



HAL
open science

La clonidine est-elle une alternative aux opioïdes liposolubles en adjuvant à la bupivacaïne en rachianesthésie unilatérale pour la chirurgie de la hanche ? Protocole CARAH : étude préliminaire

Émilie de Biazi

► To cite this version:

Émilie de Biazi. La clonidine est-elle une alternative aux opioïdes liposolubles en adjuvant à la bupivacaïne en rachianesthésie unilatérale pour la chirurgie de la hanche ? Protocole CARAH : étude préliminaire. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00985711

HAL Id: dumas-00985711

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00985711v1>

Submitted on 30 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Emilie DE BIAZI

Interne des hôpitaux de Nice

La clonidine est-elle une alternative aux opioïdes liposolubles
en adjuvant à la bupivacaïne en rachianesthésie unilatérale
pour la chirurgie de la hanche?

Protocole CARAH : Etude préliminaire.



Nice 2013



La clonidine est-elle une alternative aux opioïdes liposolubles
en adjuvant à la bupivacaïne en rachianesthésie unilatérale
pour la chirurgie de la hanche?

Protocole CARAH : Etude préliminaire.

THESE

Présentée et soutenue devant
La faculté de Médecine de Nice
Le 25 octobre 2013

Par Madame Emilie DE BIAZI

Née le 26 mai 1982

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
D.E.S ANESTHESIE-REANIMATION

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Michel CARLES	Président
Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES-AIME	Assesseur
Monsieur le Professeur Christophe TROJANI	Assesseur
Monsieur le Docteur Jean-Christophe ORBAN	Assesseur
Madame le Docteur Laurie MARSALLA-TRAN	Directeur

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au 1er mars 2013 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HEBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. LAPALUS Philippe
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE FICHOUX Yves
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
M. DAR COURT Guy	M. MATTEI Mathieu
M. DELMONT Jean	M. MOUIEL Jean
M. DEMARD François	Mme MYQUEL Martine
M. DOLISI Claude	M. OLLIER Amédée
M. FREYCHET Pierre	M. SCHNEIDER Maurice
M. GILLET Jean-Yves	M. SERRES Jean-Jacques
M. GRELLIER Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. HARTER Michel	M. TRAN Dinh Khiem
M. INGLES AKIS Jean-André	M. ZIEGLER Gérard
M. LALANNE Claude-Michel	
M. LAMBERT Jean-Claude	Mlle ALLINE Madeleine
M.C.A. Honoraire	
M.C.U. Honoraires	M. ARNOLD Jacques M. BASTERIS Bernard Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie M. EMILIOZZI Roméo M. GASTAUD Marcel M. GIRARD-PIPAU Fernand Mme MEMRAN Nadine M. MENGUAL Raymond M. POIREE Jean-Claude Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)

M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistique et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)

M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULLT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
Mme.	KLEEFIELD Sharon	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNE Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Michel CARLES,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse, merci pour tout l'enseignement que te me portes chaque jour, merci de me donner envie de me dépasser, je suis heureuse de travailler avec toi.

A Monsieur le professeur Marc RAUCOULES-AIME,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur TROJANI,

Je vous remercie grandement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le docteur Jean-Christophe ORBAN,

Jean-Chris, merci pour ta patience, pour tes conseils et pour ta disponibilité.
Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, ta présence est pour moi un honneur.

A ma directrice de thèse, docteur Laurie MARSALLA-TRAN,

Je n'aurai pas pu espérer mieux que toi Laurie comme directrice de thèse. Merci pour ton soutien, ton enthousiasme, ta persévérance, ta disponibilité, ta gentillesse, ton amitié. On a respecté les « dead-line », même si c'était mal parti, j'espère avoir été à la hauteur de tes espérances, merci pour tout.

A ma petite maman,

Tu es parfaite, la meilleure, la plus belle, sans toi aujourd'hui je ne serai pas là. Merci pour tout. Je t'aime

A ma sœur, Cécile,

Ta bienveillance, ta sagesse, et tes conseils m'ont toujours été d'un grand réconfort, je t'aime.

A ma famille,

Théo, Paul, Claudie, Tati Paulette, Nathalie, Philippe, Stéphanie, Fabio et Ange j'aime passer du temps à vos côtés, merci d'être là.

Petite pensée pour la Cous,

Aux cages à poules qui nous servaient de logement et aux tonnes de Tupperware disparues comme par magie pendant notre P1.

Aux filles,

Laure, Laurène, Mélissa, Célia, à toutes ces années de fac inoubliables, à nos délires, à nos aventures, nos escapades, nos craquages, à la femme agar..., merci d'être là, d'être toujours là, je ne vous le dis pas assez mais je vous kiffe.

Au mecs Aymeric, Fatou, Jeff...

A ma jeanne,

A toutes ces années d'amitiés, et à toutes les prochaines, merci d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir accueillie, épaulée, à ta petite famille Felix et Luna.

A mon Fredro, et au trio survivant, parce ce que nous c'est pas pareil...

A Isa

Au bureau de l'internat, et au meilleur bureau de tous les temps, lolo, Seb, Julie, Amélie et Julie, on s'est bien marrés quand même, bon j'n'ai pas eu ma soirée P...autour du monde mais ce n'est pas grave. A notre amitié, déjà 5 ans, mais à vos cotés on voit pas le temps passer...

A ma petite pascal, très belle rencontre, et au bout du bout qui finit toujours un jour.

A olivier, plus qu'un partenaire tu es un ami

A l'internat, à Floflo, Julie, Carine, Julien, Jean-Mich, Ludo, Amélie, François, Pampis, Sahare que de bon souvenirs cette première année, dans nos petits studios, que de soirées improvisées.

A ma Floflo, à la coloc et à ce jour de l'an mythique, on a bien fait de la louer cette maison quand même. Je suis heureuse que tu aies trouvé ton bonheur à La réunion.

Aux incontournables, Cécé, Xavier, Yo, Rony, Nico, Mathieu, à la folie et à l'improbable, toujours partants, toujours plus fous toujours plus loin, que cela ne s'arrête jamais.

A la relève, Claire, Rom, Eve-marie, et tous les jeunes, je vous souhaite un internat aussi bon que le mien, y'a pas mieux que nous...

A l'équipe d'anesthésie du pôle CROA, Rose marie, Caro, Lola, Philippe, Patrick, Louis-jean, Claude, merci de m'avoir accueillie et aidée durant cette dernière année, je suis très heureuse de venir travailler avec vous.

Aux anesthésistes de l'hôpital saint Roch, Manue, Thomas, Sabi, Christine.

Manue spécial dédicace pour toi,

A tous les AR qui nous enseignent, et à ceux qui nous ont enseigné, merci tu temps que vous consacrez pour nous, toujours avec bonne humeur: Steph, Lolo, JC, Aurélie, diane, Vincent, Grisha, Steph, Merwan, Loic, Coco, Jc, Audrey, flo, Annick, Michèle. Jean Paul, Philippe S, Alphonse, et tous ceux que j'oublie.

Aux IADES de st ROCH, toujours de bon conseil, toujours enthousiastes, c'est un plaisir de travailler à vos côtés depuis un an, et ce n'est que le début.

Aux personnels du bloc st Roch, ont l'aime ce bloc quand même.`

Aux infirmières de traumato,

Table des matières

I.	INTRODUCTION	1
II.	PRE REQUIS	3
1	LA RACHIANESTHESIE	3
1.1	INTRODUCTION	3
1.2	RAPPEL ANATOMIQUE	3
1.3	INDICATION DE LA RACHIANESTHESIE EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	4
1.4	CONTRE INDICATIONS A LA RACHIANESTHESIE	5
1.5	COMPLICATIONS	5
1.5.1	ECHecs	5
1.5.2	EFFETS HEMODYNAMIQUES DE LA RACHIANESTHESIE	5
1.5.3	RISQUE INFECTIEUX	6
1.5.4	LE SYNDROME POST BRECHE (SPB)	7
1.5.5	LA DYSFONCTION VESICALE	7
1.6	TECHNIQUE PERMETTANT DE LIMITER LES EFFETS HEMODYNAMIQUES DE LA RACHIANESTHESIE	8
1.6.1	RA INJECTION UNIQUE : PETITE DOSE	8
1.6.2	RA UNILATERALE	8
2	DONNEES SCIENTIFIQUES SUR LES ADJUVANTS	8
2.1	LE SUFENTANIL	8
2.1.1	MECANISME D'ACTION DU SUFENTANIL	8
2.1.2	DONNEES CLINIQUES	9
2.2	LA CLONIDINE	9
2.2.1	MECANISME DE L'ACTION ANALGESIQUE DE LA CLONIDINE (51).	10
2.2.2	ETUDE DE <i>DOBRYDNJOV</i> (2005) (9)	11
3	LA CHIRURGIE UNILATERALE DE HANCHE	12
3.1	LA CHIRURGIE ARTHROPLASTIQUE PROGRAMMEE DE LA HANCHE	13
3.2	LA FRACTURE DE L'EXTREMITE SUPERIEURE DU FREMUR	14
III.	MATERIEL ET METHODE	18
1	OBJECTIFS DE L'ETUDE	18
1.1	OBJECTIF PRINCIPAL	18
1.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	18
2	CARATERISTIQUE DE L'ETUDE	18

3	PATIENTS	18
3.1	CRITERES D'ELIGIBILITE	18
3.2	CRITERES DE NON-INCLUSION	18
3.3	CRITERES D'EXCLUSION	19
4	PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE	19
4.1	RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE	19
4.2	INCLUSION DES PATIENTS DANS LE CADRE DE L'URGENCE	19
4.3	RANDOMISATION	20
4.4	PRISE EN CHARGE AU BLOC OPERATOIRE :	20
4.4.1	PREMEDICATION :	20
4.4.2	PREPARATION ET ETIQUETAGE DES PRODUITS	21
4.4.3	INSTALLATION ET PONCTION	21
4.4.4	ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS DE L'ETUDE	21
4.4.5	MESURE DES PARAMETRES	22
4.4.6	PROTOCOLE DE CHIRURGIE	22
4.4.7	EVALUATION DE LA DOULEUR POST OPERATOIRE	23
4.4.8	EVALUATION DE LA CONSOMMATION MORPHINIQUE POST OPERATOIRE :	23
4.4.9	EVALUATION DES EFFETS INDESIRABLES	23
4.5	CRITERES D'EVALUATION	23
4.5.1	CRITERE PRINCIPAL	23
4.6	CRITERES SECONDAIRES	23
4.7	ANALYSE STATISTIQUE	24
4.7.1	RECUEIL DE DONNEES	24
4.7.2	CALCUL DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON	24
4.7.3	ANALYSE STATISTIQUE	25
IV.	RESULTATS	26
1.	DONNEES GLOBALES	26
2	DONNEES COMPARATIVES SELON LES GROUPES	28
V.	DISCUSSION	30
VI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33
VII.	ANNEXES	39

I. INTRODUCTION

La rachianesthésie (RA) est une technique d'anesthésie loco-régionale permettant une anesthésie du pelvis, ou une anesthésie uni- ou bilatérale des membres inférieurs, par l'injection dans le cul-de-sac dural d'une solution anesthésique.

Les produits anesthésiques utilisés sont essentiellement des anesthésiques locaux (AL) de la famille des amino-amides, tels que la bupivacaïne ou la ropivacaïne. Leur durée d'action, en RA, est de 2 à 4h selon les posologies utilisées (1)(2).

La RA, contrairement à l'anesthésie péridurale, ne permet pas d'entretien analgésique pour couvrir les premières heures post-opératoires. De ce fait le bénéfice en terme d'anesthésie loco-régionale n'est pas persistant pour l'analgésie post opératoire, nécessitant le recours à une analgésie par voie systémique.

L'utilisation d'adjuvant a été proposée pour répondre à ce problème ; en particulier, le recours à l'adjonction d'un morphinique liposoluble synthétique ajouté à la solution d' AL injecté en RA est sensé prolonger l'analgésie post-opératoire et est à ce jour l'adjuvant le plus utilisé en RA. Néanmoins, les données de la littérature sont limitées et contradictoires quand aux bénéfices cliniques des morphiniques liposolubles en RA. De plus, les morphiniques ont le désavantage d'exposer à des complications de type rétention d'urine (RAU), nausées et/ou vomissements postopératoires (NVPO), voire phénomène d'hyperalgésie majorant la douleur postopératoire (3)(4)(5)(6)(7)(8).

La clonidine est un agoniste α_2 -adrénergique, proposé comme adjuvant en anesthésie loco-régionale périnerveuse et périmédullaire. Son efficacité a été démontrée en terme de potentialisation de l'effet anesthésique et d'allongement de la durée d'analgésie post opératoire (9)(10). De plus, la clonidine par voie intrathécale (IT) exhibe des effets anti hyperalgésiques (11)(12). Les effets AL de la clonidine ne semble pas dose-dépendants, les différentes doses évaluées exhibant le même bénéfice en terme d'analgésie. Ainsi la dose minimale efficace reste à déterminer. Par ailleurs la clonidine présente des effets indésirables de type bradycardie, hypotension ou encore somnolence.

Une des indications majeures de la RA est l'anesthésie pour cure chirurgicale de la fracture du col fémoral chez la personne âgée, et d'une manière plus générale pour la chirurgie orthopédique prothétique. Dans ces conditions, la RA est supérieure à l'anesthésie générale (AG) en terme de limitation des effets indésirables à court et moyen terme (morbidité post opératoire) (13)(14).

L'hypothèse que nous formulons est celui d'une supériorité de la clonidine par rapport aux morphiniques liposolubles en adjuvant en RA unilatérale, pour prolonger la durée d'analgésie post

opératoire, en chirurgie de la hanche chez la personne âgée. Cette supériorité doit s'accompagner d'un meilleur ratio bénéfice/risque en limitant les effets secondaires liés à l'utilisation d'adjuvant (par rapport à la bupivacaïne seule). La perspective est de proposer la clonidine à faible dose en alternative aux morphiniques liposolubles comme adjuvant permettant d'améliorer l'analgésie postopératoire de la RA en chirurgie orthopédique.

Pour cela, nous avons mené une étude prospective randomisée comparant le sufentanil (morphinique liposoluble) à deux doses de clonidine en adjuvant en RA unilatérale pour chirurgie de la hanche chez la personne âgée.

