélémy

Date de Soutenance : 16 Octobre 2020

Titre de la Thèse : CATHEPAT, évaluation de l'analgésie post-opératoire par rachianalgésie ou par infiltration continue d'anesthésiques locaux versus PCA de morphine seule après hépatectomie par laparotomie sous-costale.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie et Réanimation

Mots-clés : analgésie multimodale, morphine intrathécale, hépatectomie, réhabilitation précoce post-opératoire, infiltration cicatricielle continue, rachianalgésie.

Résumé :

Contexte : L'analgésie multimodale dans les hépatectomies par laparotomie sous-costale est un facteur de réhabilitation précoce post-opératoire. Elle permet une épargne morphinique qui diminuerait les douleurs post-opératoires chroniques. La sécurité de l'analgésie péridurale est remise en cause par la coagulopathie transitoire post-opératoire, d'autres techniques sont donc à évaluer.

Matériel et méthodes : L'étude CATHEPAT compare l'injection intrathécale de morphine (groupe RA) et l'infiltration cicatricielle continue par cathéter de paroi (groupe ICC) par rapport à la PCA de morphine seule (groupe contrôle). Cent quatre-vingt-six patients ont été randomisés de Mai 2015 à Novembre 2019 au CHU de Lille dans un protocole anesthésique standardisé. Le groupe RA recevait 300µg de morphine intrathécale avant l'incision. Le groupe ICC recevait par cathéter de paroi posé par le chirurgien un bolus de 20mg de ropivacaïne puis 8mL/h pendant 48 heures. Les trois groupes bénéficiaient d'une PCA de morphine. Les patients étaient suivis jusqu'à leur sortie d'hospitalisation, ils étaient ensuite contactés par envoi postal de questionnaire standardisé de dépistage des douleurs chroniques à 3 et 6 mois (QDSA/QEDN/DN4 interview).

Résultats : La consommation cumulée de morphine à 24 heures était diminuée de plus de 30% dans le groupe RA par rapport au groupe PCA ($p = 0,004$). Diminution statistiquement significative de l'EN au repos et à l'effort dans le groupe RA pendant 12 heures par rapport au groupe PCA. Incidence des effets secondaires de la morphine similaire entre les groupes. Pas de différence entre les groupes ICC et PCA de morphine seule pour les 3 jours post-opératoires. Diminution non significative des douleurs chroniques à 3 mois et à 6 mois dans le groupe RA.

Conclusion : Notre étude suggère que la rachianalgésie serait plus efficace que la PCA de morphine seule dans les DPO aiguës et chroniques. L'ICC n'a pas montré d'efficacité supérieure à la PCA de morphine seule.

Composition du Jury :

Président : M. le professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

M. le professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

M. le professeur Eric KIPNIS

Directeur de thèse : M. le docteur Aurélien ROHN