

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**Analgésie péridurale versus analgésie morphinique
intraveineuse après chirurgie digestive par
laparotomie : étude médico-économique
Etude PERIDIGE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 13 septembre 2013

par

Rémi GAGNOUD

né le 16 juillet 1983, à Nice (06)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur Nathalie Nathan Présidente et directrice de thèse

Monsieur le Professeur Denis Valleix, Doyen de la faculté de médecine Juge

Madame le Docteur Sylvaine Durand-Fontanier Juge

Monsieur le Docteur Sébastien Ponsonnard..... Juge

Monsieur le Professeur Pierre Beaulieu Membre invité

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES

| | |
|------------------------------|---|
| ABOYANS Victor | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE |
| ACHARD Jean-Michel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE |
| ADENIS Jean-Paul | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE |
| ALAIN Sophie | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| ALDIGIER Jean-Claude | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD Françoise | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service |
| ARNAUD Jean-Paul | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBARD Yves | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service |
| AUBRY Karine | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. |
| BEDANE Christophe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service |
| BERTIN Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE |
| BESSEDE Jean-Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service |
| BONNAUD François | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire |
| BORDESSOULE Dominique | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE |

| | |
|-------------------------------|--|
| CHARISSOU Jean-Louis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service |
| CLEMENT Jean-Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service |
| COGNE Michel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service |
| COLOMBEAU Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE |
| CORNU Elisabeth | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service |
| DANTOINE Thierry | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service |
| DARDE Marie-Laure | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service |
| DAVIET Jean-Christophe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| DESCAZEAUD Aurélien | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE |
| DESSPORT Jean-Claude | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION |
| DRUET-CABANAC Michel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service |
| DUMAS Jean-Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service |
| ESSIG Marie | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service |

| | |
|------------------------------------|---|
| FAUCHAIS Anne-Laure | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service |
| FEISS Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| FEUILLARD Jean | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE |
| FOURCADE Laurent | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service |
| FUNALOT Benoît | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| GAINANT Alain | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE |
| GUIGONIS Vincent | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE |
| JACCARD Arnaud | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE |
| LABROUSSE François | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service |
| LACROIX Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE |
| LASKAR Marc | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service |
| LOUSTAUD-RATTI Véronique | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE |
| MABIT Christian | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE |

| | |
|--------------------------------|--|
| MAGY Laurent | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE |
| MARQUET Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service |
| MATHONNET Muriel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE |
| MELLONI Boris | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service |
| MERLE Louis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| MONTEIL Jacques | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service |
| MOREAU Jean-Jacques | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur |
| MOULIES Dominique | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE |
| MOUNAYER Charbel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| NATHAN-DENIZOT Nathalie | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION Responsable de service |
| PARAF François | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service |
| PLOY Marie-Cécile | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service |
| PREUX Pierre-Marie | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur |
| ROBERT Pierre-Yves | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service |

| | |
|--------------------------------------|---|
| SALLE Jean-Yves | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service |
| SAUTEREAU Denis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service |
| STURTZ Franck | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service |
| TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES |
| TREVES Richard | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE |
| TUBIANA-MATHIEU Nicole | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service |
| VALLAT Jean-Michel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE |
| VALLEIX Denis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen |
| VERGNENEGRE Alain | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| VERGNE-SALLE Pascale | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE |
| VIDAL Elisabeth | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE |
| VIGNON Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service |
| VINCENT François | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE |
| VIROT Patrice | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service |
| WEINBRECK Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service |

| | |
|----------------------------------|--|
| YARDIN Catherine | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service |
| BUCHON Daniel | Professeur des Universités MEDECINE GENERALE |
| BUISSON Jean-Gabriel | Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE |
| DUMOITIER Nathalie | Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE |
| PREVOST Martine | Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE |
| AJZENBERG Daniel | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE |
| ANTONINI Marie-Thérèse | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE Responsable de service |
| BOURTHOUMIEU Sylvie | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE |
| BOUTEILLE Bernard | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE |
| CHABLE Hélène | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| DURAND-FONTANIER Sylvaine | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE |
| ESCLAIRE Françoise | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE |
| HANTZ Sébastien | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| LAROCHE Marie-Laure | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| LE GUYADER Alexandre | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| MARIN Benoît | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| MOUNIER Marcelle | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE |

| | |
|--------------------------------|--|
| PICARD Nicolas | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE |
| QUELVEN-BERTIN Isabelle | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE |
| TERRO Faraj | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE |
| MENARD Dominique | Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE |
| BONNETBLANC Jean-Marie | Professeur des Universités Emérite |
| DENIS François | Professeur des Universités Emérite |
| SAUVAGE Jean-Pierre | Professeur des Universités Emérite |
| VANDROUX Jean-Claude | Professeur des Universités Emérite |

Le 15 Janvier 2013

Remerciements

A notre Maître et Présidente de thèse,

Madame le Professeur Nathalie Nathan-Denizot,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
ANESTHESIE-REANIMATION,
Responsable de service.

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la direction de cette thèse et la présidence de son jury,

Vous m'avez reçu et formé durant toutes ces années de spécialisation, loin de ma région natale,

Vous avez toujours su être présente pour nous soutenir et croire en nous,

Nous vous exprimons ici notre gratitude et profond respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Denis Valleix,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
ANATOMIE,
Responsable de service,
Doyen de la faculté de médecine de Limoges.

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail,

Votre talent chirurgical n'a d'égal que vos qualités humaines et
d'enseignement, c'est toujours un grand plaisir de travailler avec vous,

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre Beaulieu,
Professeur des Universités,
ANESTHESIE-REANIMATION,
PHARMACOLOGIE.

