



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2016

N°

**INTERET DU TRAMADOL EN INFILTRATION DANS L'ANALGESIE
CICATRICIELLE CONTINUE APRES STERNOTOMIE
(ETUDE ATLAS)**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Floriane BETHENOD

Née le 11 février 1987

A Toulon (83)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2016

N°

**INTERET DU TRAMADOL EN INFILTRATION DANS L'ANALGESIE
CICATRICIELLE CONTINUE APRES STERNOTOMIE
(ETUDE ATLAS)**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Floriane BETHENOD

Née le 11 février 1987

A Toulon (83)

Année Universitaire 2016-2017
au 1^{er} Septembre 2016

Doyen :
1^{er} Assesseur :
Assesseurs :

M. Frédéric HUET
M. Yves ARTUR
Mme Laurence DUVILLARD
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

		Discipline
M. Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M. Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M. Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M. Yannick	BEJOT	Neurologie
M. Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M. Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M. Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M. Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M. Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M. Belaid	BOUEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M. Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M. Alain	BRON	Ophthalmologie
M. Laurent	BRONDEL	Physiologie
M. François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. Patrick	CALLIER	Génétique
M. Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M. Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M. Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M. Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M. Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M. Luc	CORMIER	Urologie
M. Yves	COTTIN	Cardiologie
M. Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M. Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M. Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M. Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M. Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M. François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M. Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M. Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M. Frédéric	HUET	Pédiatrie
M. Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	MANGOLA	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	--

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	CAMUS	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	GIROUD	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

		Discipline Universitaire
M. Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M. Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale (Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M. Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M. Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M. Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme Agnès	JACQUIN	Physiologie
M. Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M. Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M. Maxime	SAMSON	Médecine interne (Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M. Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M. Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M. Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M. Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M. Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M. Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M. François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M. Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M. Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
--------------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M. Didier	CANNET	Médecine Générale
M. Gilles	MOREL	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M. Clément	CHARRA	Médecine Générale
M. Rémi	DURAND	Médecine Générale
M. Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M. François	MORLON	Médecine Générale
Mme Anne	WALDNER-COMBERNOUX	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de
Santé
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT :

Professeur Claude Girard (service Anesthésie-Réanimation – CHU Dijon)

MEMBRES :

Professeur Belaid Bouhemad (service Anesthésie-Réanimation – CHU Dijon)

Professeur Olivier Bouchot (service de Chirurgie Cardiaque – CHU Dijon)

Docteur Mohamed Omar Ellouze (service Anesthésie-Réanimation – CHU Dijon)

Docteur Melchior Koopman (service Anesthésie-Réanimation – CHU Dijon)

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

A Monsieur le Professeur Claude GIRARD,

Qui me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de cette expérience.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Belaid BOUHEMAD,

Qui me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour la pédagogie dont vous faites preuve auprès des étudiants et des internes.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT,

Qui me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre aide et votre participation. Sans vous et votre équipe, ce travail n'existerait pas. Merci pour votre confiance.

Veillez trouver ici le témoignage de ma très respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Mohamed Omar ELLOUZE,

Merci de m'avoir soumis ce sujet de thèse et de m'avoir aidé dans ce projet.

Tu as eu le courage de supporter mes moments de doute. Ta présence et ta disponibilité m'ont été précieuse, ton exigence et ton souci du détail m'ont incitée à approfondir ma réflexion.

Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Melchior KOOPMAN,

Je te remercie de ta participation et de ton aide pour ce travail. Tu as été le « Lucky Luke » de la randomisation.

Merci de faire l'honneur de siéger dans ce jury.

Je te prie de croire en l'assurance de mon amitié.

Merci à tous ceux qui ont participé à cette étude,

Aux anesthésistes de CCV pour la randomisation : Anis, Mariza, Hedi, Jean-Pierre, Jean-Philippe ; et Sébastien pour son aide dans l'acquisition des cathéters

Aux internes de CCV : Audrey, Florian, Florence, Cyrielle ; Thomas et Marion pour la fin du recueil de la douleur chronique

Aux IADE pour la préparation du « biberon », aux IDE de réa CCV et du service CCVT pour le recueil des données,

A l'équipe chirurgicale pour la mise en place du cathéter (chirurgiens, internes, IBODE),

Merci à toutes ces rencontres professionnelles,

Aux « tontons » auxerrois et toute l'équipe de réanimation : merci pour votre bonne humeur et ces crocs oranges

A Jean-Pierre, Bernard, Gilbert, Catherine et toute l'équipe de Nevers : merci pour votre accueil

A Philippe, Lydia, Marie, Daniel, Roland, Francis et l'équipe mâconnaise d'anesthésie et de réanimation : merci pour votre accueil et votre enseignement

A l'équipe du bloc d'urgence : Nathalie, Pierre, Sabrina et Bernard qui m'a donné l'occasion de réaliser ma première forêt noire !!

Au DTU : Elodie, JB, Juliette, Françoise

A cette belle équipe de réa NTC : Juju, Jennifer, Justine, Abdel, Nadine, Jean-Christophe, Aurélien, Nico, Sandrine, Claire-Marie

A Arnaud, avec qui j'ai eu le plaisir de partager 2 étés et Vivien, 2 hivers

A mes co-internes de promo : Thomas, Melit', Florence, Marie, Olivier, Mourad, Filiz, Charlotte, Paolo

A tous les IADE rencontrés lors des différents stages.

Merci à toute ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir donné le goût de la médecine depuis l'enfance, de m'avoir encouragé dans toutes les étapes et d'avoir été présents dans mes moments de doute. Que vous trouviez, dans la réalisation de ce travail, l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

A mes frères : Romain, merci pour ces 2 années communes à Marseille. Tu as décidé de traverser le Rhin et de découvrir les horizons munichois. Je te souhaite d'être heureux au pays de la bière. Simon, le p'tit dernier qui a choisi sa propre voie. Je te demanderai des conseils avisés pour construire notre futur chez-nous.

A Grand-père et Grand-mère, merci de m'avoir toujours accueilli chaleureusement. Merci pour ce havre de paix mâconnais,

A Papy-Mamy et à tous les membres de ma famille, mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines. Merci aux marseillais pour votre soutien et votre présence durant ces quelques années à Marseille.

A Gilles et Brigitte, merci pour votre soutien indéfectible dans mes premiers rempla,

A Bertrand, ma plus belle rencontre auxerroise, avec qui je partage ma vie depuis 3 ans. J'ai vécu de très belles choses et passé de merveilleux moments auprès de toi. Pour toutes ces raisons, je t'ai dit oui.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION.....	17
MATERIELS ET METHODES.....	19
TYPE D'ETUDE.....	19
CRITERES D'INCLUSION	19
CRITERES DE NON-INCLUSION.....	19
CRITERES DE JUGEMENT.....	19
DEROULEMENT DE L'ETUDE	20
RECUEIL DE DONNEES	21
ANALYSE STATISTIQUE	21
RESULTATS	23
DIAGRAMME DE FLUX	23
DESCRIPTION DE LA POPULATION	23
ANALGESIE POST-OPERATOIRE.....	24
READAPTATION POST-OPERATOIRE.....	26
EFFETS INDESIRABLES LIES AUX MORPHINIQUES	26
COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES.....	27
DISCUSSION	29
LIMITES DE L'ETUDE.....	33
PERSPECTIVES	33
CONCLUSIONS.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	36
ANNEXE I.....	39
SCORE DE RAMSAY.....	39
QUESTIONNAIRE DN4.....	39

LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire

AIVOC : Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration

ASA : ou Physical Status Score – mis au point par American Society of Anesthesiologists permettant d'exprimer l'état préopératoire d'un patient

ATLAS : Advantage of Tramadol in Local Analgesia post-Sternotomy

CEC : Circulation Extra-Corporelle

DN4 : Douleur Neuropathique en 4 questions

Euroscore II : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation – score de risque de mortalité en post-opératoire de chirurgie cardiaque

EVA : Echelle Visuelle Analogique

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PaCO₂ : Pression partielle du dioxyde de carbone dans le sang artériel

PaO₂ : Pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel

PCA : Patient Controlled Analgesia

INTRODUCTION

Plus de 42000 actes de chirurgie cardiaque ont été réalisés en France en 2010 (1). La chirurgie cardiaque est en plein essor avec le développement de nouvelles techniques comme la thoracoscopie. Cependant, la sternotomie reste la voie d'abord de référence. Celle-ci est à l'origine de douleurs post-opératoires profondes et intenses. Elles sont majorées lors des mouvements respiratoires, des expectorations et de la kinésithérapie respiratoire (2).