II. PRE-REQUIS

1 LA RACHIANESTHESIE

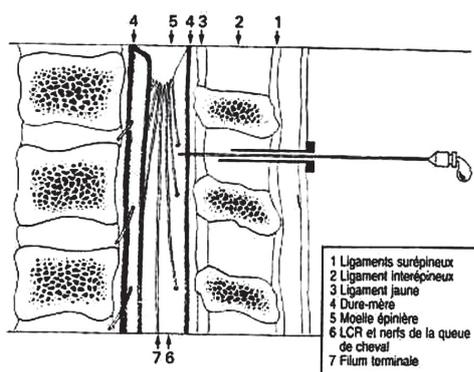
1.1 INTRODUCTION

La RA est la première anesthésie locorégionale décrite il y a plus de cent ans. En effet, c'est en 1885 que Corning injecta de l'hydrochlorate de cocaïne entre deux vertèbres d'un chien constatant ainsi une « faiblesse » au niveau des membres inférieurs. En 1898 Bier fit la même démarche en s'injectant dans l'espace intrathécale de la cocaïne avant de commencer à l'utiliser en pratique clinique chez l'homme. Au même moment en France, Tuffier démontra l'efficacité de la « rachidienne » chez l'homme. Cependant, ces premiers essais s'accompagnèrent d'effets secondaires à type de vomissements, trémor, dépression cardiorespiratoire, euphorie et toxicomanie. C'est pour cela que Braun, dès 1897, recommandait déjà l'adjonction d'adrénaline afin de diminuer la résorption systémique et prolonger la durée d'analgésie. Puis, la recherche de nouveaux produits synthétiques moins toxiques que la cocaïne permit la mise au point des AL. Bien qu'ayant connue la « concurrence » de la péridurale et de l'AG, la RA représente environ 30 % des anesthésies locorégionales réalisées en France(15) soit 600000 RA par an. L'utilisation fréquente de cette technique réside dans sa simplicité et dans l'efficacité du blocage neuronal obtenu. L'intérêt de cette technique par rapport à l'anesthésie générale en terme de morbidité a été démontré (13) même si cette supériorité resté controversé dans la littérature(16) .

1.2 RAPPEL ANATOMIQUE

Sur le plan anatomique, les vertèbres et les ligaments vertébraux avec, de la profondeur à la superficie, le ligament jaune, le ligament interépineux, et le ligament susépineux, forment le canal ostéoligamentaire du rachis qui contient le sac dural, limité par les méninges. L'espace sous-arachnoïdien, entre l'arachnoïde et la pie-mère en continuité avec les ventricules cérébraux, se termine en cul-de-sac au niveau des Racines nerveuses sacrées. Il contient le LCR et des structures nerveuses avec la moelle jusqu'au Vertèbre lombaire, puis la queue de cheval et le filum terminale d'où naissent les racines rachidiennes qui quittent le sac dural par les trous de conjugaison (Fig.1).

Figure 1 : Rachianesthésie : données anatomiques.



La RA est une ponction lombaire avec administration d'un AL dans le liquide céphalorachidien (LCR). L'objectif de la RA est de réaliser un bloc sensitif et moteur des membres inférieurs et de l'abdomen afin de permettre la chirurgie dans cette région. Pour cela il faut injecter une solution d'AL en sous- arachnoïdien. Elle entraîne aussi un bloc sympathique, habituellement non désiré, responsable des effets hémodynamiques.

La bupivacaïne est la molécule la plus utilisée en France (15). Dix mg de bupivacaïne produisent un bloc sensitif médian en T10 de 88 ± 40 min., avec une régression entre 2 niveaux de 33 ± 16 min. (1). La régression du bloc sensitif est proportionnelle à la dose d'AL; on observe une régression du bloc sensitif en L2 au bout de 127 ± 41 min. pour 10mg de bupivacaïne (1) alors qu'avec 15 mg la régression en L5 est obtenue au bout de 210 min. (150-270) (17). La durée du bloc moteur est également dose-dépendante avec 251 ± 65 min. pour 15 mg (2) contre 184 ± 59 min. pour 10 mg (1).

Dix mg de bupivacaïne hyperbare produisent un bloc sensitif en T8 (T6-T10) pour une durée de bloc moteur de 100 ± 24 min. et de 194 ± 26 min. pour le bloc sensitif (18). Un âge élevé nécessite une réduction des doses d'AL. Sept milligrammes et demi de bupivacaïne seraient suffisants pour obtenir un bloc en T8 (T6-T10) chez le sujet âgé opéré d'une fracture du col du fémur (19). Cependant même si 7,5 mg et 10 mg permettent d'obtenir un niveau sensitif en T8 pour une arthroscopie de genou, l'inconfort du garrot est augmenté dans le groupe faible dose (20).

1.3 INDICATION DE LA RACHIANESTHESIE EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

La RA permet la réalisation de la plupart des chirurgies du membre inférieur, de la chirurgie ambulatoire à la chirurgie prothétique, dont la durée n'excède pas deux heures. La technique de RA unilatérale permet de limiter les effets hémodynamiques délétères du bloc sympathique, élément particulièrement intéressant chez le sujet âgé.

1.4 CONTRE INDICATIONS A LA RACHIANESTHESIE

Les contre-indications à la RA sont:

- Refus du patient
- Patient non coopérant
- Hypovolémie, état de choc
- ASA 4
- Infection au point de ponction
- Trouble de hémostasie, traitement anticoagulant en cours
- Insuffisance cardiaque, HTA non contrôlée
- Péricardite constrictive, valvulopathies avec obstacle à l'éjection systolique
- HTIC, pathologies neurologiques en poussées, anomalies morphologiques
- Allergie aux produits utilisés

1.5 COMPLICATIONS

1.5.1 ECHECS

L'incidence des échecs se situe autour de 0,6 % (21). On distingue, les échecs de ponction et l'anesthésie insuffisante.

Les échecs de ponctions sont favorisés par des variations anatomiques rendant difficiles les repères cutanés de ponction (obésité, déformations rachidiennes, âge avancé). Ces variations majorent le taux d'échecs, avec par exemple chez le sujet âgé, des taux d'échecs pouvant aller jusqu'à 6% (22). Les échecs après la ponction sont imprévisibles et de causes multiples. Les causes anatomiques retrouvent essentiellement les kystes extraduraux, l'existence de trabéculations conjonctives ou autres structures ligamentaires sous arachnoïdiennes, constituant un obstacle à la diffusion des anesthésiques locaux (23). L'extension céphalique du bloc ou sa durée insuffisante sont les causes les plus fréquentes d'échec.

1.5.2 EFFETS HEMODYNAMIQUES DE LA RACHIANESTHESIE

Les effets hémodynamiques sont essentiellement dus à l'étendue du bloc sympathique, lui même dépendant de la dose AL injectée.

1.5.2.1 Bloc sympathique et rachianesthésie

Effet de la RA sur le système résistif

Le blocage sympathique induit par la RA entraîne rapidement une vasodilatation artérielle et artériolaire dans les territoires concernés. Il n'y a pas de variation significative des résistances vasculaires systémiques si le niveau du bloc sensitif est inférieur à T₁₀ (24). Ceci est lié, d'une part à la faible extension du bloc sympathique qui ne concerne qu'un territoire musculocutané, et d'autre part, à la vasoconstriction réflexe dans les territoires non concernés par le bloc, par la mise en jeu de mécanismes de compensation. En effet, la réduction de la pression artérielle liée à

la vasodilatation induite par la RA va entraîner une augmentation du tonus vasculaire sympathique dans les territoires non bloqués, par le biais du baroréflexe. L'efficacité de la réponse du baroréflexe est liée à l'étendue des territoires non concernés par le bloc sympathique, et donc inversement proportionnelle à l'étendue du bloc neuronal. Les modifications des diamètres artériel et artériolaire liées à la RA sur la postcharge ont une grande variabilité interindividuelle. Elle est liée à l'âge et au tonus vasculaire, les mécanismes compensatoires étant plus efficaces chez les sujets jeunes.

Effet de la RA sur le système capacitif

Le retentissement hémodynamique de la RA est la conséquence des effets du blocage sympathique sur le réservoir veineux (25)(26). L'innervation sympathique est proportionnelle entre les artères et les veines d'un même territoire, mais le tonus adrénérgique est plus faible sur les veines.

La dénervation abolit donc le tonus vasculaire veineux, et la dilatation veineuse est totale. La vasodilatation artérielle favorise la distension du secteur capacitif et le stockage de sang dans les territoires déclives. La séquestration du sang dans les réservoirs veineux au cours de la RA dépend de la position du patient et de l'étendue du blocage. Pour un niveau sensitif inférieur à T₁₀, le compartiment veineux des membres inférieurs, du bassin et les veines des masses musculaires lombaires dont le niveau est inférieur à celui de l'oreillette droite, sont impliqués. Lorsque le niveau sensitif est supérieur ou égal à T₆, les nerfs grands splanchniques sont concernés par le blocage ; le stockage de sang dans le territoire hépatosplanchnique a un retentissement significatif puisqu'il représente plus de 20 % de la volémie. Une sympathectomie subtotale secondaire à une RA étendue chez un patient en position proclive peut provoquer l'exclusion de 50 % de la volémie.

Hypotension artérielle et RA

Au-delà de 50 ans, une hypotension artérielle apparaît chez 75 % des patients alors que cette complication n'est notée que chez 36 % des sujets plus jeunes (27). Essentiellement liée à l'accumulation de sang dans les territoires vasculaires concernés par le blocage neuronal, la baisse de la pression artérielle n'est pas linéairement corrélée avec le niveau sensitif. Son ampleur varie en fonction de trois niveaux remarquables : RA basse concernant les territoires veineux lombaires et les membres inférieurs (< T₁₀), RA haute concernant également le réservoir veineux hépatosplanchnique (< T₅), RA étendue avec sympatholyse cardiaque (> T₅), sans évoquer la RA « totale » au cours de laquelle une dépression cardio- respiratoire centrale associée avec un coma, domine le tableau.

1.5.3 RISQUE INFECTIEUX

La méningite est la complication infectieuse la plus grave. L'incidence de cette complication est comprise entre 3,7 et 7,2 pour 100 000 (28). La particularité de ces méningites tient compte des germes habituellement identifiés, différents de ceux classiquement responsables de méningites communautaires ou post opératoires. Les germes les plus

fréquemment retrouvés sont habituellement des Cocci Gram positifs, essentiellement des staphylocoques ou des streptocoques α hémolytiques. Ils sont originaires soit de la peau, soit de la flore commensale de la salive de l'opérateur réalisant la ponction (29). Il s'agit donc presque toujours d'une faute d'asepsie, par mauvaise désinfection cutanée ou masque facial absent (30)(31). La gravité de cette complication et les résultats des études renforcent la nécessité du respect des règles d'asepsie lors de la réalisation de ce geste.

1.5.4 LE SYNDROME POST BRECHE (SPB)

Le SPB correspond à la survenue dans les suites d'une RA, d'une céphalée uni ou bilatérale à prédominance fronto-occipitale s'aggravant en orthostatisme et partiellement corrigée par le décubitus. On retrouve fréquemment associés à cette symptomatologie des cervicalgies, des acouphènes, une diplopie, des nausées, une photophobie. Le diagnostic est essentiellement clinique. Le SPB perdure en moyenne une semaine, rarement plus de deux mais peut se prolonger pendant plusieurs mois, voire se compliquer d'hématome sous dural (32). La physiopathologie actuellement retenue est celle de la fuite de LCR par le trou de ponction (33). La diminution du volume du LCR entraîne une chute de la pression IT et une expansion volumique compensatrice des veines cérébrales, avec majoration du débit sanguin cérébral. Cette modification de débit explique les céphalées (34). Les autres signes neurosensoriels sont expliqués par des phénomènes de tractions sur les structures encéphaliques non amorties par la colonne liquidienne, en particulier sur le nerf trijumeau (céphalées frontales), le nerf glosso-pharyngien et le nerf vague (céphalées occipitales, nausées), le nerf cochléo-vestibulaire (vertiges, troubles auditifs) et les premières racines cervicales (cervicalgies) (35). Le caractère postural est expliqué par la majoration de l'hypotension intrathécale liée à l'orthostatisme.

L'incidence du SPB a considérablement diminuée depuis l'introduction d'aiguille de faible calibre à biseaux atraumatiques de type « pointe crayon » (36). Ce syndrome est rare chez le sujet âgés (15).

1.5.5 LA DYSFONCTION VESICALE

Complication la plus fréquente des 24 premières heures, elle est liée aux blocages des racines nerveuses des ganglions et de la moelle elle-même. Les fibres autonomes étant les plus fines, elles sont bloquées en premier et leur récupération est tardive. Le retour à une miction normale n'est possible qu'après levée du bloc végétatif du détrusor, qui est le dernier bloc à se lever. Une miction spontanée n'est possible qu'après levée du bloc au niveau de S3. La durée du bloc est fonction de l'AL utilisé (37). Un bloc prolongé peut être à l'origine d'une hyper distension de la vessie. Les morphiniques majorent cette atteinte vésicale (38)(39). Dans la stratégie de prévention des effets de la dysfonction vésicale secondaire à la RA plusieurs paramètres doivent être pris en compte : la durée de l'intervention, le choix de l'AL, l'adjonction d'un morphinique, l'expansion volémique. L'expansion volémique est un paramètre facile à contrôler. Le volume de cristalloïde perfusé, qui se transforme en peu de temps en volume vésical, doit être restreint afin de limiter le volume urinaire et d'atténuer les effets de la dysfonction vésicale. Les

vasoconstricteurs doivent être utilisés en alternative au remplissage en l'absence d'hypovolémie vraie.

1.6 Technique permettant de limiter les effets hémodynamiques de la rachianesthésie

1.6.1 RA injection unique : petite dose

La dose d'AL est le facteur le plus important pour déterminer l'extension de la rachianesthésie. Utiliser de petites doses permet donc de limiter la hauteur du bloc sympathique, et dans ce cas, d'engendrer peu d'effets hémodynamiques (40). Le risque de défaut d'efficacité anesthésique justifie le recours à un adjuvant (40).

1.6.2 RA unilatérale

Il est également possible de réaliser une RA latéralisée du côté à opérer afin de minimiser les conséquences hémodynamiques : c'est la RA unilatérale (41)(42). La RA unilatérale consiste à « fixer » l'anesthésie rachidienne du côté à opérer par une position en décubitus latéral pour la ponction rachidienne. Le bloc sympathique étant alors unilatéral, les conséquences hémodynamiques sont moindres. Pour cela, il faut injecter en IT une solution d'AL en dirigeant l'orifice de l'aiguille vers le côté à opérer, chez un patient positionné en décubitus latéral et qui sera maintenu ainsi de 10 à 20 minutes.

2 DONNEES SCIENTIFIQUES SUR LES ADJUVANTS

2.1 LE SUFENTANIL

2.1.1 Mécanisme d'action du sufentanil

Les morphiniques dépriment la transmission des messages nociceptifs par une action directe sur les récepteurs opioïdes des couches superficielles de la corne dorsale de la moelle et probablement par une action indirecte au niveau supraspinal. Ils ne sont pas dotés de propriétés anesthésiques locales, ils n'entraînent ni bloc moteur, ni bloc sympathique(3).