Par delà les océans, vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail,

Venu du Grand Nord, vous nous avez tant apporté, par vos qualités d'enseignant, de médecin et surtout d'être humain,

Un mélange culturel de vieille Europe et de nos cousins Québécois,

Votre départ nous a ému,

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect.

Madame le Docteur Sylvaine Durand-Fontanier,
Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier,
ANATOMIE.

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail,

Vous étiez là pour la première inclusion, vous avez été le premier chirurgien à
apprécier le travail mis en œuvre durant cette étude et à me le dire,

Vos qualités humaines, chirurgicales et d'enseignement sont reconnues par
tous,

C'est un réel plaisir de voir votre implication auprès des plus jeunes,

Soyez assurée de notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Docteur Sébastien Ponsonnard,
Docteur en Médecine,
ANESTHESIE-REANIMATION.

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail,
Votre enthousiasme n'a d'égal que votre rigueur médicale,
Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect.

A tous ceux et celles qui m'ont directement aidé dans la réalisation de ce travail

A l'ensemble du service de chirurgie digestive, générale et endocrinienne du
CHU de Limoges, médecins anesthésiste-réanimateur, chirurgiens, internes,
cadre de santé des soins, IADE, IDE,

Merci plus particulièrement à Alejandra et Bertrand pour leur aide au
quotidien,

A Sandrine Naturel, coordinateur d'étude,

A Lamia, Carine et Suzanne, attachées de recherche clinique.

A tous mes co-internes et amis, j'ai quitté avec tristesse ma région et mes amis, je les ai
gardé et j'en ai trouvé d'autres ...

Merci à Antoine, mon binôme, compagnon de rires et de galères,

Merci à Julie, Aurélie, Claire, Alexandra, Alexandra, Michaël, Loïc, Philippe,

Merci à tous les autres.

A l'ensemble du service d'anesthésie-réanimation

Aux médecins, internes, IADE, IDE, à Delphine et Alison pour toutes ces
années passées ensemble,

A l'ensemble du service de réanimation polyvalente

Aux médecins, internes, IDE, AS,

Merci particulièrement à tous ceux des Box 3 et 5,

Au Docteur Jean-Claude Vouloury, ton savoir encyclopédique de
Pub Med est impressionnant, je n'ai pas pu lire tous tes articles !!! Merci pour
les six mois passés ensemble dans la bonne humeur,

Au Docteur Jean-Bernard Amiel, ta réserve est à l'image de ta compétence,
immense. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler à tes côtés entre ton sens
clinique affuté et ton humour percutant.

A l'ensemble du SAMU 87

Aux médecins, internes, IADE, IDE, ambulanciers, pilotes, PARM,

Merci pour ces longues nuits d'hiver passées dans le froid, au bord des routes isolées,

Merci à Jean-Richard pour ces merveilleux vols tactiques, j'ai vu la campagne limousine autrement, de haut ...

A l'ensemble du service de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital St Roch, à Nice

Pour votre accueil, je m'y suis senti comme chez moi,

Pour votre sacré recrutement, surtout l'été,

Pour m'avoir montré que nous pouvions travailler autrement,

Merci à Hervé et Jean-Christophe, un savoir à toute épreuve et une gentillesse sans faille, merci pour les dégustations, c'était parfait,

Cet Inter-CHU m'a questionné, m'a ouvert les yeux et m'a apporté des réponses.

A mes niçois préférés

Grégory, Guillaume, Jean-Sébastien et Vincent,

Pour tous les moments passés ensemble,

Pour les souvenirs passés et ceux futurs.

A toute ma famille

Ma maman et mon papa,

Mes frères, Pierre et Thibaut,

Mes grands-parents, Hélène, Madeleine, Raoul et Michel,

Merci pour votre soutien et votre amour,

Vous avez su m'épauler et me guider à travers toutes ces années,

Je sais tout ce que je vous dois.

A Dorothée

Tu es le sens de ma vie,

Tu m'apportes tant,

Je t'aime.

Abréviations

| | |
|--------------|---|
| AIT | Accident ischémique transitoire |
| AIVOC | Analgésie intraveineuse à objectifs de concentrations |
| AOMI | Artériopathie oblitérante des membres inférieurs |
| APD | Analgésie péridurale |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| AVC | Accident vasculaire cérébrale |
| BPCO | Broncho-pneumopathie chronique obstructive |
| CHU | Centre hospitalier universitaire |
| CPAP | Continuous positive airway pressure |
| CRF | Capacité résiduelle fonctionnelle |
| DDS | Durée de séjour |
| DPC | Duodéno pancréatectomie céphalique |
| ENC | Echelle nationale des coûts |
| EQ5D | EuroQol-5 dimensions |
| EVA | Echelle visuelle analogique |
| F | Femme |
| FTS | Fast Track Surgery |
| GHM | Groupe homogène de malades |
| GHS | Groupe homogène de séjours |
| H | Homme |
| ICR | Indice de coûts relatif |
| IC95% | Intervalles de confiance à 95% |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| IV | Intraveineux |
| J | Jour |
| KT | Cathéter |

| | |
|-----------------|---|
| NHYA | New York Heart Association |
| NVPO | Nausées vomissements postopératoires |
| PAD | Pression artérielle diastolique |
| PAS | Pression artérielle systolique |
| PCA | Analgesie contrôlée par le patient |
| PCEA | Analgesie épidurale contrôlée par le patient |
| PMSI | Programme de médicalisation des systèmes d'information |
| PO | Per-os |
| R | Réelle |
| SAOS | Syndrome d'apnée obstructive du sommeil |
| SC | Soins continus |
| SE | Seringue électrique |
| SFAR | Société Française d'Anesthésie-Réanimation |
| SI | Soins intensifs |
| SSPI | Salle de surveillance post-interventionnelle |
| T | Thoracique |
| TAP Bloc | Transversus Abdominis Plane Bloc |
| TCA | Temps de céphaline activée |
| Th | Théorique |
| UFRCB | Unité fonctionnelle de recherche clinique et de biostatistiques |
| VEMS | Volume expiratoire maximal par seconde |
| VS | Versus |
| °C | Degré Celsius |