Une douleur non contrôlée peut avoir des conséquences respiratoires (atélectasies et pneumopathies), cardiovasculaires (hypertension artérielle et tachycardie favorisant une augmentation de la demande en oxygène), neurologiques (dysfonction cognitive) et sur la durée de sédation. Ces complications sont à l'origine d'une morbidité et d'une durée d'hospitalisation supplémentaires (3).

Les recommandations préconisent une prise en charge multimodale de la douleur, associant l'analgésie locorégionale aux antalgiques systémiques (4,5). L'analgésie intrathécale, périurale, le bloc paravertébral sont des techniques d'analgésie locorégionale efficaces mais avec des effets secondaires importants, notamment hémorragiques avec un risque de compression périmédullaire (6). L'infiltration d'anesthésiques locaux au niveau du site opératoire au moyen d'un cathéter mis en place par le chirurgien lors de la fermeture est une technique moins invasive, mieux tolérée et de gestion plus simple mais peu utilisée en France en raison d'un manque d'information (7–9). L'efficacité de l'analgésie par infiltration continue cicatricielle au niveau du sternum est démontrée en chirurgie cardiaque et permet une réduction de la consommation de morphine de 33% à 46% (10–14).

Le tramadol est habituellement administré par voie systémique mais son usage a été élargi à l'anesthésie locorégionale. Combiné aux anesthésiques locaux au cours d'un bloc plexique, le tramadol permet de réduire le délai d'action et de prolonger la durée d'action des blocs plexiques au cours des anesthésies locorégionales (15,16). L'action du tramadol lors d'une infiltration est double. On retrouve l'action similaire à celle des anesthésiques locaux par le blocage des canaux sodiques. Parallèlement, il semblerait que le tramadol ait une action sur les récepteurs μ périphériques (17). Ceux-ci sont exprimés au cours de la réaction inflammatoire qui se développe au niveau de chaque lésion chirurgicale. La tolérance du tramadol en infiltration cicatricielle sous-cutanée est bonne et n'entraîne pas plus d'effets secondaires qu'une injection intraveineuse ou intramusculaire du tramadol à la même posologie (18,19). Par ailleurs, le tramadol administré localement a une efficacité équivalente voire supérieure à un anesthésique local, y compris de la levobupivacaine (20–23). L'association levobupivacaine et tramadol en infiltration après une chirurgie des disques vertébraux a montré sa supériorité face à une administration de levobupivacaine seule en permettant de s'affranchir des morphiniques en postopératoire (24).

Cette association du tramadol à un anesthésique local dans un cathéter cicatriciel n'a jamais été étudiée en chirurgie cardiaque.

L'objectif de notre étude est donc de déterminer si l'association d'un bolus initial de tramadol aux anesthésiques locaux administrés par cathéter cicatriciel diminue la consommation de morphine après une chirurgie cardiaque par sternotomie.

MATERIELS ET METHODES

TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'un essai clinique prospectif, comparatif, en groupes parallèles, randomisé, en double aveugle réalisé au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon. Le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Est I le 5 mars 2015 (EudraCT N° : 2015-000213-42) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament le 30 mars 2015.

CRITERES D'INCLUSION

Les patients inclus nécessitaient une intervention cardiaque, programmée ou en urgence relative, par sternotomie avec chirurgie valvulaire, aortique, myxome de l'oreillette ou pontages aorto-coronariens. Les autres critères d'inclusion étaient d'avoir donné son consentement écrit et d'être majeur.

CRITERES DE NON-INCLUSION

Ont été non-inclus les patients ayant des antécédents de sternotomie. Les patients présentant une hypersensibilité aux anesthésiques locaux, au tramadol, aux opiacés ou à l'un des excipients présent dans les produits utilisés n'ont pas été inclus. Les autres critères de non-inclusion étaient les patients porteurs d'une infection locale, médiastinite ou généralisée à type de bactériémie ; les atteintes neurologiques (dysfonction cognitive préopératoire, hypertension intracrânienne, antécédents de convulsions ou d'épilepsie) ; une intoxication aiguë ou un surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques...). Les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique (créatininémie supérieure à 170 $\mu\text{mol/L}$), une insuffisance hépatique ou une porphyrie, une insuffisance respiratoire sévère, une hypotension sévère n'étaient pas inclus. Les traitements comportant des antidépresseurs, gabapentine, prégabaline, neuroleptiques ou une prise chronique de morphiniques ou d'anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens à fortes doses étaient considérés comme des facteurs de non-inclusion. Les patients avec une indication chirurgicale en urgence vitale comme la dissection aortique étaient exclus. Enfin, les adultes protégés, les personnes non affiliées à un régime de sécurité sociale et les femmes enceintes ou allaitantes n'ont pas participé à l'étude.

CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal est la consommation de morphine post-opératoire, exprimée en milligramme, 48 heures après l'extubation.

Les critères de jugement secondaires sont l'évaluation de la douleur grâce à l'échelle visuelle analogique, durant les 48 premières heures après l'extubation. Le recours à une

analgésie de secours par néfopam ou kétoprofène est étudié. La dose totale administrée de ces deux produits est quantifiée. Nous comparons également les paramètres respiratoires post-opératoires sur une gazométrie artérielle : PaO₂, saturation en oxygène et PaCO₂ durant les quarante-huit premières heures. Le score de Ramsay (Annexe I) et le nombre de nausées et vomissements survenant dans les 48 premières heures après extubation sont recueillis. Les infections post-opératoires liées au cathéter sont relevées. Nous recueillons également la durée du séjour post-opératoire en réanimation et en Centre Hospitalier (exprimée en jours). Enfin, nous réalisons un questionnaire DN4 (Annexe I), 4 mois après la chirurgie, afin d'évaluer la douleur chronique.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Les patients étaient informés lors de la consultation d'anesthésie. Leur consentement était recueilli la veille de l'intervention. Les patients, une fois inclus, étaient randomisés le jour de l'intervention.

La prémédication consistait en l'administration d'hydroxyzine associée ou non à une benzodiazépine. L'adjonction de prégabaline et de gabapentine était proscrite durant le déroulement de l'étude.

L'anesthésie générale était standardisée avec la mise en place d'une voie veineuse périphérique permettant de réaliser l'induction. Une antibioprophylaxie était faite par céfamandole ou vancomycine en cas d'allergie. On injectait également un anti-fibrinolytique en l'absence de contre-indication. L'induction anesthésique était réalisée par propofol et sufentanil en mode AIVOC à laquelle on associait un curare de type cisatracurium. Le patient bénéficiait d'une intubation orotrachéale, d'un cathéter artériel et d'une voie veineuse centrale. L'entretien anesthésique était permis grâce à l'administration d'un halogéné à 0,8 MAC, de sufentanil et de curare en bolus ou en perfusion continue. La circulation extracorporelle démarrait après un relais de l'hypnotique par propofol en mode AIVOC.