Le choix d'un morphinique repose essentiellement sur ses propriétés pharmacocinétiques. Le sufentanil est la substance la plus liposoluble, en comparaison aux autres opioïdes liposolubles comme le fentanyl, ou hydrosoluble comme la morphine. Il possède le plus faible coefficient de transfert du LCR vers la moelle et l'espace péri-dural avec un transfert rostral limité (43) et expose donc moins au risque de dépression respiratoire retardée que la morphine, qui a un transfert rostral élevé (44). Cependant le sufentanil peut diffuser au sein des structures cérébrales en cas d'injection lombaire haute (45). La diffusion rostrale associée au transfert du compartiment spinal vers le compartiment péri-dural puis central, ce qui explique en partie la

sédation associée lors de l'utilisation d'opioïdes intrathécaux et le risque de dépression respiratoire en cas de dose élevé (46).

Le sufentanil est une molécule liposoluble rapidement éliminée du LCR. L'analgésie s'installe rapidement, en quelques minutes mais elle est brève. En pratique, l'association de 5-10 µg de sufentanil aux AL procure une analgésie de 2 à 5 H (3). Pour la voie IT, les doses habituellement recommandées sont de 5 (5-10) µg pour le sufentanil, des doses plus importantes augmentent l'incidence des effets secondaires (47). Associés aux AL, il prolonge la durée et la qualité du bloc sensitif (3).

2.1.2 Données cliniques

Dans une étude portant sur la RA continue pour des PTH, l'administration post opératoire de sufentanil (7,5 µg) et de fentanyl (40 µg) permet d'obtenir des score EVA <3 en 5 min sur une durée dépassant les 200 minutes pour les 2 groupes sans différence significative entre les groupes (4). Dans une autre étude portant sur la rachianesthésie au cours de RTUP, les auteurs retrouvent que 5 µg de sufentanil associé à 4 mg de bupivacaine hyperbare produit un bloc sensitif plus élevé (T11 (S1-T6)) que 25 µg de fentanyl (L1 (S1-T6)) sans différence significative sur la durée des blocs sensitif et moteur, et un délai de première demande d'antalgique significativement prolongé avec le sufentanil (10,6±3,8h contre 7 ± 3,6h) (5). Dans une méta-analyse incluant 3338 patients Pöpping retrouve que le fentanyl IT (10 à 50 µg) allonge la durée de l'analgésie post opératoire avec une différence moyenne pondérée de 114 (60-180) min. sans effet dose dépendant. L'association morphine IT (0,05 à 2 mg) et AL prolonge cette durée de 503 min. (315-641) et réduit les score EVA à H12 (6). Selon les auteurs, les données concernant le sufentanil ont été trop faibles pour être analysées. Une étude récente évaluant l'échec de la rachianesthésie (48), avec une incidence d'échec de 3,2% (2,2-4,2), l'absence d'adjuvant est prédictive d'échec de RA avec un OR de 2,32 (IC95%, 1,2-4,5) (p=0,01). Cette étude renforce indirectement l'intérêt du sufentanil (adjuvant majoritaire de l'étude) pour l'amélioration de la qualité du bloc anesthésique. L'adjonction de sufentanil permet également de réduire les doses d'anesthésique locaux en injection intrathécale et donc d'améliorer la stabilité hémodynamique per opératoire (49)(50).

2.2 LA CLONIDINE

La clonidine est un agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques de la classe des imidazolines, longtemps utilisée comme antihypertenseur mais supplantée dans cette indication par d'autres agents pharmacologiques. En plus de sa capacité à faire baisser la pression artérielle et la fréquence cardiaque, la clonidine a de nombreuses autres propriétés qui en font un produit souvent utilisé dans le contexte de l'anesthésie, de la réanimation et du traitement de la douleur. Du fait de son action sédative, la clonidine diminue significativement les besoins en anesthésiques, elle supprime le frisson thermorégulateur souvent observé en post-anesthésie, elle renforce l'action des anesthésiques locaux lors de la réalisation de blocs et possède une action analgésique qui la fait associer à d'autres antalgiques pour contrôler la douleur postopératoire. En réanimation, la clonidine est utilisée comme agent sédatif et pour traiter les syndromes de sevrage aux opiacées ou à l'alcool. Les indications multiples de la clonidine et la multiplicité de ses effets s'expliquent par une distribution large des récepteurs alpha 2

adrénergiques qui interviennent dans diverses régulations physiologiques comme la thermorégulation ou la régulation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'état de vigilance et de la nociception. La compréhension du rôle du système alpha 2 adrénergique dans le contrôle de la transmission douloureuse est une acquisition des 15 dernières années qui a conduit à l'emploi de la clonidine comme agent analgésique. L'action du système adrénergique s'intègre dans la régulation de la nociception au niveau de la corne postérieure de la moelle et interfère avec celle d'autres systèmes dont elle potentialise l'effet. La clonidine n'est que l'un des représentants de la classe des agonistes alphas 2 adrénergiques, dont la sélectivité vis-à-vis de ce type de récepteurs est incomplète.

2.2.1 Mécanisme de l'action analgésique de la clonidine (51).

Les stimulations nociceptives provenant des fibres afférentes A delta et C sont transmises à certains neurones de la corne postérieure de la moelle, dits neurones convergents. L'activité des neurones convergents est régulée par les voies noradrénergiques descendantes issues de noyaux (réticulée, locus coeruleus, locus subcoeruleus) du tronc cérébral. La stimulation de ces voies neuronales inhibe la transmission douloureuse et libère de la noradrénaline. L'application iontophorétique de noradrénaline inhibe l'activité des neurones convergents de la corne postérieure induite par la stimulation des fibres A delta et C. Cette action est bloquée par l'administration d'inhibiteurs sélectifs des récepteurs alpha 2 adrénergiques. Chez les animaux, l'administration intrathécale de noradrénaline produit un effet antalgique après stimulation douloureuse. Comme la noradrénaline, la clonidine bloque l'activité des neurones convergents induite par la stimulation des fibres A delta et C, et son effet est antagonisé par des inhibiteurs sélectifs des récepteurs alpha 2 adrénergiques.

Il existe plusieurs sous-types de récepteurs alpha 2 adrénergiques (alpha 2 A-D). Le sous-type alpha 2 A prédomine au niveau de la corne postérieure de la moelle et est certainement impliqué dans la régulation de la nociception. La clonidine est spécialement active sur les récepteurs alpha 2 A. La liaison entre l'agoniste et le récepteur aboutit à une hyperpolarisation cellulaire qui rend la cellule (neurone convergent) réfractaire aux stimulations périphériques.

Les agonistes alpha 2 adrénergiques interagissent avec d'autres cellules que les neurones convergents de la corne postérieure, comme le laisse à penser le fait qu'ils augmentent la concentration d'acétylcholine et d'enképhalines dans le LCR et qu'ils augmentent de façon synergistique l'action analgésique des opiacés. L'hypothèse est donc que non seulement les voies descendantes noradrénergiques inhibent directement la transmission nociceptive, mais qu'elles stimulent des interneurons qui renforcent leur action.

Par ailleurs, il est démontré que la clonidine prévient ou antagonise les syndromes de sevrage résultant de la privation brutale de morphinique faisant suite à une administration prolongée. Cet effet peut être en rapport avec l'atténuation de l'hyperactivité du locus coeruleus qui fait suite à l'arrêt de l'administration de morphine.

Enfin la clonidine exerce des effets anesthésiques et analgésiques périphériques. En particulier elle potentialise le bloc des AL et augmente considérablement la durée de l'anesthésie et de l'analgésie produite par les AL. L'absence de neurotoxicité en fait un complément de choix des morphiniques. La durée du bloc anesthésique et analgésique dépend de la dose de clonidine. Les effets secondaires (hypotension artérielle, bradycardie et somnolence) sont dose-dépendants

et limitent donc les doses utilisées à 15 à 75 µg par voie intrathécale (47). La clonidine provoque une sédation non liée à la dépression respiratoire et neutralise le frisson qui accompagne parfois l'installation de la rachianesthésie.

2.2.2 Etude de Dobrydnjov (2005) (9)

Dans ce travail randomisé en double aveugle, les auteurs ont évalué l'effet de l'adjonction de clonidine aux AL en péri-rachianesthésie chez 60 patients opérés d'une PTH unilatérale. L'ensemble des patients recevaient une RA avec 17,5 mg de bupivacaine avec 15 µg de clonidine (groupe BC-RC) ou sans clonidine (groupe B-R et B-RC). En post opératoire une péridurale était débuté avec de la ropivacaine 4mg.H⁻¹ (groupe B-R) associé à 40 µg.h⁻¹ de clonidine (groupe BC-RC et B-RC). L'étude comparative des groupes montre que l'adjonction de clonidine en RA allonge significativement la durée des blocs moteurs et sensitifs (Fig. 2).

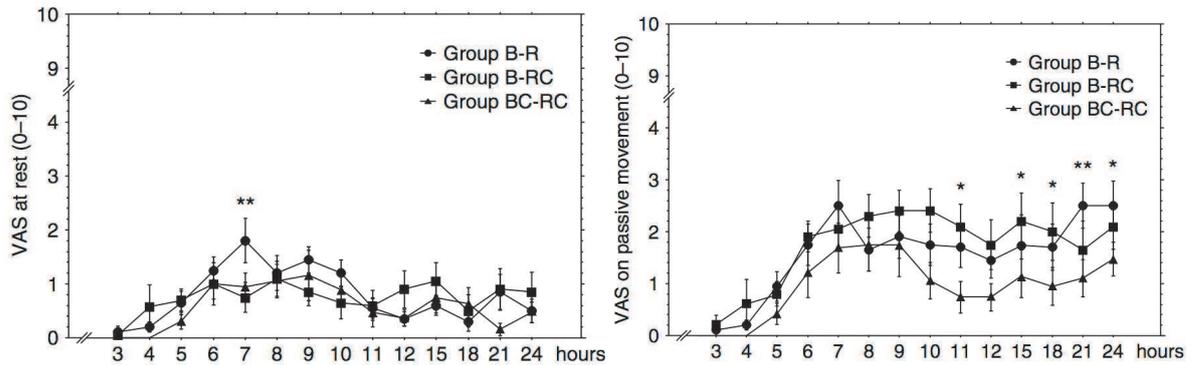
En post opératoire le groupe BC-RC ayant reçu de la clonidine en injection intrathécale présente de façon significatif des score de douleur moins élevés (Fig. 3) et une consommation morphinique plus faible (Fig. 4).

Characteristics of anesthesia, analgesia and motor block after spinal anesthesia.				
	Group B-R	Group B-RC	Group BC-RC	P-value
Highest pinprick level; median (range)	T6 (T10-T3)	T6 (T9-T3)	T5 (T9-T2)	0.319
Highest touch level; median (range)	T8 (L2-T4)	T9 (L1-T4)	T8 (T12-T4)	0.355
Changes of thermal thresholds 2 segments above pin-prick level 30 min after spinal injection				
for cold; °C	-0.300 ± 1.266	-0.332 ± 1.231	-3.444 ± 1.713*	0.001
for warmth; °C	0.805 ± 2.227	0.679 ± 1.755	1.850 ± 2.367*	0.001
for heat pain; °C	0.670 ± 2.219	0.789 ± 1.819	1.183 ± 4.715	0.051
Number of patient with intraoperative pain	2	0	0	0.799
Duration of anesthesia at T12; (min)	175 ± 11	173 ± 13	193 ± 26*	0.005
Duration of anesthesia at L2; (min)	203 ± 44	199 ± 39	240 ± 41*	0.011
Duration of analgesia at T12; TES (min)	262 ± 43	251 ± 31	318 ± 86*	0.001
Duration of analgesia at T12; pin-prick (min)	205 ± 30	208 ± 37	283 ± 54*	0.001
Duration of analgesia at L2; TES (min)	317 ± 41	311 ± 38	377 ± 49*	0.007
Duration of analgesia at L2; pin-prick (min)	248 ± 40	247 ± 56	333 ± 59*	0.001
Regression time to Bromage 0 (min)	243 ± 49	239 ± 46	285 ± 57*	0.011
Time to the first morphine request (min)	350 ± 89	328 ± 101	458 ± 126*	0.001

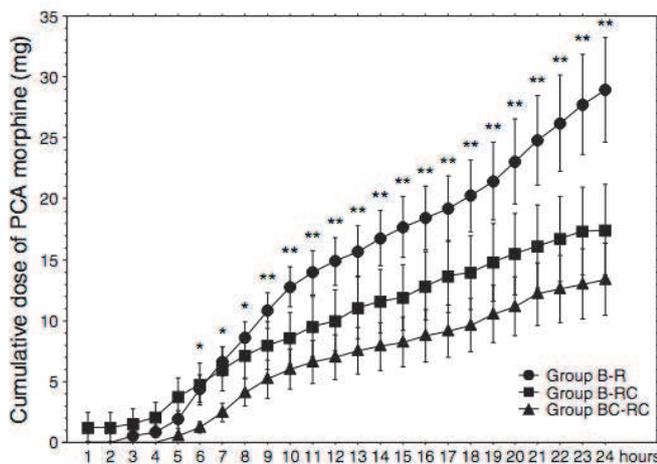
*Significant difference compared to Groups B-R and B-RC.
All values are median (range), or mean ± SD, or numbers.

Figure 2 : Etude Dobrydnjov, caractéristique de l'anesthésie, l'analgesie et du bloc moteur après RA selon les groupes

Figure 3 : Etude Dobrydnjov, douleurs au repos et à la mobilisation, des 24 premières heures post- opératoire, évaluées par le score EVA.



*Fig. 1. Mean postoperative visual analog pain score (VAS; mean \pm SE) assessed at rest and on passive movements at different times during the 24-h follow-up after spinal injection. Arrows showed start of epidural infusion (open arrow for Groups B-R and B-RC, filled arrow for Group BC-RC). *Significant difference between Group BC-RC and Groups B-R and B-RC; and **significant difference between Group B-R and Groups B-RC and BC-RC.*



*Fig. 2. Cumulative postoperative patient controlled analgesia (PCA) with IV morphine (mg \pm SE) in the investigated groups during the first 24h after spinal anesthesia. Arrows showed start of epidural infusion (open arrow for Groups B-R and B-RC, filled arrow for Group BC-RC). *Significant difference between Group BC-RC and Groups B-R and B-RC; and **significant difference between Group B-R and Groups B-RC and BC-RC.*

Figure 4 : Etude Dobrydnjov, dose cumulé de morphine consommée sur les 24 heures post opératoire.

3 LA CHIRURGIE UNILATERALE DE HANCHE

La chirurgie de la hanche de l'adulte de plus de 65 ans est une chirurgie fréquente. On distingue la chirurgie arthroplastique programmée pour pathologies chroniques et la chirurgie d'urgence pour les fractures.