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 20 |
| 1. Matériels et méthodes | 25 |
| 1.1. Etude..... | 25 |
| 1.2. Population | 25 |
| 1.2.1. Critères d'inclusion..... | 25 |
| 1.2.2. Critères de non inclusion..... | 25 |
| 1.3. Thérapeutiques à l'étude | 27 |
| 1.3.1. Groupe anesthésie péridurale..... | 27 |
| 1.3.2. Groupe PCA-morphine | 28 |
| 1.3.3. Protocole commun..... | 28 |
| 1.4. Objectifs et critères de jugements..... | 31 |
| 1.4.1. Objectif principal | 31 |
| 1.4.2. Objectifs secondaires..... | 31 |
| 1.4.3. Critère de jugement principal | 32 |
| 1.4.4. Critères de jugements secondaires | 33 |
| 1.5. Statistiques..... | 36 |
| 1.5.1. Méthodes de randomisation..... | 36 |
| 1.5.2. Analyse statistique | 36 |
| 2. Résultats | 40 |
| 3. Discussion..... | 50 |
| Conclusion | 56 |
| Références bibliographiques | 57 |

Introduction

La chirurgie digestive par laparotomie, malgré l'ensemble des progrès anesthésiques et chirurgicaux réalisés ces vingt dernières années, reste une procédure lourde chez des patients souvent affaiblis par des pathologies chroniques, des cancers évolués ou une dénutrition. La mortalité périopératoire est désormais faible, de l'ordre de 4 à 5%, mais la morbidité, principalement postopératoire, demeure élevée, essentiellement pour les patients présentant des co-morbidités importantes : il est observé 14,8% et 26,7% de complications respiratoires, 9,7% et 44,7% de complications infectieuses, 8,9% et 24,9% de complications cardiovasculaires, pour une population générale et pour une population à risque respectivement ^{1,2}. Les complications respiratoires postopératoires sont aussi graves, à court terme, que les complications cardiovasculaires³. Elles prédisent, elles-aussi, la survie à long terme du patient ^{4,5}. La probabilité de détresse respiratoire aiguë est décrite comme 4,2 fois plus importante pour une chirurgie digestive lourde par rapport à une chirurgie périphérique ou pariétale.⁶

La laparotomie, surtout sus-mésocolique, induit de profondes modifications de la cinétique respiratoire par atteinte diaphragmatique⁷. Cette dysfonction est principalement liée à une inhibition réflexe d'origine sympathique⁸⁻¹⁰ et, de manière moins importante, à une inhibition volontaire d'origine douloureuse¹¹ et à un iléus postopératoire induisant un obstacle à la course diaphragmatique. Les volumes pulmonaires, statiques et dynamiques, sont atteints : il est ainsi observé une diminution jusqu'à 60% de la capacité vitale, et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et jusqu'à 30% de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)¹¹⁻¹⁵. Ces valeurs redeviennent normales en une à deux semaines^{11,15}. Ces modifications sont responsables de l'augmentation du volume de fermeture des bronchioles et des alvéoles. Des atelectasies se forment, principalement aux bases. Ces atteintes parenchymateuses sont relativement bien tolérées par un sujet jeune et sans antécédent. Mais, dans la majorité des cas, elles induisent une hypoxémie postopératoire et une oxygénodépendance par effet shunt[‡]. Les atelectasies font le lit de la détresse respiratoire aiguë et des pneumopathies, notamment lorsqu'elles atteignent des poumons pathologiques. La mortalité est faible, mais la morbidité postopératoire augmente, ainsi que la durée de séjour à l'hôpital.

* Augmentation de la mortalité et de la durée de séjour

† Odds ratio de 14,3 pour la chirurgie d'un anévrisme de l'aorte abdominale, de 8,1 pour la chirurgie thoracique et de 3,1 pour la chirurgie en urgence par rapport à une chirurgie périphérique ou pariétale

‡ Il s'agit de zones d'échanges gazeux, perfusées, mais non ventilées

L'iléus postopératoire est dû à l'hypertonie sympathique réflexe et au blocage de l'activité parasympathique par arc réflexe spinal, secondaires à la stimulation chirurgicale. Il persiste en moyenne 2 à 3 jours pour une chirurgie colique, mais jusqu'à 5 à 7 jours pour une chirurgie de type duodéno pancréatectomie céphalique (DPC). La motricité digestive ne redevient normale qu'après 7 à 10 jours en fonction des interventions. La durée de cette paralysie digestive est un paramètre de surveillance essentiel. Elle est souvent le reflet de l'évolution globale du patient et de son confort. La prolongation anormale de l'iléus peut être le premier marqueur d'une complication, notamment chirurgicale ou infectieuse. Elle compromet alors, de manière mécanique, la bonne cinétique du diaphragme en le refoulant vers la partie céphalique du thorax. L'alimentation a ainsi longtemps été suspendue durant toute cette période. Néanmoins, cette pratique a récemment beaucoup progressé¹⁶⁻²⁴. Une alimentation légère est désormais, dans de plus en plus de centres, rapidement introduite. La tolérance est souvent bonne : 80% des patients n'ont ni nausées, ni vomissements²⁵ et le taux de complications chirurgicales n'est pas modifié par cette pratique^{§25}. De plus, la reprise précoce de l'alimentation, même modérée, stimule la reprise du transit et diminue alors la durée de l'iléus. Ce dernier est également influencé par le remplissage vasculaire périopératoire et notamment peropératoire. Il peut en effet induire une surcharge hydrique des anses digestives compromettant la reprise du transit. Nisanevich et al.²¹ montre dans *Anesthesiology* en 2005 qu'un remplissage de l'ordre de 4 mL/kg/h durant l'intervention et de 1 mL/kg/h durant les 72 heures suivantes est suffisant en l'absence de complication et permet une diminution des complications chirurgicales, cardio-respiratoires et une meilleure reprise du transit.