En fin d'intervention, le chirurgien plaçait le cathéter cicatriciel (Set Infilralong 150 : cathéter infilralong avec aiguille alène 19G/150mm, laboratoire Gamida) dans l'espace sous-cutané après fermeture du sternum. La purge de celui-ci était réalisée avec 10 mL de levobupivacaine 0,5%. Le patient était transporté jusqu'en réanimation grâce à une sédation intraveineuse par propofol qui était maintenue jusqu'à l'extubation.

Dès son admission en réanimation, le patient recevait un bolus, en infiltration locale, de tramadol à la posologie de 2 mg/kg ou de chlorure de sodium 0,9% au moyen d'une seringue remplie à 10 mL. Cette dernière était préparée et stérilisée par la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon après attribution d'un lot par le logiciel de randomisation Tenalea. Ni l'équipe médicale et paramédicale du service de réanimation ni les chirurgiens n'avaient connaissance du produit administré. Une fois le bolus réalisé, le cathéter cicatriciel était relié à une pompe élastomérique (Multirate infusor LV 5 7 12 ml/h, laboratoire Baxter) avec un réservoir de 330 mL rempli de levobupivacaine 0,125%. Le diffuseur portable administrait

l'anesthésique local à la vitesse de 12 mL/h jusqu'à l'extubation puis à 7 mL/h pendant les 48 heures suivant l'extubation. Une fois ce délai écoulé, le cathéter était retiré.

Le patient bénéficiait d'une antalgie systémique grâce à du paracétamol (1 g toutes les 6 heures), d'une titration intraveineuse de morphine (2 ou 3 mg toutes les 7 minutes) puis mise en route d'une PCA de morphine. Cette dernière était réglée avec un bolus de 1 mg de morphine, la période réfractaire était de 10 minutes, il n'y avait pas de débit continu et la dose maximale à administrer toutes les 4 heures était de 20 mg. Si le patient était toujours hyperalgique, le protocole prévoyait l'administration per os ou intraveineuse de 50 ou 100 mg de kétoprofène ou un bolus intraveineux de 20 mg de néfopam à répéter si besoin.

RECUEIL DE DONNEES

Les données cliniques, incluant la consommation journalière de morphine étaient relevées par l'infirmière en réanimation : la titration initiale lors de l'extubation (Heure H) puis à H+6 heures, H+24 heures et H+48 heures. Le délai entre la titration et le premier bolus administré par la PCA était relevé. L'évaluation de la douleur statique et dynamique au moyen d'une échelle visuelle analogique étaient recueillies à l'extubation, à H+6 heures puis toutes les 12 heures pendant les 48 premières heures après l'extubation. Le type et la dose totale de l'analgesie de secours étaient recueillis durant les 48 premières heures. Le niveau de sédation était évalué au moyen de l'échelle de Ramsay, à H+6 heures de l'extubation puis toutes les 12 heures pendant 48 heures.

Une gazométrie artérielle était prélevée par l'infirmière à H+6 heures de l'extubation, puis une fois par jour pendant les 2 jours suivant la chirurgie.

La survenue de nausées et des vomissements étaient recueillies par l'infirmière durant les 48 premières heures après extubation. Les infections post-opératoires locales étaient relevées si le patient nécessitait une reprise chirurgicale pour lavage associée à une antibiothérapie lors de son séjour hospitalier.

Un questionnaire évaluant la douleur chronique (questionnaire DN4) était réalisé par les investigateurs de l'étude, lors d'un contact téléphonique, 4 mois après la chirurgie.

ANALYSE STATISTIQUE

A partir du critère de jugement principal, nous avons émis comme hypothèse une réduction de 30 % de la consommation moyenne en morphine (soit 30 mg versus 21 mg) entre les 2 groupes et un écart-type de 20 mg. Un risque alpha de première espèce de 5% et une puissance de 80% ont été fixés, en situation bilatérale. Le calcul du nombre de sujets nécessaire estimé à partir des hypothèses supra était de 78 patients par groupe, soit au total 156 patients.

Les analyses statistiques ont été faites en intention de traiter. Les consommations moyennes de morphine entre les deux groupes étaient comparées via une analyse de variance ou un test non paramétrique de Kruskal-Wallis, si les conditions de validité de l'analyse de

variance n'étaient pas respectées. Il en était de même pour les critères de jugement secondaires à variables continues à savoir les moyennes de PaO₂, PaCO₂, et la durée du séjour post-opératoire. Pour les variables de comptage, les nombres d'infections postopératoires, du score de Ramsay et de nausées et vomissements entre les deux groupes étaient comparés via un modèle de régression de Poisson ou un modèle de régression binomiale.

RESULTATS

DIAGRAMME DE FLUX

Au total, 160 patients ont été inclus du 13 octobre 2015 au 31 mai 2016. Une violation du protocole a été retrouvée chez 18 patients (3 pour reprise chirurgicale précoce pour hémostase ou tamponnade, 13 pour absence de mise en place du cathéter cicatriciel ou dysfonction de matériel, 2 pour absence ou erreur d'injection du bolus de tramadol) (Figure 1).

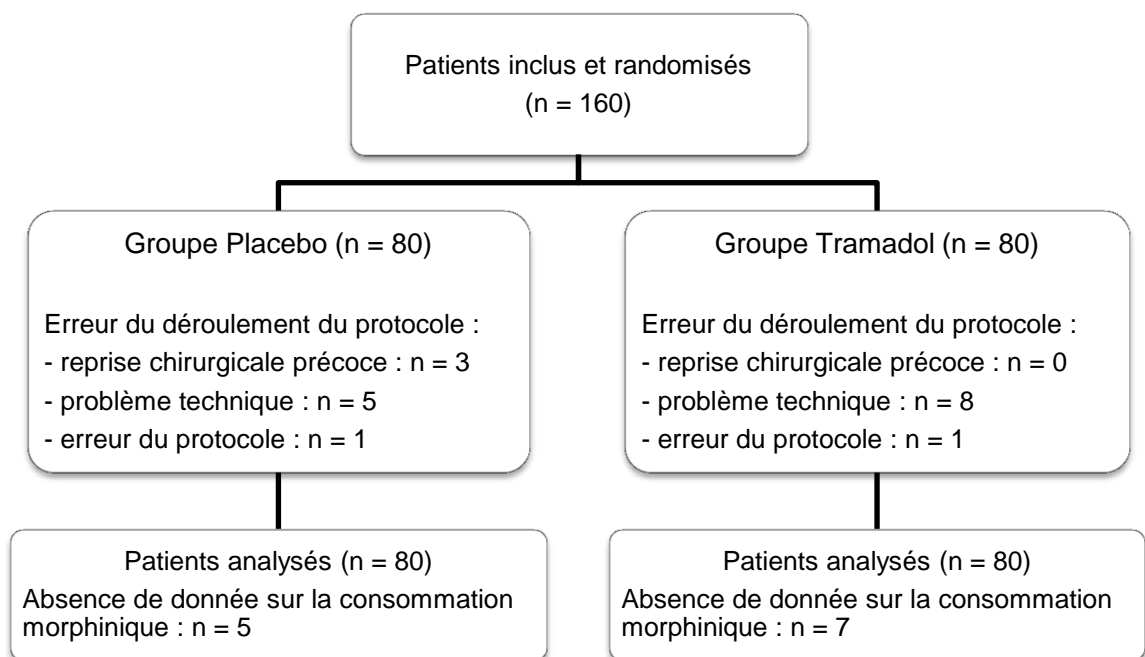


Figure 1 - Diagramme de flux

DESCRIPTION DE LA POPULATION

Le tableau 1 présente les caractéristiques démographiques et cliniques des patients répartis selon leur groupe de randomisation. Les deux groupes étaient comparables hormis pour la chirurgie valvulaire mitrale.