3.1 LA CHIRURGIE ARTHROPLASTIQUE PROGRAMMEE DE LA HANCHE

La chirurgie pour arthroplastie totale de hanche est l'une des chirurgies orthopédiques les plus fréquentes réalisées en France. Chaque année près de 120000 nouvelles prothèses totale de hanche (PTH) sont mise en place en France (52). Cette chirurgie est une chirurgie fonctionnelle.

Selon le registre de la SOFCOT 2011 (53), qui récence 7 331 PTH de première intention entre 2006 et 2011. L'âge moyen des patients est de 70±12 ans, 56% sont de sexe féminin et 44 % sont de sexe masculin. La coxarthrose primitive représente l'indication principale pour les 3/4 des hanches prothésées (75%), devant la dysplasie (6%) et l'ostéonécrose de la tête fémorale (5%). Dans le choix du matériel 90.5% des implants sont de type conventionnel, 6,9% a double mobilité. Tous les autres types d'arthroplasties représentent moins de 1% de l'ensemble (tableau 1) (Fig. 5et 6). Plus de 53% des arthroplasties sont à fixation non cimentée.

Type de prothèse	Fréquence	%
PTH a tige fémorale	6632	90,47
PTH avec cupule à double mobilité	506	6,90
Prothèse fémorale a cupule mobile	157	2,14
PTH à tige fémorale courte	9	0,12
Resurfaçage total	5	0,07
Autre	22	0,30

**Tableau 1 : rapport SOFCOT 2011.
Types de PTH de première intention**



Figure 5 : Prothèse totale



Figure 6 : Resurfaçage total

Entre 2006 et 2011, 1013 ré-interventions de prothèses totales de hanche ont été déclarées au registre de la SOFCOT. Ces ré-interventions concernent 62 % de femmes contre 38% d'hommes. Parmi les étiologies, le descellement aseptique reste la principale cause de révision (53%) devant La luxation (13%), la reprise pour usure et ostéolyse (8%) et les fractures péri-prothétiques (5%). Les autres causes de réintervention sont la douleur, l'infection aiguë, un

descellement septique, et les fractures d'implant avec des fréquences allant de 3 à 5 % (53). La réintervention la plus pratiquée reste le changement des 2 composants (49,75), avec la mise en place de PTH de type conventionnel (92%), La majorité des implants révisés sont à fixation cimenté (60%). 6à43

3.2 LA FRACTURE DE L'EXTREMITÉ SUPERIEURE DU FEMUR

La fracture de l'extrémité supérieur du fémur (FESF) représente 1,7/1000 dans la population générale et 8/1000 après 80 ans (54) . Cette pathologie est associée à une mortalité de 20 à 30 % à un an (54).

Le nombre de FESF a été multiplié par trois en 30 ans et le sera probablement encore par 3 d'ici 2030 (vieillesse de la population). Ainsi dans les services de chirurgie orthopédique, les FESF représente que 4% de l'activité chirurgicale mais utilisent 20 % des lits.

En 2009, elle a donné lieu à 79 200 séjours dans les établissements de santé (55). Les séjours pour FESF sont relativement longs : 12,7 jours en 2009 en moyenne, avec un taux de mortalité en cours d'hospitalisation avoisinant 4%. Le traitement de la FESF ne peut être que chirurgical (55). Cependant, 5 à 6 % des patients ne sont pas opérés. Dans cette population les décès en cours d'hospitalisation sont plus fréquents (15 % contre 4 % en 2009) et surviennent pour la moitié d'entre eux dans les quatre premiers jours de l'hospitalisation. C'est donc le très mauvais état général de ces patients qui pourrait expliquer la décision de ne pas les opérer.

Les FESF comprennent deux entités, d'une part les fractures cervicales vraies (64%) et les fractures du massif trochantérien (36%).

Le traitement des fractures cervicales vraies (Fig.9) est modulé en fonction du déplacement des fragments qui conditionne le risque de nécrose ultérieure de la tête fémorale. La classification radiologique de Garden est la plus utilisée pour différencier les fractures pas ou peu déplacées, à risque de nécrose céphalique faible (Garden I et II – environ 1/3 des fractures cervicales) des fractures plus déplacées, où le risque de nécrose est important (Garden III et IV). Le traitement doit aussi tenir compte d'une éventuelle coxarthrose (arthrose de la hanche), de l'âge et de l'autonomie physique de la personne (Tableau 2). Celle-ci est habituellement mesurée par le score de Parker (échelle de 0 à 9), très prédictif de la survie. S'il est supérieur à 5, celle-ci est de plus de 70 % à un an.

Le tableau résume les recommandations faites par la HAS en septembre 2007 :

Fractures cervicales vraies	Garden I	Garden II	Garden III ou Garden IV
Coxarthrose préexistante	Arthroplastie	Prothèse totale de hanche	Prothèse totale de hanche
Pas de coxarthrose	Ostéosynthèse	Privilégier l'ostéosynthèse	
• Moins de 86 ans Parker ≥ 6			Prothèse totale de hanche
• Parker ≤ 5			Prothèse céphalique
• 86 ans ou plus			Prothèse céphalique

Tableau 2 : prise en charge des FESF. Recommandation HAS 2007.

En cas d'absence de déplacement ou de déplacement en valgus (verticalisation des travées osseuse), la vascularisation de la tête fémorale est préservée et le traitement sera conservateur, par fixation sans réduction par vissage dans l'axe du col (Fig. 7)



Figure 7 : vissage dans l'axe du col fémoral

Dans les déformations en varus et les grands déplacements, devant le risque de nécrose céphalique par lésion du pédicule vasculaire, le traitement consiste en une arthroplastie avec mise en place d'une prothèse dite intermédiaire (Fig. 8) (remplacement isolé de la tête et du col) ou d'une prothèse totale (Fig.5) si un implant cotyloïdien est associé.



Figure 8 : prothèse intermédiaire

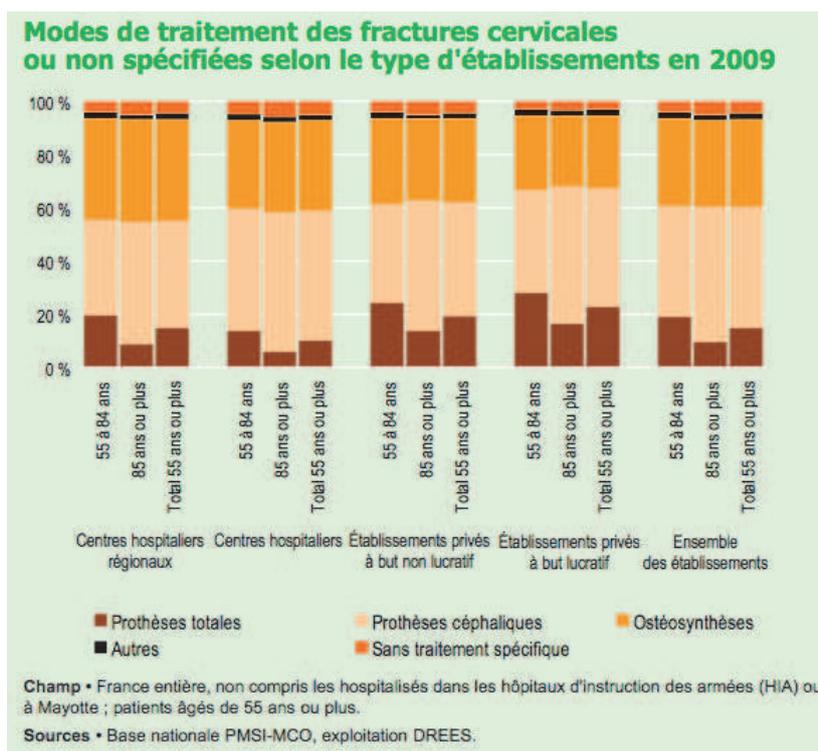


Figure 9 : Mode de traitement des fractures cervicales. Rapport HAS 2011 : modalités de prise en charge des fractures du col du fémur en France de 1998 à 2009.

Les fractures du massif trochantérien ainsi que les fractures basi-cervicales sont extra-articulaires et exposent peu aux complications de nécrose de la tête. Le traitement sera conservateur associant une réduction sur table orthopédique et une ostéosynthèse 9 fois sur 10 (55) (Fig.10).

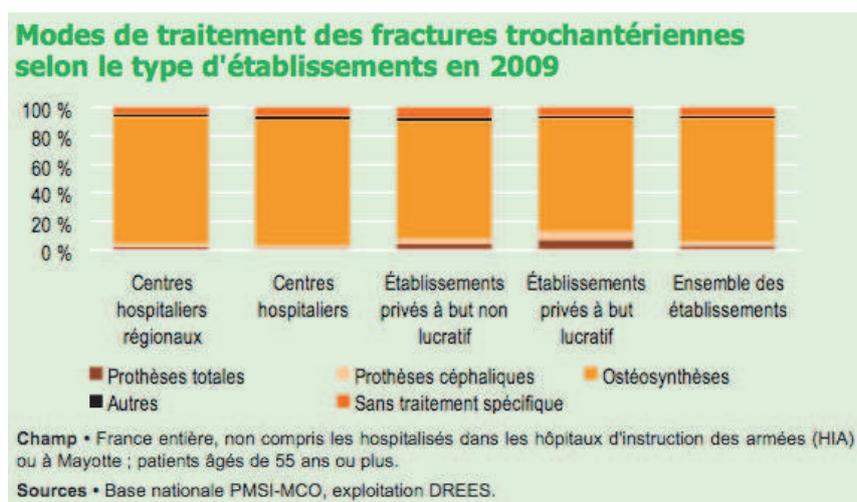


Figure 11: Mode de traitement des fractures trochantériennes. Rapport HAS 2011 : modalités de prise en charge des fractures du col du fémur en France de 1998 à 2009

Les fractures basi-cervicales ainsi que les fractures pertrochantériennes peuvent bénéficier d'une ostéosynthèse à foyer ouvert par vis-plaque à compression type DHS (dynamic hip screw) (Fig. 12) ou à foyer fermé par clou trochantérien (clou Gamma) (Fig. 13).



Figure 12 : DHS



Figure 13 : clou gamma

Les FESF s'accompagnent d'un taux de mortalité élevé qui s'accroît avec l'âge des patients, avec 15 % à un an pour les patients de moins de 75 ans contre 40 % pour les plus de 85 ans (56).

Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique, engendrant des coûts conséquents (55). La chirurgie permet d'immobiliser le foyer de fracture, favorisant les soins post opératoire, la remise sur pied et la sortie de l'hôpital. Plusieurs études ont souligné l'effet néfaste de tout report de la chirurgie (57). Une étude récente a montré une augmentation de 41% et de 32% du taux de décès à 3 mois et un an, lorsque la chirurgie était réalisée plus de 48 heures après l'admission (58). Ces résultats soulignent le caractère urgent de la chirurgie dans cette pathologie.

III. MATERIEL ET METHODE

1 OBJECTIFS DE L'ETUDE

1.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de comparer la durée du bloc sensitif obtenu après injection de clonidine ou de sufentanil en adjuvant à la bupivacaine en injection intrathécale pour la chirurgie unilatérale de hanche.

1.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires reposent sur la comparaison selon l'adjuvant utilisé de :

- la durée du bloc moteur
- la douleur post opératoire durant les 24 premières heures
- la consommation morphinique post opératoire durant les 24 premières heures
- les variations hémodynamiques entre les groupes
- le nombre et le type d'effets secondaires induits par les adjuvants

2 CARATERISTIQUE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude préliminaire, monocentrique, prospective, randomisée, en simple insu visant à comparer les adjuvants à la bupivacaine dans la RA unilatérale pour la chirurgie de la hanche.

Le protocole détaillé a reçu l'avis favorable du CPP sud-méditerranée V, numéro d'enregistrement : 13.041.

3 PATIENTS

3.1 CRITERES D'ELIGIBILITES

Tous les patients âgés de plus de 65 ans devant bénéficier d'une chirurgie unilatérale de hanche sont éligibles. L'inclusion dans l'étude est conditionnée par l'obtention du consentement éclairé du patient.

3.2 CRITERES DE NON-INCLUSION

Ne sont pas inclus les patients présentant l'une des caractéristiques suivantes :

- Une contre indication à la rachianesthésie, telle que :
 - Refus du patient
 - Patient non coopérant
 - Hypovolémie, état de choc
 - ASA 4
 - Infection au point de ponction
 - Troubles de l'hémostase, traitement anticoagulant en cours
 - Insuffisance cardiaque, HTA non contrôlée
 - Péricardite constrictive, valvulopathies avec obstacle à l'éjection systolique
 - HTIC, pathologies neurologiques en poussées, anomalies morphologiques
 - Une allergie aux produits utilisés
- Une démence
- Patients sous mesure de sauvegarde de justice, curatelle, tutelle ou privés administrativement ou judiciairement de liberté

3.3 CRITERES D'EXCLUSION

Une exclusion du protocole est prévue dans les situations suivantes :

- Recours à l'anesthésie générale après réalisation de la RA.
- Violation du protocole : non-respect de l'anesthésique, de la dose ou de la technique
- Retrait du consentement
- Décision du promoteur ou de l'investigateur d'interrompre la participation à l'étude

4 PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE

4.1 Recueil du consentement éclairé

L'information concernant le protocole et la remise d'une information écrite sont réalisées lors de la consultation d'anesthésie préopératoire. Les patients ont un délai de réflexion correspondant au temps entre la consultation d'anesthésie et la programmation pour l'acte opératoire avec un délai minimum de 48 heures. Pour les fractures du col du fémur, considéré comme une chirurgie urgente ce délai est réduit avec un délai minimum de 6 heures. L'obtention du consentement éclairé signé est obtenue avant la mise en route de la prémédication lors de la visite pré anesthésique.