La chirurgie par laparotomie est une des chirurgies les plus douloureuses²⁶. Cette douleur, intense, persiste pendant plus de 48 heures. Entre 20 et 75% des patients ressentent au repos des douleurs jugées sévères durant les trois premiers jours^{27,28}. Ce chiffre augmente de manière importante lors de la mobilisation et de la toux. A court terme, l'inconfort pour le patient peut être important. Le patient hésite alors à expectorer, sa toux est inefficace et les séances de kinésithérapie sont plus difficiles à réaliser. L'encombrement bronchique est le *primum movens* des complications respiratoires secondaires à l'intervention. La prise en charge adéquate de la douleur est, par conséquent, une des mesures essentielles de prévention. D'autre part, le patient étant seulement soulagé au repos, il reste couché les premiers jours. Sa réhabilitation n'étant plus optimale, le retour à domicile est alors retardé. A long terme, les stimuli douloureux répétés et mal contrôlés peuvent générer des douleurs chroniques à type d'hyperalgésie notamment.

§ Notamment les lâchages de sutures

Il existe actuellement deux principales méthodes d'analgésie postopératoire en chirurgie digestive lourde : l'analgésie morphinique contrôlée par le patient (PCA) et la péridurale (APD). Aucune recommandation formelle d'utilisation de l'une ou de l'autre de ces techniques n'a pour l'instant été rédigée^{29,30}. La Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) souligne cependant les bénéfices de l'APD et la large littérature associée. Elles s'intègrent néanmoins toutes-deux dans une stratégie d'analgésie multimodale et d'épargne morphinique.

Développée après la Seconde Guerre Mondiale, l'APD connaît un essor important. Près de 12 000 publications sont actuellement recensées³¹. Elle est désormais la technique de référence en obstétrique, où elle représente 96% des actes anesthésiques lors du travail³². Lorsqu'elle est utilisée comme méthode d'anesthésie-analgésie périopératoire, elle présente de nombreuses qualités, encore non égalées. En effet, comparativement à la morphine, elle permet une analgésie plus efficace, notamment à la toux et à la mobilisation, une diminution des douleurs chroniques, une diminution des complications respiratoires, une diminution des complications infectieuses et une meilleure reprise du transit^{1,33-45}. De plus, les résultats de récentes études cliniques⁴⁶⁻⁴⁹, de niveau de preuve scientifique certes faible, suggèrent un rôle protecteur de la péridurale dans la récurrence métastatique des tumeurs. Même si ces publications, rétrospectives, concernent de faibles effectifs, elles s'appuient sur de solides recherches animales et cellulaires, concernant notamment l'inhibition de l'activité des cellules Natural Killer⁵⁰⁻⁵⁵.

Actuellement, l'APD s'intègre dans une stratégie plus globale de réhabilitation périopératoire dite « Fast Track Surgery (FTS) » où chaque acte chirurgical, anesthésique et paramédical est pensé autour du patient afin d'améliorer sa prise en charge globale et diminuer sa durée de séjour (DDS)^{18,20,56,57}. La finalité de cette stratégie est double, améliorer le confort du patient et diminuer le coût de la procédure supporté par la société et le patient, sans pour autant en altérer la qualité et la sécurité. L'incidence des complications postopératoires, la qualité de la réhabilitation du patient, la durée d'hospitalisation et les coûts de l'hospitalisation étant fortement liés, il ne s'agit plus actuellement d'analyser l'amélioration individuelle de chacun de ces paramètres, mais plutôt de rechercher l'optimisation des rapports coûts / efficacité et coûts / utilité : le premier de ces quotients caractérisant l'association entre les coûts totaux de la prise en charge du patient et la DDS, le second caractérisant quant-à lui l'association entre ces mêmes coûts et le bénéfice retrouvé pour le patient, en termes de qualité de vie finale.

Peu de publications existent sur l'optimisation de la durée d'hospitalisation par l'APD^{37,58-61}. Parmi celles-ci, l'étude de Casasola et al. montre une réduction de 1,5 jours de

la DDS aux soins intensifs (SI)** et de 6 jours de la DDS totale††. Il s'agit cependant d'une étude non randomisée, publiée il y a près de vingt ans. Les études de Marret et al.³⁷ et Bartha et al.⁶⁰, quant-à elles, n'ont pas permis d'établir de bénéfices en termes de DDS. L'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes, APD et PCA, retrouvée dans la plus récente méta-analyse d'études prospectives, randomisées, en chirurgie digestive³⁷, peut être expliquée par l'absence de critères objectifs de sortie, la mesure de la DDS en tant qu'objectif secondaire, le retrait prématuré du cathéter (KT) d'APD dans 40% des cas, le petit nombre de patients inclus dans chacune des études, la mauvaise qualité méthodologique des études^{‡‡}, une différence dans le management des patients^{§§} et l'absence de programme global de réhabilitation.