Tableau 1 - Caractéristiques démographiques et cliniques

	Tramadol (n = 80)	Placebo (n = 80)	p
Age (ans)	67 (61-76)	67 (61-77)	0,89
Sexe			0,831
Homme	65 (81,3%)	69 (86,3%)	
Femme	15 (18,7%)	11 (13,7%)	
ASA	2,8 (3-3)	2,8 (3-3)	0,851
Euroscore II (%)	2.1 (0,86-2,86)	2 (0,72-2,85)	0,454
Diabète	24 (30%)	21 (26,3%)	0,725
Antécédent de chirurgie thoracique	1 (1,25%)	0	1
Benzodiazépines	7 (8,7%)	11 (13,7%)	0,454
Antalgiques au long cours	5 (6,2%)	7 (8,7%)	0,765
Type d'intervention			
Chirurgie valvulaire aortique	28 (35%)	30 (37,5%)	0,869
Chirurgie valvulaire mitrale	3 (3,7%)	11 (13,7%)	0,047*
Pontages aorto-coronariens	59 (73,7%)	63 (78,7%)	0,578
Chirurgie aortique	14 (17,5%)	9 (11,2%)	0,368
Prélèvement artère mammaire	59 (73,7%)	62 (77,5%)	0,713
Durée d'intervention (min)	228 (197-259)	238 (207-273)	0,103
Temps CEC (min)	93 (66-125)	99 (82-128)	0,605
Temps clampage aortique (min)	71 (45-98)	73 (59-97)	0,828
Quantité de sufentanil (µg)	123 (105-143)	124 (102-139)	0,864
Kétamine	37 (46,2%)	28 (35%)	0,198
Durée d'anesthésie (min)	586 (502-633)	637 (514-697)	0,348

Les données numériques sont exprimées en moyenne (p25-p75) [étendue interquartile]. Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%).

* $p < 0,05$

ANALGESIE POST-OPERATOIRE

En analyse multivariée et en intention de traiter, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes sur la consommation morphinique durant les 48 premières heures post-opératoires ($p = 0,102$). Cette analyse a été réalisée chez 148 patients (Tableau 2). Les données de 12 patients chez lesquels une erreur de protocole a été commise étaient manquantes.

La répartition de la consommation morphinique durant les 48 premières heures post-opératoires était statistiquement non significative entre le groupe placebo et le groupe tramadol ($p = 0,113$) (Figure 2). Il en était de même pour le délai entre la titration de morphine au moment de l'extubation et le premier bolus de morphine délivré par la PCA ($p = 0,814$).

Tableau 2 – Analgésie post-opératoire

	Tramadol (n = 80)	Placebo (n = 80)	p
Consommation morphinique durant les 48 premières heures post-opératoires (mg)	38 [17-53] (2-106)	32 [14-49] (5-86)	0,102
Délai entre titration morphine et 1 ^{er} bolus de la PCA (min)	165 ± 179	172 ± 196	0,814
Analgésie de secours	15 (18,7%)	16 (20%)	1

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type ou [interquartile] (min-max).
Les données qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage).

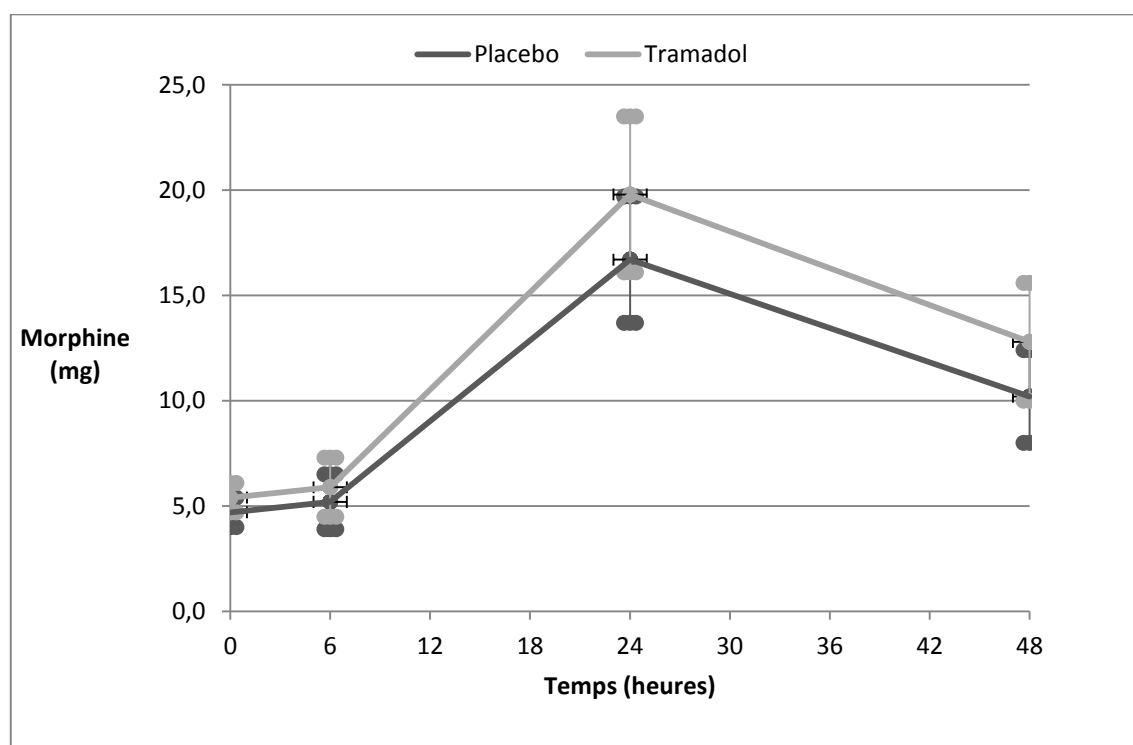


Figure 2 - Evolution de la consommation de morphine durant les 48 premières heures post-opératoires

Concernant l'évaluation de la douleur post-opératoire statique et dynamique, on ne retrouvait pas de différence significative (respectivement $p = 0,074$ et $p = 0,958$) (Figure 3).

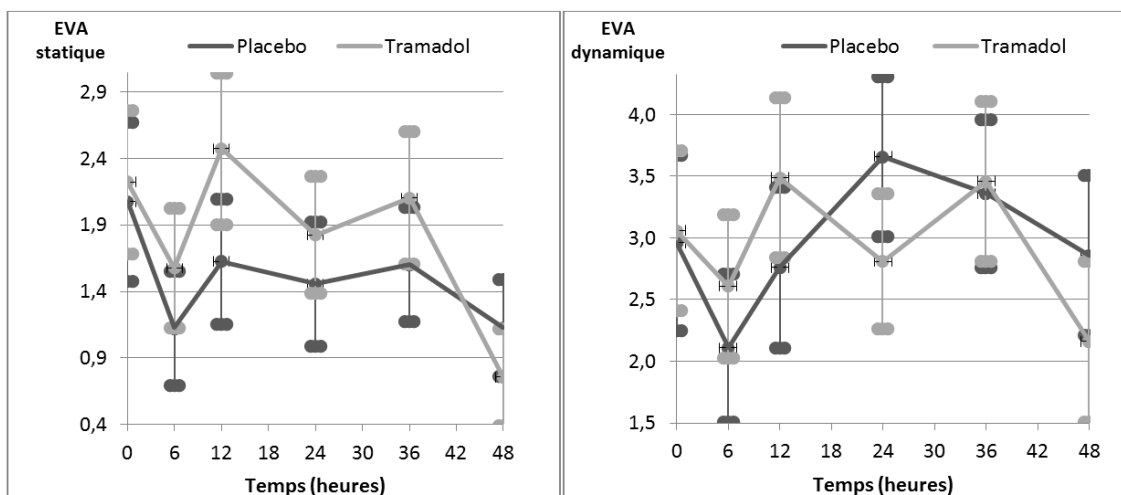


Figure 3 - Evolution de l'EVA statique et dynamique durant les 48 premières heures post-opératoires

READAPTATION POST-OPERATOIRE

La récupération post-opératoire était identique entre les deux groupes (Tableau 3). La durée moyenne de séjour en réanimation était de 4 jours pour le groupe placebo et 3,6 jours pour le groupe tramadol ($p = 0,603$). Pour la durée moyenne de séjour à l'hôpital, il était de 10,3 jours pour le groupe placebo et 10,1 jours pour le groupe tramadol ($p = 0,321$).