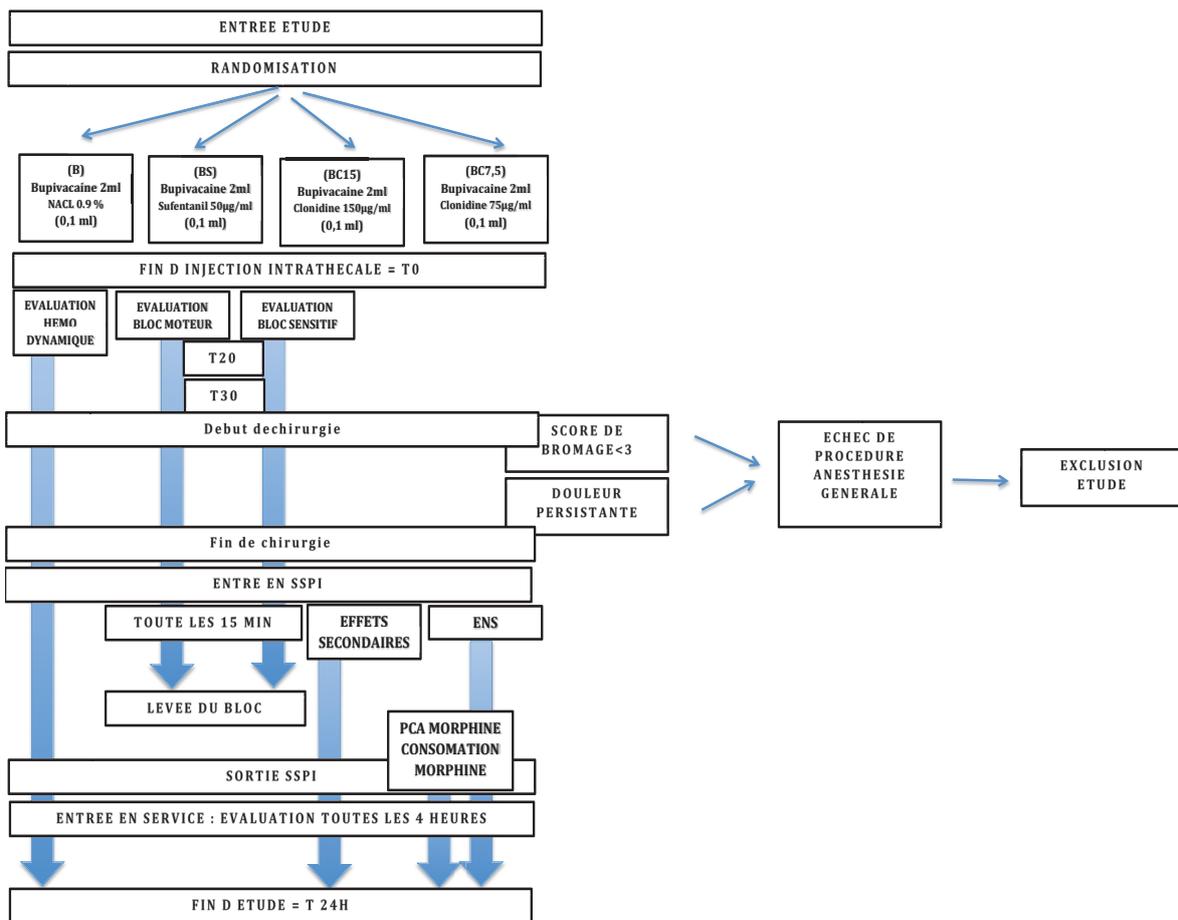
4.2 Inclusion des patients dans le cadre de l'urgence

Du fait d'une forte fréquence de la chirurgie unilatérale de la hanche chez les sujets de plus de 65 ans (fracture du col du fémur) en chirurgie dite « urgente », les patients devant subir une chirurgie unilatérale de hanche sont inclus après recueil de leur consentement éclairé et délai de réflexion de 6 heures (délai correspondant à la période de jeun anesthésique).

4.3 Randomisation

La randomisation par ouverture d'enveloppes cachetées numérotées contenant l'allocation de traitement, selon une randomisation préalable à l'aide d'une table de nombres aléatoire, permet de déterminer l'allocation de traitements des patients successifs. Cette randomisation s'effectue dans la salle de pré-anesthésie (SAS).

Schema 1 : Protocole de prise en charge



4.4 Prise en charge au bloc opératoire :

4.4.1 Prémédication :

Les patients reçoivent une prémédication orale par de hydroxyzine 25 mg si le poids est inférieur 50 Kg et 50 mg si le poids est supérieur à 50 Kg, une heure avant l'intervention.

4.4.2 Préparation et Etiquetage des produits

Préparation : les bonnes pratiques considèrent conforme, en utilisation quotidienne, la préparation extemporanée des solutions anesthésiques.

Etiquetage : tous les produits de l'étude sont d'utilisation courante et possèdent une étiquette d'identification fournie par le fabricant. La préparation extemporanée immédiatement avant l'injection ne justifie pas le recours à un étiquetage spécifique.

4.4.3 Installation et ponction

En salle de pré-anesthésie, une voie veineuse périphérique est posée, un monitoring par pression artérielle non invasive (PNI), électrocardioscope et saturométrie de pouls (SpO₂) est installé. Tous les patients reçoivent 500 ml de Ringer Lactate (si non diabétiques) ou de NaCl 0,9% si diabétique avant l'induction anesthésique. Le patient reçoit de l'oxygène nasal à un débit de 3L/min. Le patient est ensuite positionné en décubitus latéral, coté à opéré vers le bas. Après repérage de la ligne reliant les deux crêtes iliaques (ligne de Tuffier) et les espaces interépineux par palpation afin de localiser les espaces intervertébraux L2-L3 et L3-L4, une désinfection chirurgicale large de la zone de ponction est effectuée. La ponction intrathécale dans l'espace le plus favorable est réalisée après anesthésie locale de la peau par 3ml de xylocaïne 1% non adrénaline. L'aiguille de rachianesthésie utilisée est de diamètre 25 Gauge (Whitacre) à pointe crayon avec introducteur. Le bon positionnement est vérifié par un reflux de LCR spontané et le retour de LCR après aspiration douce dans la seringue. L'injection est effectuée orifice de sortie vers le bas, de façon lente sur 60 secondes sans barbotage. Un total de 2,1 ml de solution est injecté. La fin de l'injection est notée T₀. La position latérale est maintenue pendant 20 min après T₀, puis le patient est tourné en décubitus ventral. Le patient est ensuite installé dans la position chirurgicale.

4.4.4 Administration des médicaments de l'étude

Le médecin anesthésiste en charge du patient prépare de façon stérile, après randomisation du patient, dans une seringue de 5 ml un mélange de 2,1 ml pour avoir le même volume injecté en intrathécal, soit pour le groupe :

- Bupivacaine seule (B) : 2ml de bupivacaine (5mg /ml) soit 10 mg et 0,1 ml de NaCl 0,9%, soit 2,1 ml au total.
- Bupivacaine associé au sufentanil (BS) : 2ml de bupivacaine (5mg /ml) soit 10 mg et 0,1 ml de sufentanil (50µ/ml) soit 5µg de sufentanil. Total de 2,1 ml.
- Bupivacaine associé à la clonidine faible dose (BC7, 5) : 2ml de bupivacaine (5mg /ml) soit 10 mg et 0,1 ml de Clonidine (75µg /ml) soit 7,5 µg.
- g. Total de 2,1 ml.
- Bupivacaine associé à la clonidine dose haute (BC15) : 2ml de bupivacaine (5mg /ml) soit 10 mg et 0,1 ml de Clonidine (150µg/ml) soit 15µg. Total de 2,1ml.

4.4.5 Mesure des paramètres

Evaluation du bloc moteur

L'évaluation du bloc moteur est effectuée à l'aide du score de Bromage modifié (annexe 1), à 20 et 30 minutes, à la fin de l'intervention à l'entrée en SSPI puis toutes les 15 minutes jusqu'à disparition de celui-ci. Les myotomes de L2 à S1 sont testés : L2 par la flexion de hanche, L3 par l'extension du genou, L4 par la dorsiflexion du pied, L5 par l'extension du gros orteil, S1 par la flexion plantaire du pied. L'absence de bloc est cotée 0 et un bloc complet ou un mouvement incomplet est coté 1. Le score total est au maximum de 5 points sur 5 par addition des scores des 5 myotomes évalués.

Evaluation du bloc sensitif

Le bloc sensitif est évalué par la perte de sensation épicrotique (pique-touche) et thermoalgésique (au froid) au niveau des dermatomes à 20 et 30 minutes, à la fin de l'intervention et toutes les 15 minutes jusqu'à réapparition de la sensibilité (annexe 1).

Evaluation hémodynamique

La tension artérielle (TA) est monitorée de façon non invasive à l'aide d'un brassard brachial à T-5min. (valeur de base), puis après T0 toutes les 2 minutes pendant 15 minutes, puis toutes les 5 minutes jusqu'à la fin de l'intervention, puis toutes les 15 min jusqu'à la sortie de SSPI puis tous les 4 heures jusqu'à 24 heures. L'hypotension est définie par une TA < 85mmHg ou par une chute de 30% par rapport à la valeur de base. Les hypotensions sont traitées par l'administration itérative intraveineuse directe de 6 mg d'éphédrine jusqu'à restauration tensionnelle.

La fréquence cardiaque est monitorée en continu jusqu'à la sortie de SSPI, puis toutes les 4 heures pendant 24 heures. La bradycardie est définie par une fréquence cardiaque < 40 bpm. et traitée par l'éphédrine. En cas de restauration hémodynamique sans correction de la bradycardie, ou en cas d'administration de 30 mg d'éphédrine sans effet sur la fréquence cardiaque une injection d'atropine 0,25 mg est effectuée. Ces valeurs sont prises en compte à partir du dossier anesthésique et du dossier infirmier.

Evaluation de la douleur per opératoire

L'apparition de douleur au cours de l'intervention, entraîne une évaluation supplémentaire du bloc sensitif. En cas de douleur persistante un bolus de 30 mg de Propofol est administré, si une douleur persiste après deux bolus consécutif une dose de 0,2 mg/Kg de kétamine est administrée. En cas de persistance des douleurs une anesthésie générale est réalisée. Le recours à une anesthésie générale entraîne une exclusion de l'étude.

4.4.6 Protocole de chirurgie

Le type d'intervention, la position opératoire, la durée de l'opération ainsi que les pertes sanguines et le remplissage vasculaire sont pris en compte à partir du dossier de chirurgie et du dossier d'anesthésie.

4.4.7 Evaluation de la douleur post opératoire

Sauf contre-indication, les patients reçoivent systématiquement 1 gramme de paracétamol IV et 100 mg de tramadol. La première dose de paracétamol et de tramadol est administrée lorsque le score de Bromage est <3 puis toutes les 8 heures.

L'évaluation de la douleur est réalisée à l'aide d'une échelle visuelle numérique simple (ENS). Le patient évalue sa douleur en donnant un chiffre de 0 à 10 en fonction de l'intensité ressentie. La surveillance se fait selon le schéma suivant : à l'entrée en SSPI, puis toutes les heures pendant 4 heures, puis toutes les 2 heures pendant 8 heures, puis toutes les 4 heures jusqu'à 24 heures (annexe 2).

4.4.8 Evaluation de la consommation morphinique post opératoire :

En SSPI si le patient présente une ENS >3 une titration morphine est débutée. Une dose de 3mg de morphine IV est administrée de façon répétée toutes les 5 min jusqu'à que l'ENS soit <3 (annexe 3). Avant la sortie de SSPI, tous les patients bénéficient d'une PCA morphine ; bolus de 1ml (soit 1mg de morphine) avec une période d'interdiction de 7 minutes et une dose maximale des 4 heures de 30mg. La dose de morphine cumulée, le nombre de bolus demandés, le nombre de bolus reçus ainsi que la fréquence respiratoire, la sédation et les ENS sont notifiées sur la fiche spécifique de surveillance de la PCA morphine (annexe 4). Une sédation profonde ou un FR <10 nécessite l'arrêt de la PCA, l'appel du médecin et l'administration de Naloxone (annexe 4).

4.4.9 Evaluation des effets indésirables

L'apparition de nausées, vomissements, prurit, somnolence, RAU, hypotension sont recherchées toutes les heures pendant 4 heures puis toutes les 4 heures jusqu'à 24 heures. Les nausées sont traitées par l'administration d'ondansetron 4mg IVL. Les RAU sont traitées par sondage évacuateur.

4.5 CRITERES D'EVALUATION

4.5.1 CRITERE PRINCIPAL

Comparer de la durée du bloc sensitif.

Le bloc sensitif est évalué par la perte de sensibilité épicritique et thermo-algésique au niveau des dermatomes à 20 et 30 minutes, à la fin de l'intervention et toutes les 15 minutes jusqu'à réapparition de la sensibilité. (Annexe 1).

4.6 CRITERES SECONDAIRES

Comparer la durée du bloc moteur.

L'évaluation du bloc moteur est effectuée à l'aide du score de Bromage modifié (annexe 1), à 20 et 30 minutes, après la fin de l'intervention et toutes les 15 minutes jusqu'à disparition de celui-ci. Les myotomes de L2 à S1 sont testés: L2 par la flexion de hanche, L3 par l'extension du genou, L4 par la dorsiflexion du pied, L5 par l'extension du gros orteil, S1 par la flexion plantaire du pied. L'absence

de bloc est notée 0 et un bloc complet ou un mouvement incomplet est noté 1. Le score total est de 5 points sur 5. La durée du bloc ainsi que sa qualité sont comparées entre les groupes.

Comparer la douleur post opératoire durant les 24 premières heures.

L'évaluation de la douleur est réalisée à l'aide d'une échelle numérique simple (ENS). Cette échelle mesure l'intensité de la douleur sur une échelle allant de 0 à 10. La surveillance se fait selon le schéma suivant : à l'entrée en SSPI, puis toutes les heures pendant 4 heures, puis toutes les 2 heures pendant 8 heures, puis toutes les 4 heures jusqu'à 24 heures (annexe 2).

Comparer la consommation morphinique post opératoire durant les 24 premières heures.

La dose de morphine en milligrammes consommée sur les 24 premières heures par le patient, est notée et comparée entre les groupes.

Comparaison les variations hémodynamiques entre les groupes.

Les valeurs de tension artérielle et de fréquence cardiaque sont prises en compte à partir du dossier anesthésique et du dossier infirmier. Le nombre d'hypotension et de bradycardie ainsi que les quantités d'éphédrine et d'atropine sont comparées entre les groupes.

Comparer le nombre et le type d'effets secondaires induits par les adjuvants.

L'apparition de nausées, vomissements, prurit, somnolence, rétention aigue d'urine (RAU) est recherchée toutes les heures pendant 4 heures puis toutes les 4 heures jusqu'à 24 heures. Les types d'effets secondaires ainsi que leur nombres sont comparés entre les groupes.

4.7 ANALYSE STATISTIQUE

4.7.1 RECUEIL DE DONNEES

Les données sont recueillies sur un cahier d'observation spécifique à l'étude et sont reportées sur une base de données Excel. Une fois les cahiers d'observations complétés, ils sont centralisés par les responsables de la recherche qui effectuent la transcription de toutes les données sur la base de données Excel.

4.7.2 CALCUL DE LA TAILLE DE L'ECHANTILLON

L'hypothèse de non infériorité des adjuvants repose sur une différence maximale d'allongement de la durée de l'analgésie post opératoire de 20 % [IC95% 11-28 %], différence jugée non significative (données de la littérature). En accord avec cette hypothèse, un effectif de 80 patients est nécessaire soit 20 patients par groupes (risque α 5% et puissance 80%).