D'un point de vu médico-économique, l'équipe de Yeager et al.⁴¹ retrouve une diminution des coûts d'hospitalisation de l'ordre de 45% dans une étude publiée en 1987 dans *Anesthesiology*. Ces coûts correspondent au montant de la facture payée par le patient. Ces données sont retrouvées dans la publication de Bartha et al. en 2008⁶⁰. Les coûts d'hospitalisation en réanimation sont ainsi réduits de près de 30%, mais de façon non significative. Or, les coûts de santé sont très supérieurs aux Etats-Unis, les modalités de prise en charge financière du séjour hospitalier sont très différentes en France^{***} et aucune de ces études n'a analysé les coûts payés par l'organisme payeur ou par l'hôpital.

L'APD, en chirurgie digestive lourde, est ainsi une technique analgésique de pointe, malgré une apparente sous-utilisation actuelle, de part sa performance sur les douleurs postopératoires, son rôle dans la réduction de l'iléus réflexe et des complications, notamment respiratoires. De tels avantages la placent au centre de la stratégie de réhabilitation postopératoire. Néanmoins, aucune étude prospective dans la littérature n'a permis de démontrer formellement qu'une analgésie postopératoire parfaite permet une reprise précoce d'autonomie et la diminution de la DDS par la réduction des complications. Le but de notre étude est de montrer que l'utilisation de l'APD, au sein d'un programme global de réhabilitation postopératoire, en chirurgie digestive lourde, permet une diminution

** 1,3 ± 0,8 versus 2,8 ± 0,6 jours ; p < 0,05

†† 11 ± 3 versus 17 ± 5 jours ; p < 0,05

‡‡ *Oxford Modified Scale* à 2 sur 8 en moyenne

§§ Politiques de sortie des patients divergentes en fonction des chirurgiens, des habitudes locales, et de la pénurie de place de convalescence

*** Généralisation de l'organisme public payeur ; place moindre des assurances et mutuelles privées ; prise en charge à 100%, en règle générale, pour ce type de chirurgie, des frais personnels du patient ; remboursement différé du coût global de l'hospitalisation par la sécurité sociale à l'établissement de santé, sur la base unique d'un tarif référentiel, quelque soit le montant réel de la prise en charge.

de la DDS aux soins continus (SC). Elle analyse également la DDS totale à l'hôpital, les coûts induits et l'évolution de la qualité de vie du patient au cours de son hospitalisation.

1. Matériels et méthodes

1.1. Etude

Il s'agit d'une étude expérimentale, prospective, randomisée, comparative, monocentrique, ouverte, chez le patient devant subir une chirurgie digestive lourde.

Cette étude a été enregistrée sous le numéro NCT01470846⁶².

1.2. Population

1.2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions sont les suivants :

- patient de plus de 18 ans,
- hospitalisation aux SC,
- chirurgie programmée par laparotomie parmi :
 - résection iléale étendue,
 - colectomie gauche, droite ou totale,
 - résection recto-sigmoïdienne,
 - coloprotectomie totale,
 - résection antérieure du rectum,
 - amputation abdomino-périnéale,
- consentement éclairé, écrit, signé,
- affiliation à un régime de sécurité sociale.

1.2.2. Critères de non inclusion

Les patients ne sont pas inclus dans les situations suivantes :

- patient sous curatelle ou tutelle,
- urgence,

- démence et troubles mentaux majeurs,
- grossesse ou allaitement,
- participation à un autre protocole,
- laparotomie coelio-préparée,
- présence d'une contre-indication à l'APD :
 - trouble de l'hémostase :
 - ✓ plaquettes < 75 G/L,
 - ✓ Temps de céphaline activée (TCA) malade / témoin > 1,5,
 - ✓ INR > 1,5,
 - ✓ prise de clopidogrel < 5 jours,
 - ✓ sous anticoagulant à dose curative,
 - infection locale ou générale,
 - antécédents de chirurgie avec ouverture de la dure-mère,
- présence d'une contre-indication à la lévobupivacaïne :
 - hypersensibilité connue à la lévobupivacaïne, un des ces excipients, aux anesthésiques locaux à liaisons amides,
 - anesthésie loco-régionale intraveineuse,
 - hypotension sévère,
 - bloc para-cervical en obstétrique,
- présence d'une contre-indication à la morphine :
 - hypersensibilité connue à la morphine ou aux autres constituants,
 - insuffisance respiratoire décompensée sans ventilation contrôlée,
 - insuffisance hépatocellulaire sévère,
 - traumatisme crânien avec hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation contrôlée,
 - épilepsie non contrôlée,
 - agonistes antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine et pentazocine,
 - allaitement,

- présence d'une contre-indication au sufentanil :
 - intolérance connue au sufentanil ou aux morphiniques,
 - association aux inhibiteurs de la mono amine oxydase,
 - agonistes antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine et pentazocine.

1.3. Thérapeutiques à l'étude

1.3.1. Groupe anesthésie péridurale

La péridurale est mise en place en préopératoire immédiat, au bloc opératoire ou en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI), en position thoracique (chirurgie sus-mésocolique : T8-T9 ; sous-mésocolique : T11-T12). Le cathéter est positionné à 4 cm de l'espace péridural.

Une injection initiale, fractionnée, de 10 mL de lévobupivacaïne 2,5 mg/mL et de 10 µg de sufentanil est réalisée.

Le niveau analgésique au froid, équivalent au pique-touche mais moins traumatisant, est vérifié avant l'induction. En cas de niveau insuffisant ou d'inefficacité des boli postopératoires sur le cathéter de péridurale, l'APD est posé à nouveau en SSPI.

L'analgésie peropératoire est réalisée par des boli de sufentanil intraveineux (IV) de 5 à 10 µg ou par l'utilisation de rémifentanil en analgésie intraveineuse à objectifs de concentrations (AIVOC) ou en injection continue par seringue électrique (SE).