L'évaluation des douleurs chroniques neuropathiques est en cours et se terminera le 30 septembre 2016.

Tableau 3 – Réadaptation post-opératoire

	Tramadol (n = 80)	Placebo (n = 80)	p
Délai d'extubation (min)	283 [210-305] (135-745)	316 [210-360] (90-1380)	0,622
Premier lever (jours)	0,72 [0-1] (0-4)	0,84 [0-1] (0-6)	0,526
Durée de séjour en réanimation (jours)	3,6 [2-4,5] (2-11)	4 [2-4] (2-39)	0,603
Durée de séjour hospitalier (jours)	10,1 [8-11] (5-35)	10,3 [8-10] (5-39)	0,321

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne [interquartile] (min-max).

EFFETS INDESIRABLES LIES AUX MORPHINIQUES

Il n'existait pas de différence significative pour les effets secondaires liés à la prise de morphiniques. Concernant les chiffres de la gazométrie artérielle, le rapport PaO₂/FiO₂ était statistiquement non significatif entre les deux groupes ($p = 0,088$) ainsi que la PaCO₂ ($p =$

0,858) (Figure 4). Le score de Ramsay était comparable entre les deux groupes ($p = 0,984$) (Figure 5).

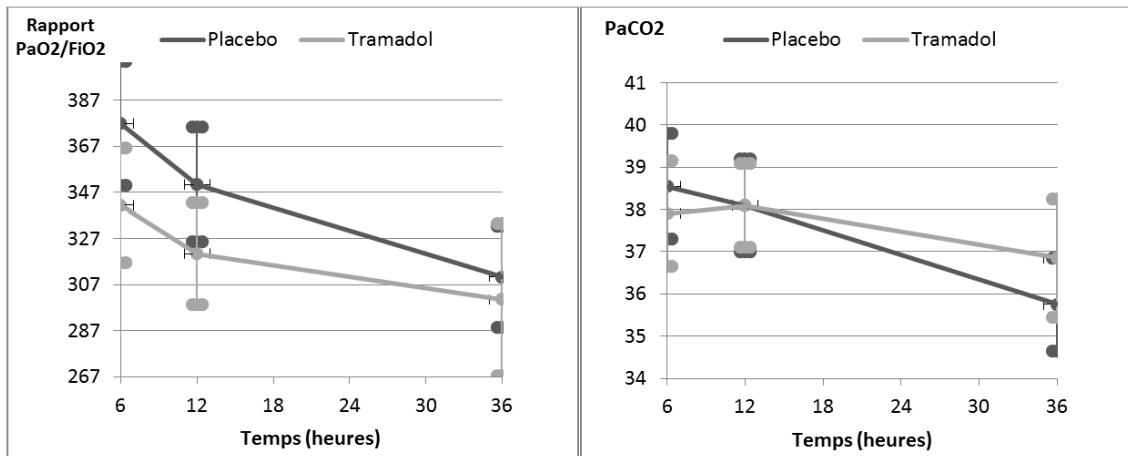


Figure 4 - Résultats gazométriques durant les 48 premières heures post-opératoires

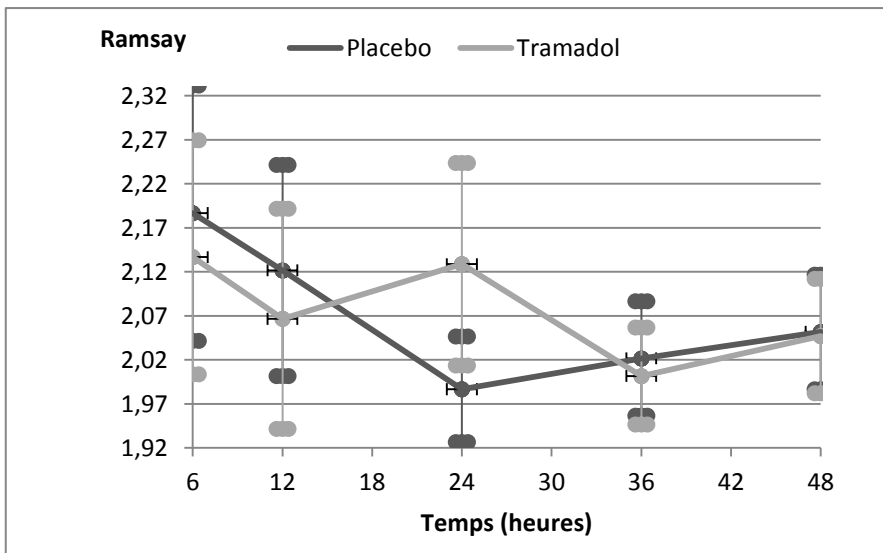


Figure 5 - Score de Ramsay durant les 48 premières heures post-opératoires

Au total, 11 patients se plaignant de nausées-vomissements post-opératoires ont été relevés : 4 (soit 5%) dans le groupe tramadol et 7 (soit 8,7%) dans le groupe placebo ($p = 0,534$). Enfin, 3 patients s'étaient plaints de constipation dans le groupe tramadol (soit 3,7%) et 1 dans le groupe placebo (soit 1,2%). Cette différence était non significative ($p = 0,62$).

COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES

On a noté le retrait du cathéter de manière précoce chez 47 patients. Les raisons étaient diverses : erreur dans l'exécution du protocole, reprise chirurgicale précoce, mobilisation du patient, pompe élastomérique vide de manière précoce, cause inconnue.

D'octobre 2015 à mai 2016, l'incidence des reprises sternales pour médiastinites était de 4,4% dans le groupe ATLAS contre 6,1% pour les patients ne bénéficiant pas de cathéter ($p = 0,526$). Durant les 6 mois précédant la période d'inclusion, cette incidence était de 4,7%.

Aucun patient n'a présenté des signes d'infection locale ou rougeur au niveau de l'insertion du cathéter.

Aucun patient n'a présenté de convulsions durant la période post-opératoire immédiate.

Par ailleurs, 7 patients ont présenté des troubles du rythme majeurs (Tableau 4). Ceux-ci étaient d'origine ventriculaire (fibrillations ou tachycardies) chez 2 patients ou d'origine atriale (ACFA mal tolérée compliquée d'un œdème pulmonaire aiguë ou nécessitant un choc électrique externe) chez 5 patients.

Tableau 4 – Complications

	Tramadol (n = 80)	Placebo (n = 80)	<i>p</i>
Médiastinites	5 (6,2%)	2 (2,5%)	0,443
Troubles du rythme	2 (2,5%)	5 (6,2%)	0,443

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage).

Trois patients inclus dans le protocole sont décédés. Les causes étaient diverses : choc cardiogénique compliqué d'un syndrome de défaillance multiviscérale, pneumopathie nosocomiale suivi de complications respiratoires et troubles neurologiques, arrêt cardiorespiratoire dans un contexte d'infection du site opératoire. Deux de ces patients avaient reçu le traitement placebo.

DISCUSSION

Un bolus initial de 2 mg/kg de tramadol en infiltration associé à une analgésie cicatricielle continue sus-sternale par levobupivacaine par rapport à une analgésie cicatricielle seule n'a pas réduit significativement la consommation morphinique des 48 premières heures post-opératoires après une chirurgie cardiaque par sternotomie. Notre étude n'a pas montré de différence significative sur l'évaluation de la douleur statique et dynamique. Les effets secondaires liés à la prise de morphine à type de nausées ou vomissements, constipation, paramètres gazométriques et sédation étaient identiques dans chaque groupe. Il en était de même pour les durées de séjours en réanimation et à l'hôpital. Par ailleurs, l'incidence des infections nosocomiales avec reprise chirurgicale chez les patients sans cathéter cicatriciel était plus importante que dans le groupe ATLAS. Toutefois, cette différence n'était pas significative.