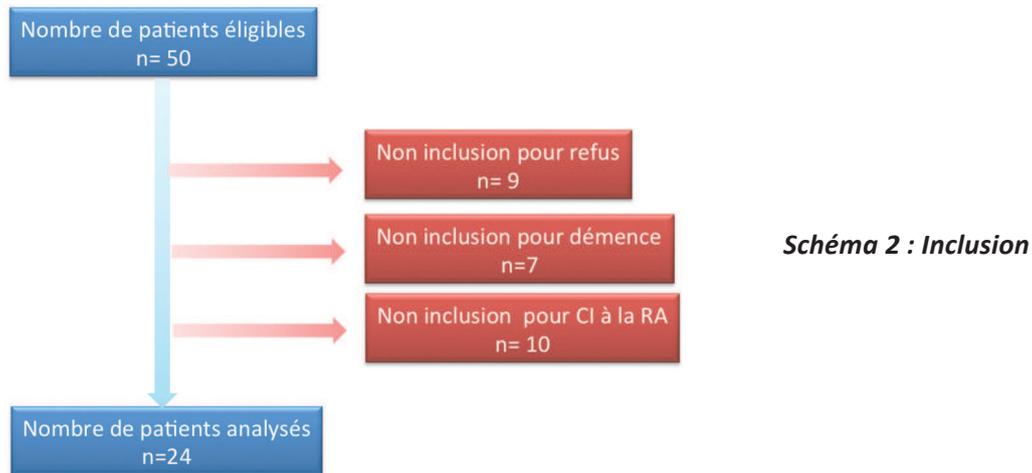
4.7.3 ANALYSE STATISTIQUE

En raison du faible effectif dans le cadre de l'analyse préliminaire, les données sont exprimées en médiane [minimale-maximale]. Les comparaisons de séries de données continues entre les 4 groupes sont effectuées en utilisant le test de Kruskal Wallis et pour les comparaisons post-Hoc le test U de Mann Whitney (comparaisons des groupes 2 par 2). Les comparaisons de séries de variables qualitatives sont effectuées par le test exact de Fischer. Les valeurs itératives d'ENS ont fait l'objet d'une ANOVA pour mesures répétées. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

IV. RESULTATS

1. Données globales

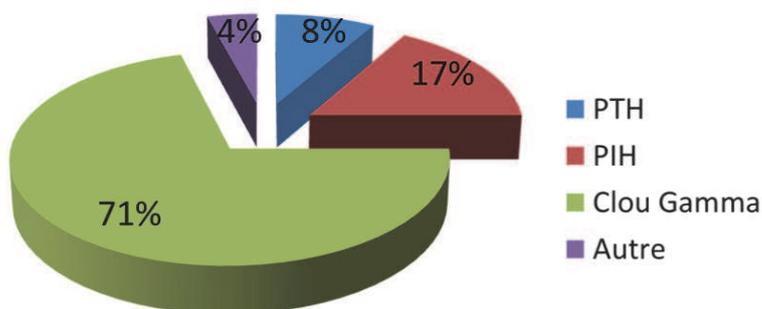
Les résultats préliminaires de l'étude ont été analysés sur les 24 premiers patients inclus pour une période d'inclusion de 2 mois. Le schéma d'inclusion à partir des patients éligibles est proposé ci-dessous :



Les 24 patients sont 5 hommes et 19 femmes, d'âge 84 ans [68-93], d'IMC 23 [15-31] et de classe ASA1 n=2, ASA2 n=13 et ASA3 n=8. Parmi les antécédents significatifs, il est noté :

- 14 patients ayant une hypertension traitée (58%)
- 5 patients diabétiques (21%)
- 3 patients artéritiques (13%)

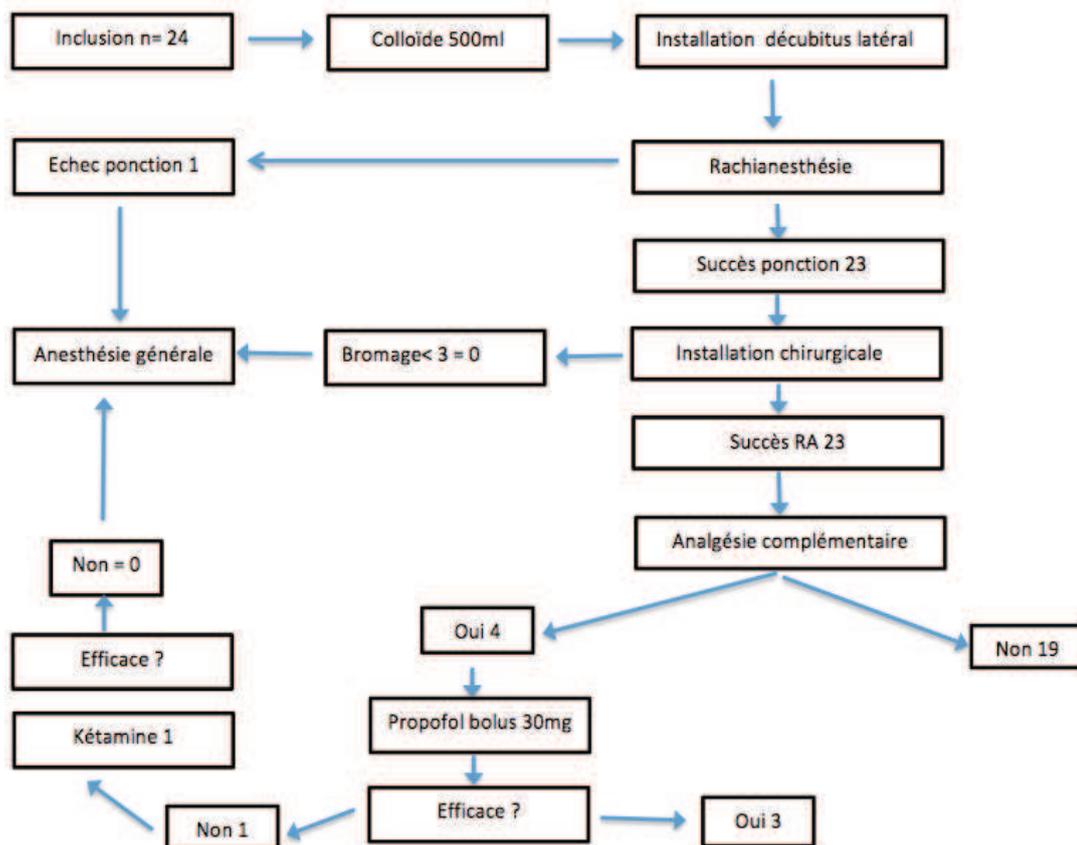
Les interventions réalisées sont rapportées sur la figure 14.



Le délai entre la pose de la RA et l'incision chirurgicale est de 50 minutes [32-85] et la durée opératoire est de 30 minutes [15-60].

Un patient a présenté un échec de ponction dure-mérienne, une anesthésie générale a été pratiquée d’emblée chez ce patient. Aucun patient avec un RA n’eut un niveau sensitif inférieur à T12 à 30 min, donc aucune conversion en anesthésie générale n’a été réalisée d’emblée pour insuffisance de niveau de bloc sensitif. Quatre (3 du groupe B, 1 du groupe BC 7,5) patients ont présenté une douleur ou un inconfort per opératoire.

Schéma 3 : Prise en charge et évaluation de la RA après inclusion du patient avec répartition globales des patients.



Un complément par propofol à faible dose (30 mg, avec maintien d’une ventilation spontanée efficace) a été réalisé chez les 4 patients, et un patient a nécessité de la kétamine faible dose (0,2 mg /kg). Cet ajout a permis la poursuite de la chirurgie.

En peropératoire, le recours aux vasopresseurs a été nécessaire chez 10 patients, les doses médianes de vasopresseurs éphédrine et néosynéphrine ont été respectivement de 0 mg [0-30] et 0 mg [0-100]. Conjointement les apports peropératoires ont été uniquement des cristalloïdes, avec une valeur médiane de 1000 ml [500-1200].

En post opératoire, 20 des 24 patients ont eu recours à la morphine en complément de l’analgésie systématique, avec une dose de morphine des 24 premières heures post opératoires de 7 mg [0-56].

Aucun patient n’a présenté d’hypotension ou de bradycardie postopératoire. Deux patients ont eu des nausées post opératoires, spontanément régressives. Huit patients ont présenté une rétention aigue d’urine post opératoire, nécessitant un sondage évacuateur, 2 patients ont présenté un prurit post opératoire.

2 Données comparatives selon les groupes

La randomisation a permis d'inclure dans les 4 groupes Bupivacaïne seule (B), Bupivacaïne + Sufentanil (BS), Bupivacaïne + Clonidine 7,5 µg (BC7,5), Bupivacaïne + Clonidine 15 µg (BC15), respectivement n=6, n=6, n=7 et n=5. Les données générales sont rapportées (tableau 3).

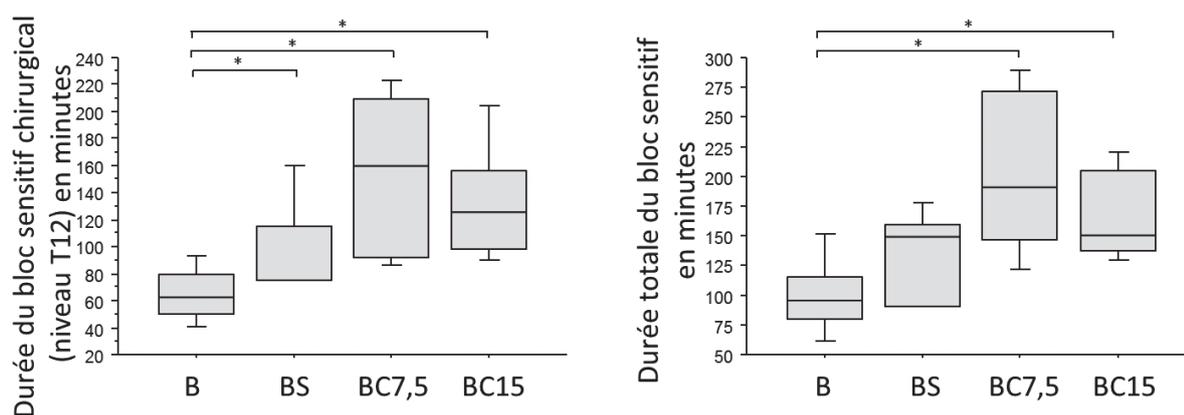
Sous réserve de la taille des échantillons, les patients inclus sont comparables.

Tableau 3 : données générales	B n=6	BS n=6	BC7,5 n=7	BC15 n=5
Age ans	85,5 [68-93]	82,5 [78-89]	88 [81-92]	83 [76-88]
Sexe (H/F) (n)	2/4	2/4	1/6	0/5
IMC kg/m ²	23 [22-31]	27 [22-31]	24 [15-31]	20 [17-23]
ASA 1/2/3 (n)	1/2/3	0/3/2	0/5/2	1/3/1
HTA (n)	3	4	5	2
Diabète (n)	2	2	0	1
Artériopathie (n)	2	0	1	0
Type de chirurgie PTH / PIH / Clou Y / autre (n)	0/0/5/1	0/1/5/0	1/2/4/0	1/1/3/0

Les délais rachianesthésie posée-incision chirurgicale, ainsi que la durée de chirurgie ne sont pas significativement différents entre les groupes.

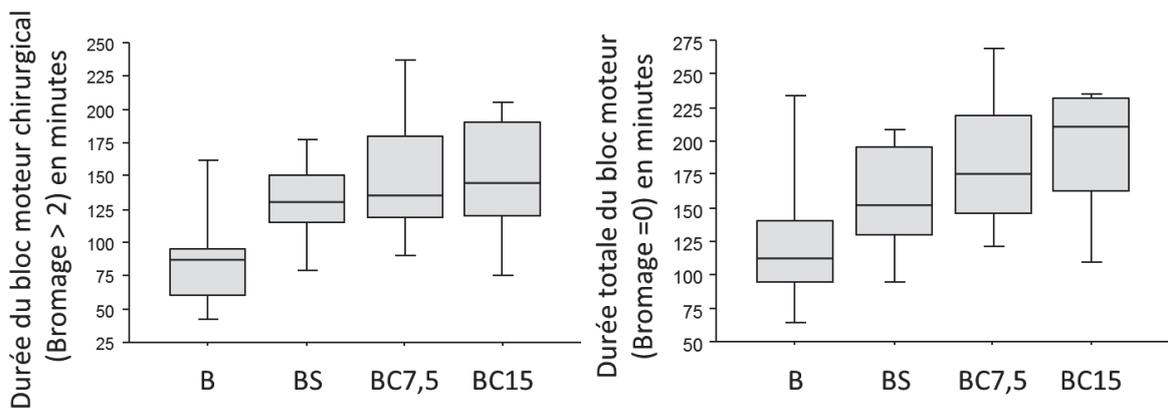
Les durées de bloc sensitif sont rapportées (figure 15). La durée du bloc chirurgical (tel que défini dans le matériel et méthode) ainsi que la durée totale du bloc sensitif (levée complète du bloc) sont significativement différentes entre les groupes ($p < 0,05$). L'analyse post-Hoc montre une différence de durée du bloc sensitif chirurgical de la bupivacaïne seule par rapport aux autres adjuvants, et un allongement du bloc sensitif par la clonidine quelque soit la dose par rapport aux deux autres groupes.

Figure 15 : Comparaison des durées de bloc sensitif (* $p < 0,05$).



Les durées de bloc moteur sont rapportées figure 16. La durée totale de bloc moteur (jusqu'à récupération complète) montre une tendance à l'allongement de la durée dans les groupes clonidine sans atteindre le seuil de significativité ($p=0,13$).

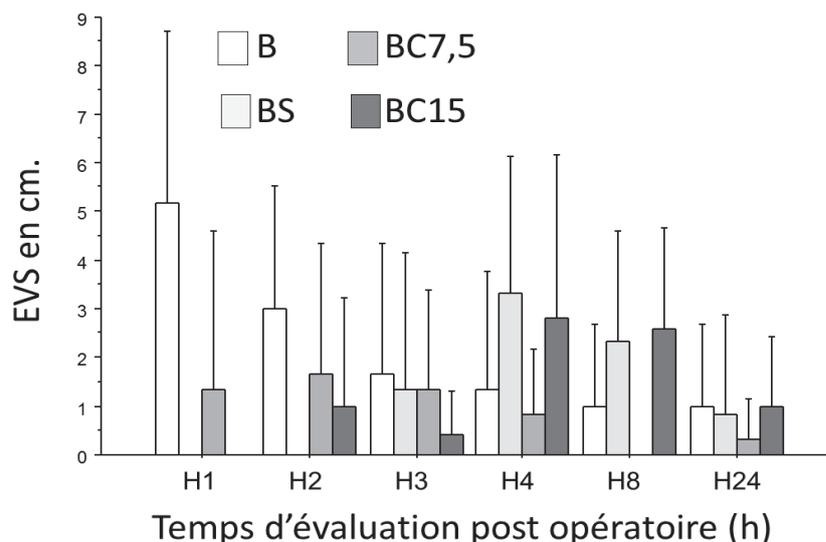
Figure 16 : Comparaison des durées de bloc moteur.