Une anesthésie générale standard, est effectuée au libre choix de l'anesthésiste, avec une dose initiale diminuée de sufentanil et une dose initiale de kétamine 0,15 mg/kg.

En fin d'intervention, une injection péridurale d'un bolus de 25 mg de lévobupivacaïne et de 10 µg de sufentanil est réalisée.

L'analgésie postopératoire se fait par une analgésie épidurale contrôlée par le patient (PCEA) d'un mélange de lévobupivacaïne 1,25 mg/mL et de sufentanil 0,5 µg/mL : 4 mL/h, boli 2 mL / 10 min. La valeur du débit peut être augmentée jusqu'à 8 mL/h en fonction des besoins du patient, celle du bolus à 6 mL.

L'APD est arrêtée au bout de 72 heures, c'est à dire au matin du 4^{ème} jour. Le cathéter est retiré 6 à 8 heures si l'analgésie multimodale de relais permet une EVA inférieure à 4. L'APD peut être reprise 24 heures de plus dans le cas contraire, mais est retirée systématiquement au bout de 4 jours.

1.3.2. Groupe PCA-morphine

Une anesthésie générale standard, est réalisée au libre choix de l'anesthésiste, avec une dose initiale standard de sufentanil et une dose initiale de kétamine 0,15 mg/kg.

En fin d'intervention, 0,1 mg/kg de morphine sont injectés. Par la suite, une titration de 2 mg de morphine toutes les 5 à 10 mn permet d'obtenir une EVA inférieure à 4.

L'analgésie postopératoire se fait par une PCA-morphine : 2 mg / 10 min, sans dose maximale sauf si insuffisance respiratoire (à l'appréciation du médecin anesthésiste) associée à du dropéridol 2,5 mg / 30mL.

La PCA est arrêtée au bout de 72 heures, c'est à dire le matin du 4^{ème} jour. Elle est débranchée au bout de 6 à 8 heures si l'analgésie multimodale de relais permet une EVA inférieure à 4. La PCA peut être reprise 24 heures de plus dans le cas contraire, mais est retirée systématiquement au bout de 4 jours.

1.3.3. Protocole commun

En préopératoire, une renutrition est effectuée, per os (PO), en cas de critère standard de dénutrition :

- perte de poids > 10% par rapport à l'hospitalisation antérieure,
- perte de poids > 5% en 1 mois ou > 10% en 6 mois,
- Index de Masse Corporelle (IMC) < 17 kg/m² pour le patient < 70 ans,
- IMC < 20 kg/m² pour le patient > 70 ans.

En peropératoire, le remplissage hydrique est de 4 mL/kg/h de cristalloïde.

En cas d'hypotension (critères à l'appréciation de l'anesthésiste) sont injectés :

- éphédrine 6 mg (maximum 30 mg),
- néosynéphrine 0,1 mg.

En postopératoire, l'analgésie comprend, sauf contre-indication standard :

- paracétamol IV 1 g x 3 ou 4 /j,
- néfopam IV 20 mg x 4 /j,
- kétamine 1 à 2 µg/kg/mn à la seringue électrique (SE).

Relais de l'APD et de la PCA :

- tramadol IV 100 mg x 4 /j en SE ou IV sur 30 min,
- posologie pouvant être réduite en fonction des besoins du patient.

Oligurie postopératoire :

Elle est définie par une diurèse inférieure à 1 mL/kg/h sur 3 heures.

Dans ce cas, un test de remplissage de 500 mL de cristalloïde ou de colloïde est réalisé. Ce remplissage peut être répété une fois par jour.

Relais PO et arrêt des thérapeutiques :

- le relais PO peut se faire dès l'arrêt de l'APD et de la PCA sauf si la tolérance digestive se montre insuffisante,
- la kétamine est arrêtée en même temps que l'APD et la PCA,
- les autres antalgiques sont arrêtés en fonction des besoins du patient.

Prévention des nausées et vomissements postopératoire (NVPO) :

Elle est basée sur les recommandations actuelles et le score d'Apfel selon l'algorithme suivant.