La sternotomie est la voie d'abord usuelle pour la chirurgie cardiaque malgré le développement des nouvelles techniques moins invasives par thoracotomie. Elle peut induire des douleurs post-opératoires profondes et intenses. Les douleurs aiguës sont situées préférentiellement au niveau du site opératoire et des épaules.

L'analgésie post-opératoire secondaire à une sternotomie repose essentiellement sur l'administration systémique d'opioïdes eux-mêmes source de nombreuses complications (dépression respiratoire, inhalation, nausées, vomissements, constipation, rétention vésicale, agitation et somnolence...). Afin d'en diminuer les effets secondaires, le traitement de la douleur post-sternotomie doit être intégré, selon les recommandations, dans une stratégie d'analgésie multimodale. Cette dernière associe l'anesthésie locorégionale de type péri-cicatricielle aux antalgiques systémiques (4,5).

L'infiltration d'anesthésiques locaux au niveau du site opératoire au moyen d'un cathéter mis en place par le chirurgien lors de la fermeture est une technique moins invasive, mieux tolérée et de gestion plus simple. L'efficacité analgésique d'un cathéter cicatriciel après chirurgie cardiaque par sternotomie a été démontrée dans plusieurs études et permet une diminution de la consommation de morphine (10,13,14,25,26).

Cependant, Eljezi et son équipe ont montré qu'une injection continue de ropivacaine au niveau de la cicatrice sternale provoque une augmentation progressive du taux plasmatique de cet anesthésique local (26). L'ajout d'un traitement potentialisateur de la levobupivacaine permettrait de diminuer les doses administrées d'anesthésique local et de morphiniques en post-opératoire ainsi que le risque de toxicité lié à l'anesthésique local.

En plus de son administration systémique, l'usage du tramadol a été élargi à l'anesthésie locorégionale. Le tramadol possède un effet local par blocage de la conduction nerveuse. L'inhibition réversible des canaux sodiques empêche la propagation du potentiel d'action lors des stimulations douloureuses imitant ainsi le mécanisme d'action des

anesthésiques locaux (27,28). Le tramadol inhiberait également les comportements nociceptifs induits par du glutamate périphérique (29). Enfin, il agirait sur les récepteurs μ périphériques, exprimés au cours de la réaction inflammatoire (17).

Le tramadol infiltré au niveau gingival ou nasal avait une efficacité comparable à la lidocaïne (30,31). Après une chirurgie abdominale, le tramadol administré localement avait induit une meilleure analgésie que la bupivacaine ou la levobupivacaine. Il avait également permis une durée d'analgésie post-opératoire plus longue et une réduction de la consommation de morphine (22,23).

L'originalité de notre projet était d'injecter un bolus initial de tramadol suivi d'une administration continue d'un anesthésique local de type levobupivacaine.

L'association tramadol-levobupivacaine étudiée dans les blocs plexiques a déjà démontré son efficacité (32–34). Le tramadol, administré par voie intramusculaire ou péri-neurale, potentialisait les anesthésiques locaux comme l'a démontré Alemanno et al. dans le bloc interscalénique (32). Cette association tramadol-levobupivacaine a induit une analgésie plus longue si elle était infiltrée au niveau caudal ou après une chirurgie nasale par rapport à de la levobupivacaine seule (33,34).

L'association levobupivacaine et tramadol en infiltration après une chirurgie des disques vertébraux lombaires a permis de ne pas recourir aux morphiniques après l'intervention contrairement au groupe ayant reçu l'anesthésique local seul (24).

Pour administrer cette association tramadol-levobupivacaine, nous avons choisi un cathéter cicatriciel multi-perforé placé au-dessus du sternum. Dowling et al. et White et al. ont prouvé l'efficacité de deux cathéters cicatriciels sous-cutanés en position sus-sternale qui permirent une diminution significative de la consommation post-opératoire de morphiniques (respectivement 46% et 33%) (10,14). La douleur post-opératoire a également été réduite en plaçant deux cathéters sus-sternaux (13). Dans une troisième étude, deux cathéters disposés en regard des bords latéraux du sternum réduisirent significativement la douleur pendant la mobilisation (26). Magnano et al. n'ont pas montré de différence significative par l'installation d'un cathéter sous-cutané mais les auteurs utilisaient un cathéter pour analgésie épidurale (25). Les experts français recommandent la mise en place d'un cathéter en position pré-sternale ou en position mixte (un cathéter rétro-sternal et un cathéter sous-cutané) (5).

Le cathéter cicatriciel était relié à une pompe élastomérique pour l'administration continue de l'anesthésique local. Ce système permettait une diminution du nombre de manipulations et était probablement à l'origine d'un risque infectieux moindre.

Notre critère de jugement principal était la consommation de morphine durant les 48 premières heures post-opératoires, période considérée comme la plus douloureuse (6). Notre étude n'a pas montré de différence significative sur la consommation morphinique des 48

premières heures post-opératoires entre le groupe placebo et le groupe tramadol. Nos résultats sont en accord avec les travaux d'Ekmeççi et al. Cette équipe a réalisé une analgésie cicatricielle continue par levobupivacaine seule ou associée à 1 ou 2 mg/kg de tramadol après une césarienne. Ils n'ont pas montré de différence significative sur la consommation totale de mépéridine (35).

Cependant, il n'existe pas de consensus sur la posologie du tramadol en infiltration. Nous avons choisi arbitrairement 2 mg/kg sur les données de la littérature (23,24). La dose infiltrée de tramadol pourrait être insuffisante bien qu'une récente étude n'a pas prouvé l'efficacité d'une posologie de tramadol à 2 mg/kg versus 1 mg/kg en association avec de la levobupivacaine en infiltration après une césarienne (35). Or, Robaux et al. ont conclu que le tramadol augmentait la durée et améliorait la qualité de l'analgésie post-opératoire d'un bloc axillaire de manière dose-dépendante (36). La dose utilisée de tramadol était de 40, 100 ou 200 mg associée à la mépivacaine.

Nous avons décidé de réaliser un bolus de tramadol seul en post-opératoire immédiat. Il serait nécessaire d'évaluer l'efficacité d'une injection d'un bolus de tramadol seul à distance du retour de bloc pour éviter l'aspiration du produit par les systèmes de drainage. On pourrait également tester l'administration d'un mélange tramadol-levobupivacaine en infiltration continue.

Par ailleurs, nous avons choisi d'infiltrer de manière continue de la levobupivacaine à des doses utilisées en pratique courante. Il serait intéressant de réaliser d'autres protocoles en diminuant la vitesse d'administration de la pompe élastomérique.

La kétamine possède des propriétés anti-hyperalgésiques par blocage des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces récepteurs sont mis en jeu dans les douleurs aiguës de type inflammatoire et dans les douleurs chroniques de type neuropathique. De plus, l'administration de faibles doses de kétamine peropératoire induit une épargne morphinique en post-opératoire (37). Bien qu'il n'existait pas de différence significative entre nos deux groupes, l'administration et la posologie de la kétamine dans notre étude étaient laissées à la libre appréciation de l'anesthésiste en charge du patient.

Enfin, il convient de rappeler que les douleurs post-opératoires après une sternotomie intéressent plusieurs sites : le site opératoire mais aussi les épaules et les drains (6). Des douleurs importantes peuvent survenir au niveau du prélèvement de la veine saphène dans le cadre des pontages aorto-coronariens. Les douleurs situées hors du site opératoire n'étaient pas couvertes par l'analgésie cicatricielle.