Les doses de vasopresseurs (éphédrine, néosynéphrine) ainsi que le niveau de remplissage peropératoire par cristaalloïdes sont comparables entre les groupes. Chez aucun patient il n'a été noté d'hypotension ou de bradycardie postopératoire. Les autres événements indésirables post opératoires ne sont pas différents entre les groupes (rétention d'urine, NVPO, prurit, sédation).

L'ANOVA pour mesures répétées ne montre pas de différence entre les groupes concernant les niveaux de douleur des 24 premières heures post opératoires (figure 4).

Figure 17 : niveaux de douleur postopératoire évalués par l'EVS (exprimées ici en moyenne et DS).



Le recours à une titration morphine et la consommation de morphine des 24 premières post opératoires est comparable entre les groupes.

V. DISCUSSION

Nos résultats préliminaires suggèrent une efficacité supérieure de la clonidine en adjuvant à la bupivacaine en RA concernant le bloc sensitif et une tendance à l'allongement de la durée pour le bloc moteur, comparativement à l'absence d'adjuvant ou à l'utilisation de sufentanil. La clonidine pourrait trouver une place nouvelle en terme d'adjuvant, non pas comme un adjuvant complémentaire aux opioïdes liposolubles (59), mais comme une alternative à ces derniers. Remplacer les opioïdes liposolubles par la clonidine permettrait de s'amender des effets secondaires, à type de rétention aigue d'urine (38)(39), de NVPO (6), ou d'hyperalgésie (8)(60), qui leur sont imputés, contrairement à la clonidine.

Si l'intérêt d'adjoindre des adjuvants aux AL en RA pour renforcer la durée du bloc moteur et sensitif d'une part (7)(9)(6), mais également pour améliorer la qualité du bloc obtenu et générer moins de recours à une analgésie complémentaire, a été démontré pour le sufentanil (61) comme pour la clonidine(9), en pratique clinique, le recours aux opioïdes est de pratique courante alors que l'utilisation de la clonidine en première intention est plus rare.

Notre étude vise à démontrer que l'utilisation de clonidine pourrait être une alternative intéressante aux opioïdes liposolubles en rachianesthésie unilatérale chez la personne âgée.

Ces résultats préliminaires vont dans le sens de l'hypothèse formulée et impose la poursuite des inclusions afin de conclure de façon plus solide sur les résultats suggérés ici.

Il faut noter que pour 1 patient, la RA n'a pas pu être réalisée par impossibilité de ponction. Ce taux d'échec (qui, s'il se confirmait sur une plus grande série de patients, représenterait plus de 4%) est supérieur au taux retrouvé dans la littérature récente (près de 35000 RA sur 20 ans) (21). Tous nos patients étant âgés de plus de 65 ans (médiane > 80 ans) et opérés dans un contexte d'urgence, la qualité de l'installation et de l'exposition rachidienne en sont nettement altérées. Sur une population plus âgée, De Fihlo et al.(22), dans une étude sur 100 patients de plus de 80 ans opérés pour FESF retrouve un taux d'échec de 6 %.

Indépendamment des problèmes de ponction, il faut remarquer dans notre série qu'après ponction, aucune RA n'a nécessité de conversion en anesthésie générale (AG), contrairement aux données de la littérature (21). Ceci atteste de la qualité globale du protocole anesthésique proposé et de son adéquation avec la chirurgie réalisée.

Néanmoins, quatre patients (soit 1/6 de l'effectif inclus) ont présenté une douleur ou un inconfort per opératoire. Parmi ces patients, trois appartenaient au groupe (B). Chez tous les patients, l'adjonction d'une sédation complémentaire par propofol a permis de poursuivre la chirurgie, sans douleur majorée en post opératoire immédiat. Ces situations s'expliquent par une durée de bloc chirurgical insuffisant, non en raison de la durée opératoire mais en raison du délai d'attente après ponction rachidienne. En effet la durée médiane de chirurgie est de 30 minutes pour

un délai moyen d'attente entre injection rachidienne et début de chirurgie de 50 minutes. Si l'on considère que la durée médiane du bloc chirurgical avec de la bupivacaïne seule est de 60 minutes, l'attente avant incision explique le risque d'inconfort/douleur per opératoire. Une optimisation de l'enchaînement anesthésie/chirurgie est de nature à régler ce problème.

Le recours à une anesthésie loco-régionale pose le problème du choix de la prémédication, particulièrement chez la personne âgée. Son objectif principal est l'anxiolyse et l'amélioration du confort. Cependant la prémédication majeure chez cette population le risque de complications respiratoire post opératoires(62). Les molécules disponibles chez le sujet âgé sont l'hydroxyzine, les benzodiazépines et la clonidine. La clonidine étant l'un des médicaments de l'étude, son utilisation en prémédication n'a pas été retenue. Les benzodiazépines administrées avant la chirurgie favorisent la survenue de dysfonctions cognitives postopératoires (63), ont un effet sédatif supérieur à l'hydroxyzine et semblent ne pas être les molécules de première intention chez cette population. La demi-vie de l'hydroxyzine est allongée chez le sujet âgé et il est nécessaire de réduire les posologies (64). Cependant sur un petit collectif de sujets âgés (n =12), 25 mg d'hydroxyzine préserve l'attention et la mémoire comparé à 1 mg de lorazépam (65). Les effets anticholinergiques du produit majorent le risque de rétention aiguë, les effets antihistaminiques peuvent avoir minoré le prurit. Ces différences sont à prendre en compte dans l'analyse des effets secondaires.

Le recours à la rachianesthésie en chirurgie orthopédique chez la personne âgée semble amener des bénéfices encore récemment réaffirmés, par rapport à l'anesthésie générale (66)(67).

Dans cette optique, le recours à la rachianesthésie unilatérale a pour but de limiter le bloc sympathique à l'hémicorps et par conséquent de diminuer le retentissement hémodynamique, par rapport à un RA conventionnelle. De nombreux paramètres comme l'âge, le sexe, l'imprégnation hormonale modifient la densité du LCR (15). Il existe une corrélation entre la densité du LCR et la hauteur du bloc en RA (17). La distribution initiale d'un AL en RA dépend de sa baricité (15), de la température de l'AL et de l'adjonction d'un adjuvant, qui peut modifier la baricité de l'AL (68)(69). Même si l'utilisation de bupivacaïne hyperbare permet en théorie d'obtenir un bloc préférentiellement ipislatéral, l'adjonction d'adjuvants peut modifier la baricité de la solution d'AL, entraînant une modification de sa répartition et donc de sa diffusion. La diffusion du bloc, notamment sympathique, en controlatéral engendrerait la perte du bénéfice d'une RA unilatérale en terme de retentissement hémodynamique.

L'analyse de la diffusion du bloc controlatéral n'a pas été analysée dans nos résultats, et représente une limite de l'étude.

Les résultats de notre étude préliminaire sont conformes aux données de la littérature sur l'effet des adjuvants en rachianesthésie. Notre objectif est de vérifier l'effet de la clonidine en adjuvant sur la durée du bloc analgésique, plus prolongé que celui des opioïdes liposolubles, tout en procurant un bloc chirurgical de qualité équivalente aux opioïdes en adjuvant.

Ainsi, dans une population fragile, et représentant un enjeu épidémiologique important, et concernant un protocole anesthésique ayant montré son bénéfice dans cette population, à savoir la rachianesthésie, nos résultats préliminaires, s'ils sont confirmés sur l'effectif total calculé, permettront de proposer la clonidine à faible dose en alternative aux opioïdes liposolubles en rachianesthésie unilatérale chez le patient âgé.

En conclusion d'après ces résultats préliminaires, la clonidine semble être une alternative pertinente aux opioïdes liposolubles en RA pour la chirurgie unilatérale de hanche chez le sujet âgé.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Malinovsky JM, Charles F, Kick O, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, et al. Intrathecal anesthesia: ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg*. 2000 Dec;91(6):1457–60.
2. Schiffer E, Van Gessel E, Fournier R, Weber A, Gamulin Z. Cerebrospinal fluid density influences extent of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2002 Jun;96(6):1325–30.
3. Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Jan;41(1 Pt 2):94–111.
4. Fournier R, Van Gessel E, Weber A, Gamulin Z. A comparison of intrathecal analgesia with fentanyl or sufentanil after total hip replacement. *Anesth Analg*. 2000 Apr;90(4):918–22.
5. Kim SY, Cho JE, Hong JY, Koo BN, Kim JM, Kil HK. Comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil in low-dose dilute bupivacaine spinal anaesthesia for transurethral prostatectomy. *Br J Anaesth*. 2009 Nov;103(5):750–4.
6. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Pain*. 2012 Apr;153(4):784–93.
7. Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, Norman M, Eriksson EW, Martin H. Intrathecal sufentanil, fentanyl, or placebo added to bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg*. 1997 Dec;85(6):1288–93.
8. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):570–87.
9. Dobrydnjov I, Axelsson K, Gupta A, Lundin A, Holmström B, Granath B. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Apr;49(4):538–45.
10. Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Apr;33(2):159–67.
11. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg*. 2005 Aug;101(2):566–572, table of contents.

12. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, Collet V, De Kock MF. An evaluation of the postoperative antihyperalgesic and analgesic effects of intrathecal clonidine administered during elective cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2008 Sep;107(3):948–55.
13. Rodgers A. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised. *BMJ* [Internet]. 2000 Dec 16 [cited 2013 Apr 3];321(7275):1493–1493. Available from: <http://www.bmj.com/content/321/7275/1493>
14. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Feb 6;95(3):193–9.
15. SFAR - CONGRES 2013-ACTA-RACHIANESTHESIE : ESSENTIEL-28 Aveline.doc - 2013_med_conf-essen_28_Aveline.pdf [Internet]. [cited 2013 Oct 7]. Available from: http://www.sfar.org/_docs/actas_2013/2013_med_conf-essen_28_Aveline.pdf
16. Hu S, Zhang Z-Y, Hua Y-Q, Li J, Cai Z-D. A comparison of regional and general anaesthesia for total replacement of the hip or knee: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Jul;91(7):935–42.
17. Higuchi H, Hirata J, Adachi Y, Kazama T. Influence of lumbosacral cerebrospinal fluid density, velocity, and volume on extent and duration of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2004 Jan;100(1):106–14.
18. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2001 May;94(5):888–906.
19. Minville V, Fourcade O, Grousset D, Chassery C, Nguyen L, Asehnoune K, et al. Spinal anesthesia using single injection small-dose bupivacaine versus continuous catheter injection techniques for surgical repair of hip fracture in elderly patients. *Anesth Analg*. 2006 May;102(5):1559–63.
20. Ben-David B, Levin H, Solomon E, Admoni H, Vaida S. Spinal bupivacaine in ambulatory surgery: the effect of saline dilution. *Anesth Analg*. 1996 Oct;83(4):716–20.
21. Guglielmo L, Pignataro A, Di Fiore G, Lanza V, Mercadante S. Conversion of spinal anesthesia into general anesthesia: an evaluation of more than 35,000 spinal anesthetics. *Minerva Anesthesiol*. 2010 Sep;76(9):714–9.
22. De Filho GRO, Gomes HP, da Fonseca MHZ, Hoffman JC, Pederneiras SG, Garcia JHS. Predictors of successful neuraxial block: a prospective study. *Eur J Anaesthesiol*. 2002 Jun;19(6):447–51.
23. Hoppe J, Popham P. Complete failure of spinal anaesthesia in obstetrics. *Int J Obstet Anesth*. 2007 Jul;16(3):250–5.
24. Samii K, Elmelik E, Mourtada MB, Debeyre J, Rapin M. Intraoperative hemodynamic changes during total knee replacement. *Anesthesiology*. 1979 Mar;50(3):239–42.

25. Shimosato S, Etsten BE. The role of the venous system in cardiocirculatory dynamics during spinal and epidural anesthesia in man. *Anesthesiology*. 1969 Jun;30(6):619–28.
26. Webb-Peploe MM, Shepherd JT. Veins and their control. *N Engl J Med*. 1968 Feb 8;278(6):317–22.
27. Graves CL, Underwood PS, Klein RL, Kim YI. Intravenous fluid administration as therapy for hypotension secondary to spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1968 Oct;47(5):548–56.
28. Schulz-Stübner S, Pottinger JM, Coffin SA, Herwaldt LA. Nosocomial infections and infection control in regional anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Sep;52(8):1144–57.
29. Baer ET. Post-dural puncture bacterial meningitis. *Anesthesiology*. 2006 Aug;105(2):381–93.
30. Rubin L, Sprecher H, Kabaha A, Weber G, Teitler N, Rishpon S. Meningitis following spinal anesthesia: 6 cases in 5 years. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2007 Oct;28(10):1187–90.
31. Reynolds F. Mask masks, spinal anaesthesia and meningitis. *Anaesthesia*. 2008 Dec;63(12):1375–6.
32. Zeidan A, Farhat O, Maaliki H, Baraka A. Does postdural puncture headache left untreated lead to subdural hematoma? Case report and review of the literature. *Int J Obstet Anesth*. 2006 Jan;15(1):50–8.
33. Glazener EL. Postdural/arachnoid puncture headache. *Reg Anesth Pain Med*. 2001 Apr;26(2):182.
34. Boezaart AP. Effects of cerebrospinal fluid loss and epidural blood patch on cerebral blood flow in swine. *Reg Anesth Pain Med*. 2001 Oct;26(5):401–6.
35. Candido KD, Stevens RA. Post-dural puncture headache: pathophysiology, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Sep;17(3):451–69.
36. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth*. 2003 Nov;91(5):718–29.
37. Kamphuis ET, Ionescu TI, Kuipers PW, de Gier J, van Venrooij GE, Boon TA. Recovery of storage and emptying functions of the urinary bladder after spinal anesthesia with lidocaine and with bupivacaine in men. *Anesthesiology*. 1998 Feb;88(2):310–6.
38. Kuipers PW, Kamphuis ET, van Venrooij GE, van Roy JP, Ionescu TI, Knape JT, et al. Intrathecal opioids and lower urinary tract function: a urodynamic evaluation. *Anesthesiology*. 2004 Jun;100(6):1497–503.
39. Kamphuis ET, Kuipers PW, van Venrooij GE, Kalkman CJ. The effects of spinal anesthesia with lidocaine and sufentanil on lower urinary tract functions. *Anesth Analg*. 2008 Dec;107(6):2073–8.