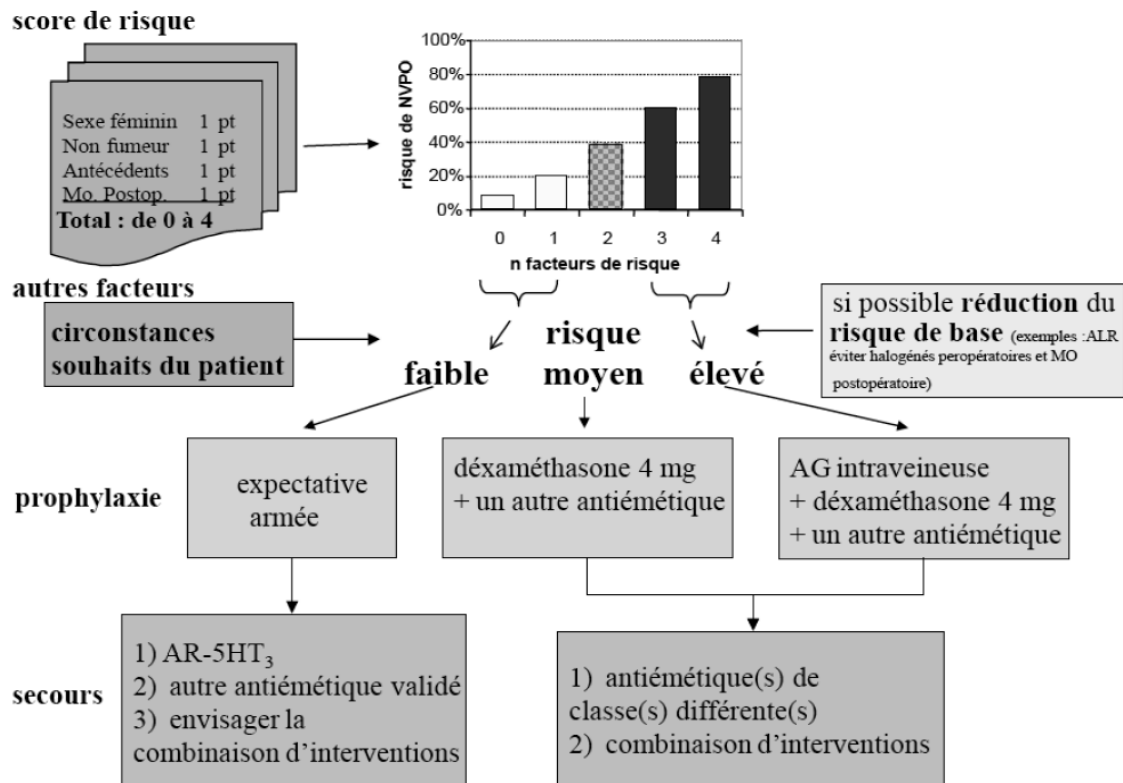


Figure 1 : Recommandations SFAR sur les NVPO

Les autres mesures communes sont :

- remplissage de 1500 mL/j de cristalloïde + 500 mL colloïde /j (à la discrétion de l'anesthésiste),
- mobilisation active dès J1,
- absence de sonde nasogastrique systématique en per et postopératoire,
- sondage urinaire jusqu'à arrêt de la PCA ou de l'APD, sauf si facteur de risque autre de rétention aiguë d'urine, ou nécessité de quantifier précisément la diurèse,
- réalimentation orale dès J1, à augmenter en fonction de la tolérance digestive.

La prémédication (midazolam, hydroxyzine) et les médicaments de l'anesthésie (propofol, thiopenthal, sévoflurane, desflurane, succinylcholine, atracurium, rocuronium, cisatracurium) sont également autorisés.

1.4. Objectifs et critères de jugements

1.4.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de démontrer que l'anesthésie péridurale réduit la durée d'hospitalisation (durée théorique) aux SC après chirurgie digestive par laparotomie.

1.4.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de comparer entre les deux groupes de patients (APD ou PCA-morphine) :

- 1 - la durée totale théorique d'hospitalisation,
- 2 - les durées d'hospitalisation aux SC et totale réelles,
- 3 - les coûts d'hospitalisation (théorique),
- 4 - la douleur postopératoire à J1, J3 et J5 aux SC,
- 5 - l'incidence cumulée de complications respiratoires durant l'hospitalisation aux SC,
- 6 - le délai de reprise du transit intestinal,
- 7 - le taux de réhospitalisation à 30 jours,
- 8 - les complications de l'APD et de la PCA durant leur utilisation (durée de l'APD ou de la PCA + 48 h).

1.4.3. Critère de jugement principal

La durée de séjour théorique aux SC, exprimée en jour entier, constitue le critère de jugement principal. Toute journée entamée sera considérée dans le calcul statistique comme une journée consommée. L'hospitalisation anticipée aux SC la veille de l'opération n'est pas prise en compte. La durée de séjour théorique aux SC est la différence entre le jour de l'opération et le jour de la sortie des SC, définie par la présence de tous les items suivants :

1. absence d'APD / PCA,
2. absence de complication chirurgicale, définie par l'ensemble des critères suivants :
 - drainage par les redons < 50 mL,
 - absence de signe de complications pariétales,
 - température < 38°C,
3. alimentation légère supportée : boisson libre, bouillon, dessert sans NVPO,
4. absence de défaillance d'organes, définie par la présence de tous les items suivants :
 - cardiaque :
 - variations de pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD) < 20 mmHg par rapport aux valeurs préopératoires ou pré-induction anesthésique,
 - arrêt des catécholamines,
 - respiratoire : pas de complications respiratoires selon les critères cités ci-dessous,
 - rénale :
 - absence d'insuffisance rénale préopératoire : variations de l'urémie et de la créatininémie < 10% par rapport aux valeurs préopératoires ou conformes aux normes du laboratoire d'analyse du centre hospitalier universitaire (CHU) en cas d'absence de valeurs préopératoires,

- insuffisance rénale préopératoire : variations de l'urémie et de la créatininémie < 10% par rapport aux valeurs préopératoires,
- hépatique et hématologique :
 - plaquettes > 100 G/L,
 - absence de signe d'insuffisance hépatocellulaire.

La sortie des SC est déterminée par les critères ci-dessus. Elle constitue une valeur théorique qui peut être différente de la sortie réelle des SC, déterminée par le médecin anesthésiste, selon les conditions organisationnelles du service. Si un patient est hospitalisé aux SI alors qu'il aurait dû l'être aux SC, et que par ailleurs il peut être inclus dans l'étude, la durée de séjour théorique aux SC est égale à celle aux SI.

1.4.4. Critères de jugements secondaires

1 - Durée totale théorique de séjour, exprimée en jour entier, est définie par la différence entre :

- la date de l'opération,
- la date de sortie du service de chirurgie, définie par l'ensemble des critères suivants :
 - cicatrice propre,
 - alimentation normale ou compatible avec la sortie (à la discrétion du chirurgien),
 - présence de selles,
 - température < 38°C.

La sortie est une valeur théorique, déterminée par les critères ci-dessus, et peut être différente de la sortie réelle du service de chirurgie, déterminée par le chirurgien, selon les conditions organisationnelles du service et la disponibilité des structures d'aval.