Nous avons également mesuré l'intensité de la douleur des patients au moyen de l'EVA. Cependant cette échelle d'autoévaluation, dite unidimensionnelle, est peu adaptée à quantifier la douleur réelle qui est un phénomène subjectif et multifactoriel (38). L'estimation globale de la douleur peut être difficile chez les patients âgés en raison de la survenue

fréquente de complications psychiques à type de confusion en post-opératoire immédiat. Nous n'avons pas montré de différence significative sur ce critère dans notre étude. Ce résultat concorde avec celui d'Ekmekçi et al. qui n'avaient pas montré de diminution de la douleur post-opératoire après une césarienne (35). Son équipe infiltrait la cicatrice de manière continue avec soit de la levobupivacaine seule soit de la levobupivacaine associée au tramadol.

Nous avons recherché les complications liées à la prise de morphinique que sont la somnolence (au moyen du score de Ramsay), la défaillance respiratoire avec hypoxémie ou hypercapnie (grâce à la gazométrie artérielle) et la survenue de nausées-vomissements. L'ajout de tramadol en infiltration n'apporte pas de bénéfice sur ces paramètres ; ce qui est en accord avec la consommation morphinique totale comparable entre les deux groupes. Ces données concordent avec les travaux de Cekic et al. et Yildiz et al. qui n'avaient pas montré de réduction des effets secondaires à type de nausées-vomissements après une septorhinoplastie et une cure de hernie inguinale (33,34). En effet, une association de tramadol et de levobupivacaine dans un bloc caudal pour l'analgésie post-opératoire d'une cure de hernie inguinale ne diminuait pas la survenue des nausées-vomissements comparée à la levobupivacaine seule (33). Il en était de même chez les patients infiltrés avec l'association tramadol-levobupivacaine versus levobupivacaine seule après une chirurgie nasale (34).

La durée de séjour en réanimation et la durée d'hospitalisation globale étaient recueillies afin d'évaluer le bénéfice économique d'une optimisation de la prise en charge de la douleur. Les durées de séjour étaient comparables entre les deux groupes.

L'insertion de matériel au niveau cicatriciel est susceptible d'engendrer des infections post-opératoires. Notre étude n'a pas montré de risque accru de médiastinites ou sternites avec reprise chirurgicale après la mise en place du cathéter. Ces résultats, statistiquement non significatifs, sont en accord avec une revue de la littérature sur l'analgésie cicatricielle (9).

Un des objectifs de notre projet était également d'évaluer une potentielle réduction de la survenue de douleurs chroniques post-sternotomie lors de l'administration péri-cicatricielle de levobupivacaine et de tramadol comparée à de la levobupivacaine seule.

Nous avons choisi d'infiltrer de manière continue de la levobupivacaine, anesthésique local à longue durée d'action indiqué dans le traitement de la douleur aiguë post-opératoire. Les anesthésiques locaux de type amide ont des propriétés anti-inflammatoires sur les fonctions leucocytaires et inhibent l'activation des polynucléaires macrophagiques. Une diminution de l'inflammation jouerait un rôle dans la prévention de la douleur chronique. Une précédente étude a recherché la douleur chronique après analgésie cicatricielle post-sternotomie mais n'a pas montré de différence significative entre l'anesthésie locale par ropivacaine versus un placebo (26). Peu d'études dans l'analgésie cicatricielle après chirurgie cardiaque ont pris comme anesthésique local, la levobupivacaine (11,12).

Cette douleur chronique a été évaluée 4 mois après la chirurgie, au moyen du questionnaire DN4. Ce délai d'évaluation se base sur une revue de la littérature où l'intervalle d'étude s'étalait de 2 mois à 3 ans après l'intervention (6).

Le recueil de la douleur chronique est en cours.

LIMITES DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude prospective, contrôlée, randomisée, en double aveugle. En revanche, l'étude était monocentrique reflétant uniquement la prise en charge anesthésique et analgésique en vigueur au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon.

Il existait un biais de sélection. En effet, notre population était très restreinte à cause des nombreux critères de non-inclusion. Ces derniers étaient en rapport avec les contre-indications et le risque d'interactions médicamenteuses liées au tramadol et la levobupivacaine. La présence d'une douleur préopératoire imposant la prise régulière d'analgésique ou un antécédent de sternotomie sont des facteurs de risque d'hyperalgésie post-opératoire et de survenue de douleur chronique. Les patients concernés ont donc été non-inclus à cause de ces facteurs de confusion. Les patients présentant des troubles cognitifs ont été écartés car la participation au protocole requérait une bonne compréhension et une utilisation correcte de la PCA de morphine. Nous avons évalué le risque d'infection lié à la présence de notre matériel au niveau du site opératoire. Les patients déjà infectés ne participaient pas au protocole afin d'éliminer ce biais de confusion.

Les résultats de notre étude doivent être considérés avec prudence. Certaines lacunes méthodologiques pourraient remettre en question l'absence de différence significative entre les deux groupes. En effet, douze données sur la consommation morphinique des 48 premières heures post-opératoires étaient manquantes impliquant une perte de puissance. On a noté également le retrait précoce du cathéter chez 47 patients ne permettant pas une durée d'administration de 48 heures de l'anesthésique local. Les raisons étaient multiples. L'une d'entre-elles était la fin plus précoce de la pompe élastomérique motivant le retrait du cathéter. Ce raccourcissement de la durée d'administration de l'anesthésique local pouvait s'expliquer par une période plus longue entre le retour en réanimation et l'extubation pour certains patients. Or, durant cette période, la pompe était réglée à une vitesse plus élevée à 12 ml/h.

PERSPECTIVES

Cette étude avait également pour but de modifier les pratiques au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon avec la mise en place d'une analgésie cicatricielle en pratique courante chez les patients subissant une intervention cardiaque par sternotomie. Celles-ci respecteraient les recommandations sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte (4,5).

Afin de prévenir efficacement la survenue de douleur aiguë et chronique, il conviendrait de réaliser une prévention pharmacologique associant l'analgésie locorégionale à l'administration de kétamine et de gabapentinoïdes.

D'autres études sont nécessaires pour améliorer l'analgésie locale grâce, par exemple, à l'utilisation d'une pompe élastomérique autocontrôlée délivrant un anesthésique local.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR Mme Floriane BETHENOD

CONCLUSIONS

Un bolus initial de 2 mg/kg de tramadol en infiltration suivi d'une analgésie cicatricielle continue sus-sternale par levobupivacaine n'a pas apporté de bénéfice dans notre étude sur la consommation morphinique post-opératoire après chirurgie cardiaque par sternotomie.

Néanmoins, la mise en place d'un cathéter cicatriciel sus-sternal de manière systématique permettrait une optimisation de l'analgésie post-opératoire et un meilleur confort du patient. L'analgésie locale implique une réduction de la consommation de morphine et par conséquent une diminution du risque de complications, notamment neurologiques.

Cette technique, simple à mettre en œuvre, n'augmente pas le risque de médiastinite ou sternite.

Les mécanismes d'action du tramadol en infiltration ne sont pas complètement résolus. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour mieux appréhender les propriétés locales de cet antalgique et l'évaluer en association avec des anesthésiques locaux dans d'autres types de chirurgie.