40. Asehnoune K, Larousse E, Tadié JM, Minville V, Droupy S, Benhamou D. Small-dose bupivacaine-sufentanil prevents cardiac output modifications after spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2005 Nov;101(5):1512–5.
41. Casati A, Moizo E, Marchetti C, Vinciguerra F. A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg*. 2004 Nov;99(5):1387–1392; table of contents.
42. Casati A, Fanelli G. Restricting spinal block to the operative side: why not? *Reg Anesth Pain Med*. 2004 Feb;29(1):4–6.
43. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernardis CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):739–53.
44. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2009 Feb;102(2):156–67.
45. Swenson JD, Owen J, Lamoreaux W, Viscomi C, McJames S, Cluff M. The effect of distance from injection site to the brainstem using spinal sufentanil. *Reg Anesth Pain Med*. 2001 Aug;26(4):306–9.
46. Kim JY, Kim KB, Shin CS, Ha SH, Kim MK, Lee JS. The effect of intrathecal fentanyl on Cerebral State Index-guided sedation during spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2009 Dec;64(12):1307–11.
47. SFAR - Les blocs périmédullaires chez l'adulte (RPC 2006) [Internet]. [cited 2013 Jul 14]. Available from: <http://www.sfar.org/article/187/les-blocs-perimedullaires-chez-l-rsquo-adulte-rpc-2006>
48. Fuzier R, Bataille B, Fuzier V, Richez A-S, Maguès J-P, Choquet O, et al. Spinal anesthesia failure after local anesthetic injection into cerebrospinal fluid: a multicenter prospective analysis of its incidence and related risk factors in 1214 patients. *Reg Anesth Pain Med*. 2011 Aug;36(4):322–6.
49. Kumar S, Bajwa SJS. Neuraxial opioids in geriatrics: A dose reduction study of local anesthetic with addition of sufentanil in lower limb surgery for elderly patients. *Saudi J Anaesth*. 2011 Apr;5(2):142–9.
50. Olofsson C, Nygård E-B, Bjersten A-B, Hessling A. Low-dose bupivacaine with sufentanil prevents hypotension after spinal anesthesia for hip repair in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Nov;48(10):1240–4.
51. Utilisation antalgique de la clonidine, *médecine thérapeutique*, Volume 7, Numéro 2, 148-51, février 2001, *Thérapeutique*.

52. Vincent Travers, Laurent Sedel, Jean-Pierre Vallée,. Prothèse totale de hanche : l'une des interventions chirurgicales ayant aujourd'hui le meilleur rapport coût/efficacité. *Médecine*. Volume 7, Numéro 9, 391-2, Novembre 2011, Editorial.
53. delaunay C. registre des prothèses total de hanche . rapport 2011. [Internet]. [cited 2013 Oct 9]. Available from: <http://www.sofcot.fr/10-registre-national/2011%20rapport%20en%20français.pdf>
54. Cohen-Bittan J, Forest A, Boddaert J. [Hip fracture in elderly patients: emergency management and indicators]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation*. 2011 Oct;30(10):e41–43.
55. Philippe OBERLIN et Marie-Claude MOUQUET - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Les modalités de prise en charge des fractures du col du fémur en France de 1998 à 2009 - er774.pdf [Internet]. Report No.: N°774. Available from: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er774.pdf>
56. Roberts SE, Goldacre MJ. Time trends and demography of mortality after fractured neck of femur in an English population, 1968-98: database study. *BMJ*. 2003 Oct 4;327(7418):771–5.
57. Casaletto JA, Gatt R. Post-operative mortality related to waiting time for hip fracture surgery. *Injury*. 2004 Feb;35(2):114–20.
58. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth J Can Anesthésie*. 2008 Mar;55(3):146–54.
59. Mercier FJ, Boulay G, Ben Ayed M, Benhamou D. [Combined spinal and epidural analgesia for labor. Prolongation by addition of a minidose of clonidine to sufentanil. An initial study]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation*. 1996;15(3):263–5.
60. Bekhit MH. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance. *Am J Ther*. 2010 Oct;17(5):498–510.
61. Bang YS, Chung K-H, Lee JH, Hong S-K, Choi SH, Lee J-Y, et al. Comparison of clinical effects according to the dosage of sufentanil added to 0.5% hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in patients undergoing cesarean section. *Korean J Anesth*. 2012 Oct;63(4):321–6.
62. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology*. 1994 Aug;81(2):410–8.
63. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998 Mar 21;351(9106):857–61.

64. Baillard. SFAR-La prémédication en anesthésie - Médecins. Conférences d'Essentiel. 2010 [Internet]. [cited 2013 Oct 10]; Available from: http://www.sfar.org/_actas/pdf2010/med_confess_16_baillard.pdf
65. De Brabander A, Deberdt W. [Effects of hydroxyzine on attention and memory in elderly subjects]. *Acta Psychiatr Belg*. 1992;92(6):370–82.
66. Memtsoudis SG, Stundner O, Rasul R, Sun X, Chiu Y-L, Fleischut P, et al. Sleep apnea and total joint arthroplasty under various types of anesthesia: a population-based study of perioperative outcomes. *Reg Anesth Pain Med*. 2013 Aug;38(4):274–81.
67. Pumberger M, Memtsoudis SG, Stundner O, Herzog R, Boettner F, Gausden E, et al. An Analysis of the Safety of Epidural and Spinal Neuraxial Anesthesia in More Than 100,000 Consecutive Major Lower Extremity Joint Replacements. *Reg Anesth Pain Med*. 2013 Oct 10;
68. Richardson MG, Wissler RN. Density of lumbar cerebrospinal fluid in pregnant and nonpregnant humans. *Anesthesiology*. 1996 Aug;85(2):326–30.
69. Heller AR, Zimmermann K, Seele K, Rössel T, Koch T, Litz RJ. Modifying the baricity of local anesthetics for spinal anesthesia by temperature adjustment: model calculations. *Anesthesiology*. 2006 Aug;105(2):346–53.

VII. ANNEXES

ANNEXE 1 : Evaluation du bloc moteur et du bloc sensitif

centre Hospitalier universitaire
département d'anesthésie-Réanimation

EVALUATION DU BLOC MOTEUR ET DU BLOC SENSITIF

SCORE DE BROMAGE MODIFIE

L2: FLEXION DE HANCHE Evaluation des myotomes L2 à S1
L3: EXTENSION DU GENOU pour chaque myotome:
L4: DORSIFLEXION DU PIED L'absence de bloc est noté 0
L5: EXTENSION DU GROS ORTEIL le bloc complet ou un mouvement incomplet est noté 1
S1: FLEXION PLANTAIRE DU PIED score total sur 5 point

HEURE DE FIN D'INJECTION INTRATHECALE (T0)

SCORE DE BROMAGE T20 BLOC SENSITIF NIVEAU T20
SCORE DE BROMAGE T30 BLOC SENSITIF NIVEAU T30
SCORE DE BROMAGE EN FIN D'INTERVENTION BLOC SENSITIF EN FIN D'INTERVENTION
SCORE DE BROMAGE A L'ENTREE EN SSPI (H0) BLOC SENSITIF A L'ENTREE EN SSPI

EVALUATION DU SCORE DE BROMAGE ET DU BLOC SENSITIF EN SSPI (toutes les 15 min à partir de H0)

HEURE	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H20
SCORE BROMAGE																	
BLOC SENSITIF																	

HEURE SCORE DE BROMAGE < 3 HEURE DE LEVER DU BLOC SENSITIF
HEURE DE SCORE DE BROMAGE A 0 HEURE DE DEBUT DE TITRATION MORPHINE

ANNEXE 2 : Evaluation post opératoire de la douleur par echelle numérique simple (ENS)

CENTRE HOSPITALIER-UNIVERSITAIRE
DEPARTEMENT D'ANESTHESIE-REANIMATION

Evaluation post opératoire de la douleur par l'echelle numérique simple (ENS)

HEURE D'ENTREE EN SSPI

ETIQUETTE

ECHELLE ENS

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DOULEUR										DOULEUR maximale imaginable

ENS A L'ENTREE EN SSPI (T0)

SURVEILLANCE DES ENS PENDANT 24 HEURES

HEURE	T0	T1	T2	T3	T4	T6	T8	T12	T16	T20	T24
ENS											

HEURE DE DEBUT DE TITRATION MORPHINE

HEURE DE BRANCHEMENT DE PCA

ANNEXE 3 : Titration morphine feuille de prescription

centre Hospitalier universitaire
département d'Anesthésie-Réanimation

TITRATION MORPHINE

etiquette

protocole : debuter si ENS >3

morphine 1MG/ML

3 mg de morphine en IV lente toutes les 5 minutes jusqu'à l'obtention
d'une analgésie satisfaisante:ENS<3mm (1ere injection=T0)

SURVEILLANCE DES PARAMETRES PENDANT LA TITRATION

	HEURE	BOLUS	DOSE CUMULE	EVA	FR	SAO2
T0						
T1						
T2						
T3						
T4						
T5						
T6						
T7						
T8						
T9						
T10						

dose totale

heure de fin de titration

heure de branchement PCA morphine:

date:
médecin prescripteur:
signature:

ANNEXE 4 : PCA morphine, feuille de prescription et surveillance.

Feuille de prescription analgésie autocontrôlée par le patient (P.C.A)

ETIQUETTE

Date:.....heure.....

Médecin prescripteur:
.....

Produit :Signature:.....

Mode P.C.A: bolus uniquement :

- Oui
 Non

Titration morphine antérieure:

- Oui
 Non

Dose totale de titration :MG

Concentration P.C.A:MG/ML

Bolus P.C.A:ML

Période d'interdictionminutes

Limite des 4 heures:.....MG

CHU Nice
département d'anesthésie-réanimation

médecin prescripteur: _____
signature _____
date _____

SURVEILLANCE D'UN PATIENT SOUS TRAITEMENT PCA MORPHINE

surveillance	heure	H1	H2	H3	H4	H6	H8	H12	H16	H20	H24
frequence respiratoire: R0 :FR reguliere,FR>10 R1:ronflement et FR>10 R2: irrégulière,obstruction tirage R3:pause, apnée score de sédation: S0:éveillé S1:somnolence facilement éveillable S2:somnolence la plupart du temps, éveillable par stimulation verbale S3:somnolence la plupart du temps,éveillable par stimulation tactile	Nombre de bolus demandés										
	Nombre de bolus reçus										
	dose totale délivrée										
	ENS										
	sédation										
	frequence respiratoire										
	nausées										
	vomissements										
	traitement par ondansétron										
	rétenion urinaire										
	sondage evacuateur										
	prurit										

si FR<10 ou >R2 ou score de sédation >S3 et FR<10. arret del'administration de morphine,administration d'O2, injection de 0,4 mg(1 ampoule) de naloxone et prévenir le médecin

ANNEXE 5 : ACCORD CPP



PRÉSIDENT : PHILIPPE BARE
 VICE-PRÉSIDENTS : PATRICK ONCHE
 SECRÉTAIRE GÉNÉRAL : SEBASTIEN GOMFREY
 TRÉSORIER : PIERRE TOULON

MARQUE DÉPOSÉE PAR MARATON
 RESPONSABLE QUALITÉ : SANDY-HAUGERIE ESTIENNE
 ACCRÉDITATION : ANR/ANR/ANR

Comité de Protection des Personnes
SUD MEDITERRANEE V



NICE LE 24/09/2013

TITRE DE L'ESSAI	EVALUATION COMPARATIVE DE LA CLONIDINE FAIBLES DOSES ET DU SUFENTANIL COMME ADJUVANTS DE LA BUPIVACAINE EN RACHIANESTHESIE UNILATERALE EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE		
PROMOTEUR	MARATON		
INVESTIGATEUR	PROFESSEUR CARLES MICHEL		
N° ENREGISTREMENT	2013-002993-94		
N° CPP	13.041	REFERENCE PROMOTEUR	
RECEVABILITE DATEE DU	29/07/2013		
PROTOCOLE	VERSION N°	2	Datee du 02/09/2013
RESUME	VERSION N°	2	Datee du 02/09/2013
DOCUMENTS D'INFORMATION	VERSION N°	NON NUMEROTE	Datee du NON DATE
BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR	VERSION N°	RCP des 3 produits de l'étude	Datee du /
AUTORISATION DE LIEU :	NA		
Le Comité a examiné les informations relatives à ce protocole référencé localement et nationalement ci-dessus relatif à	UNE RECHERCHE BIOMEDICALE		
Au titre d'une demande d'avis concernant	<input checked="" type="checkbox"/> Projet initial	Dans le cadre de :	<input checked="" type="checkbox"/> Première soumission <input type="checkbox"/> Nouvelle soumission d'un projet modifié en réponse aux observations du CPP DU 06/08/2013 reçue le 02/09/2013

CPP SUD MEDITERRANEE V



Projet de Recherche
 Enregistré sous le numéro : 13.041

Ont participé à la délibération :

- Laetitia AUBANO Médecin, 3^{em} collège, Suppléante
- Philippe BARE, Médecin, Spécialiste en Pédiatrie, 1^{er} collège, Titulaire
- Élodie BIANCHI-PILLET, Avocate, 2^{em} collège, Suppléante
- Patrick ONCHE, Juriste, 2^{em} collège, Titulaire
- Rosemary DUVAL, Assistante Sociale, Titulaire
- Maria-Françoise FAURETTE, Médecin, 3^{em} collège, Suppléante
- Sébastien GOMFREY, Médecin Néphrologue, 3^{em} collège, Suppléante
- Bruno MALAFRONTI, Psychologue, 3^{em} collège, Titulaire
- Brigitte ROBERT, Représentante des Associations et des Usagers du Système de Santé, 2^{em} collège, Suppléante
- Jean TAIDE, Représentant des Associations et des Usagers du Système de Santé, 1^{er} Collège, Titulaire
- Franca SPINNO, Qualifié en matière d'éthique, 3^{em} collège, Titulaire
- Pierre TOULON, Médecin, 1^{er} collège, Titulaire

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE

A la mise en œuvre de cette recherche biomédicale considérant que les conditions de validité de la recherche, notamment celles définies dans l'article L. 1123-7 du Code de Santé Publique, étaient réunies.

Nous vous demandons, conformément à la réglementation, de nous déclarer la date de début de l'étude.

Nous souhaiterions, également, recevoir copie de la publication faite suite à cette étude (si bien sûr vous en êtes d'accord).

Le Président du CPP SUD MEDITERRANEE V,
 Docteur Philippe BARE,

Serment d'Hippocrate,

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.