Le Président du jury,

Pr Claude GIRARD



Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 30 Août 2016

Le Doyen



P. F. HUET

BIBLIOGRAPHIE

1. Picard S, Legrand P. Rapport sur la chirurgie cardiaque à l'assistance publique-hôpitaux de Paris. IGAS; 2011. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000654.pdf>
2. Lahtinen P, Kokki H. Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology*. 2006;105:794-800.
3. Schwann NM, Chaney MA. No pain, much gain? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1261-4.
4. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2008;27:1035-41.
5. Fletcher D, Aubrun F. Les textes longs de la recommandation formalisée d'experts sur la prise en charge de la douleur postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2009;28:1-2.
6. Mazzeffi M, Khelemsky Y. Poststernotomy pain: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:1163-78.
7. Kehlet H, Liu SS. Continuous local anesthetic wound infusion to improve postoperative outcome: back to the periphery? *Anesthesiology*. 2007;107:369-71.
8. Beaussier M, Bouaziz H. Infiltrations d'anesthésiques locaux pour l'analgésie postopératoire chez l'adulte. Résultats d'une enquête nationale de pratique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2012;31:120-5.
9. Liu SS, Richman JM. 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;203:914-32.
10. White PF, Rawal S. Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology*. 2003;99:918-23.
11. McDonald SB, Jacobsohn E. Parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine after cardiac surgery with desflurane: the effect on postoperative pain, pulmonary function, and tracheal extubation times. *Anesth Analg*. 2005;100:25-32.
12. Kocabas S, Yedicocuklu D. Infiltration of the sternotomy wound and the mediastinal tube sites with 0.25% levobupivacaine as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:842-9.

13. Koukis I, Argiriou M. Use of continuous subcutaneous anesthetic infusion in cardiac surgical patients after median sternotomy. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:2.
14. Dowling R, Thielmeier K. Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1271-8.
15. Kaabachi O, Ouezini R. Tramadol as an adjuvant to lidocaine for axillary brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2009;108:367-70.
16. Kapral S, Gollmann G. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg.* 1999;88:853-6.
17. Estèbe J-P, Gentili M-E. Utilisation clinique du Tramadol. In: *Communications MAPAR 1998.* p. 233-41.
18. Dos Santos TOD, Estrela TG. Intravenous and subcutaneous tramadol for inguinal herniorrhaphy: comparative study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60:522-7.
19. Akkaya T, Bedirli N. Comparison of intravenous and peritonsillar infiltration of tramadol for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:333-7.
20. Altunkaya H, Ozer Y. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth.* 2003;90:320-2.
21. Jabalameli M, Hazegh P. Preemptive subcutaneous tramadol for post-operative pain in lower abdomen surgeries: A randomized double blinded placebo-control study. *Adv Biomed Res.* 2013;2:68.
22. Demiraran Y, Ilce Z. Does tramadol wound infiltration offer an advantage over bupivacaine for postoperative analgesia in children following herniotomy? *Paediatr Anaesth.* 2006;16:1047-50.
23. Demiraran Y, Albayrak M. Tramadol and levobupivacaine wound infiltration at cesarean delivery for postoperative analgesia. *J Anesth.* 2013;27:175-9.
24. Ozyilmaz K, Ayoglu H. Postoperative analgesic effects of wound infiltration with tramadol and levobupivacaine in lumbar disk surgeries. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012;24:331-5.
25. Magnano D, Montalbano R. Ineffectiveness of local wound anesthesia to reduce postoperative pain after median sternotomy. *J Card Surg.* 2005;20:314-8.
26. Eljezi V, Dualé C. The analgesic effects of a bilateral sternal infusion of ropivacaine after cardiac surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37:166-74.

27. Tsai YC, Chang PJ. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg*. 2001;92:1547-51.
28. Haeseler G, Foadi N. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain*. 2006;126:234-44.
29. Wang JT, Chung CC. Effects of local tramadol administration on peripheral glutamate-induced nociceptive behaviour in mice. *Can J Anaesth*. 2010;57:659–663.
30. Al-Haideri YAA. Comparison of local anesthetic efficacy of tramadol hydrochloride (with adrenaline) versus plain tramadol hydrochloride in the extraction of upper molar teeth. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71:2035-8.
31. Koputan MH, Apan A. The effects of tramadol and levobupivacaine infiltration on postoperative analgesia in functional endoscopic sinus surgery and septorhinoplasty. *Balk Med J*. 2012;29:391-4.
32. Alemanno F, Ghisi D. Tramadol and 0.5% levobupivacaine for single-shot interscalene block: effects on postoperative analgesia in patients undergoing shoulder arthroplasty. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:291-6.
33. Yildiz TS, Ozdamar D. Levobupivacaine-tramadol combination for caudal block in children: a randomized, double-blinded, prospective study. *Paediatr Anaesth*. 2010;20:524-9.
34. Cekic B, Geze S. A comparison of levobupivacaine and levobupivacaine-tramadol combination in bilateral infraorbital nerve block for postoperative analgesia after nasal surgery. *Ann Plast Surg*. 2013;70:131-4.
35. Ekmekçi P, Çağlar GS. Effects of different doses of tramadol added to levobupivacaine in continuous wound infusion for postoperative pain treatment following cesarean section. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2016;1-13.
36. Robaux S, Blunt C. Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus block improves postoperative analgesia dose-dependently. *Anesth Analg*. 2004;98:1172-1177.
37. Chauvin M. La kétamine dans la douleur aiguë : de la pharmacologie à la clinique. *Réanimation*. 2005;14:686-91.
38. Benhamou D. Évaluation de la douleur postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1998;17:555-72.

ANNEXE I

SCORE DE RAMSAY

Niveau	Réponse
1	Malade anxieux, agité
2	Malade coopérant, orienté et calme
3	Malade répondant aux ordres
4	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense
5	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponse aux stimulations nociceptives

QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

Question 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

1. Brûlure : OUI NON
2. Sensation de froid douloureux : OUI NON
3. Décharges électriques : OUI NON

Question 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs symptômes suivants ?

4. Fourmillements : OUI NON
5. Picotements : OUI NON
6. Engourdissements : OUI NON
7. Démangeaison : OUI NON

Question 3 : la douleur est-elle localisée dans ce territoire où l'examen met en évidence ?

8. Hypoesthésie au contact : OUI NON
9. Hypoesthésie à la piqûre : OUI NON

Question 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par

10. Le frottement : OUI NON

INTERET DU TRAMADOL EN INFILTRATION DANS L'ANALGESIE CICATRICIELLE CONTINUE APRES STERNOTOMIE (ETUDE ATLAS)

AUTEUR : FLORIANE BETHENOD

RESUME :

Introduction : La sternotomie est la voie d'abord usuelle dans la chirurgie cardiaque. Elle est à l'origine de douleurs intenses. La mise en place d'un cathéter cicatriciel pour l'administration d'anesthésiques locaux est une technique efficace recommandée. L'association d'un bolus initial de tramadol aux anesthésiques locaux pourrait encore diminuer la consommation morphinique post-sternotomie.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude monocentrique, prospective, randomisée et en double aveugle. Nous avons inclus 160 patients de chirurgie cardiaque par sternotomie bénéficiant d'un cathéter cicatriciel. Les patients ont été randomisés afin d'injecter un bolus de tramadol ou un placebo dans le cathéter dès l'entrée en réanimation. Ce bolus était suivi d'une infiltration continue de levobupivacaine 1,25% durant les 48 premières heures postopératoires. Le critère de jugement principal était la consommation de morphine. Les autres critères de jugements étaient l'évaluation de la douleur (échelle visuelle analogique), la gazométrie artérielle, le score de Ramsay, la survenue de nausées-vomissements, la durée du séjour en réanimation et hospitalier et l'apparition d'une douleur chronique à 4 mois.

Résultats : La consommation morphinique était comparable entre les deux groupes ($p = 0,102$). Il n'y avait pas de différence significative pour les scores de douleur statique ($p = 0,074$) et dynamique ($p = 0,958$). Aucun effet n'a été relevé sur la gazométrie, la sédation, les nausées-vomissements et les durées de séjour.

Conclusion : Le tramadol en association avec l'analgésie par cathéter cicatriciel après sternotomie ne diminue pas la consommation morphinique.

MOTS-CLES : analgésie ; sternotomie ; cathéter cicatriciel ; tramadol ; anesthésiques locaux.