2 - Durées d'hospitalisation aux SC et totale réelles, exprimées en jour entier, sont définies par les durées réellement inscrites au programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

3 - Coût de l'hospitalisation, exprimé en Euros

Les points de vue de l'étude, deux points de vue sont utilisés :

- *le point de vue du payeur*, c'est-à-dire la Sécurité Sociale par l'intermédiaire des tarifs des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) auxquels sont adjoints des suppléments, notamment pour le passage dans les unités de soins continus,
- *le point de vue de l'hôpital*, par l'intermédiaire de l'utilisation de la comptabilité analytique (dernière année disponible), présente au CHU de Limoges depuis l'année 2000. Ceci permet de connaître la différence réelle entre les charges et les recettes. Ce point de vue de l'hôpital peut être complété par le point de vue global des centres hospitaliers, par l'intermédiaire de la comptabilité analytique de l'Echelle Nationale de Coûts (ENC).

Les coûts sont rapportés à la durée théorique d'hospitalisation (aux SC et totale).

La méthode de l'analyse médico-économique, il s'agit d'une analyse comparative entre un coût et un résultat. Deux types de résultats sont utilisés :

- *un coût / efficacité* basé sur le nombre de jours d'hospitalisation dans les SC et sur l'ensemble du séjour,
- *une analyse coût / utilité* basée sur le questionnaire de qualité de vie (questionnaire EQ5-D).

Le questionnaire EQ5-D^{†††} est rempli par le patient à J+1 de l'opération, J+3 et à sa sortie des SC.

Les analyses statistiques sont effectuées à chaque temps. L'analyse est toujours identique, il s'agit de calculer le coût/efficacité ou coût/utilité marginal par le rapport entre la différence des coûts et la différence du résultat. Un coût pour une journée ou pour une unité d'utilité supplémentaire est ainsi évalué.

^{†††} Annexe 1

4 - Le score de douleur est mesuré selon le score EVA, par l'infirmier(e). Il correspond au score maximal de la journée et est mesuré au repos et à la toux. Les analyses statistiques du score de douleur sont effectuées sur chacun des scores, au repos et à la toux, à J1, J3 et J5.

5 - Les complications respiratoires sont définies par la présence d'un des items suivants :

- réintubation et reventilation,
- utilisation de Continuous positive airway pressure (CPAP),
- utilisation d'oxygène à plus de 3 L/mn,
- pneumopathie, définie par des symptômes respiratoires et au moins un critère parmi : hyperthermie ou hypothermie, radiographie pulmonaire pathologique, prélèvements bactériologiques positifs,
- épanchement pleural de moyenne à grande importance (critères à la discrétion du médecin anesthésiste).

Elles sont recueillies par le médecin anesthésiste en charge des SC le jour de la sortie des SC.

6 - Le délai de reprise du transit, exprimé en heures, est défini par le délai entre la date d'intervention et la date de premier gaz émis par le patient. Elle est évaluée deux fois par jour par le médecin anesthésiste des SC. Ce délai est présenté sous la forme d'un multiple de 12 heures.

7 - Le taux de réhospitalisation, en pourcentage, est défini par le nombre de réhospitalisations dans les 30 jours suivant la sortie du service de chirurgie rapporté au nombre de patients dans chacun des groupes.

8 - Les complications de l'APD sont définies par la présence d'un des items suivants :

- inefficacité ou nécessité de reposer l'APD,
- hématome péri-médullaire,

- déficit moteur > 24 h, régressif ou non.

Elles sont évaluées durant toute la période d'utilisation de l'APD et jusqu'à 48 h après son retrait.

Les complications de la PCA sont définies par la présence d'un des items suivants :

- fréquence respiratoire < 10 cycles/mn,
- arrêt respiratoire,
- complications nécessitant l'utilisation de naloxone.

Elles sont évaluées durant toute la période d'utilisation de l'APD et jusqu'à 48 h après son retrait.

1.5. Statistiques

1.5.1. Méthodes de randomisation

La liste de randomisation est établie par le statisticien de l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistique (UFRCB) avant le début de la recherche. La randomisation est réalisée par blocs de taille variable permettant d'obtenir un équilibre parfait du nombre de patients inclus dans chaque bras de traitement à l'issue de chaque bloc. La randomisation est effectuée après vérification des critères d'inclusion. Un document décrivant la procédure de randomisation est conservé de manière confidentielle au sein de l'UFRCB.

1.5.2. Analyse statistique

Dans cet essai, les patients sont randomisés en deux groupes :

- groupe 1 : analgésie péridurale,
- groupe 2 : analgésie morphinique intraveineuse.

Le critère de jugement principal est la durée d'hospitalisation théorique aux SC. La comparaison des groupes porte sur ce critère de jugement. L'essai est un essai de supériorité.

Une étude observationnelle sur la durée d'hospitalisation aux soins continus et en hospitalisation traditionnelle a été menée au CHU de Limoges. Elle portait sur 40 patients ayant subi une chirurgie colorectale entre février et novembre 2010. Les données médicales ont été recueillies à partir du système d'informatisation du bloc opératoire Ameli-Bloc. Les autres données provenaient du Service d'Information Médicale et d'Evaluation. Le protocole anesthésique était laissé au libre choix du médecin anesthésiste. Il correspondait aux habitudes actuelles de prise en charge. La durée moyenne de séjour aux SC était de 7 ± 4 jours après chirurgie colorectale par laparotomie. Une réduction de deux jours de la durée théorique d'hospitalisation aux SC a ainsi été jugée comme pertinente cliniquement.

Les analyses statistiques sont réalisées au moyen du logiciel SAS® V 9.1.3 (SAS Institute Cary, NC). Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses est fixé à 0,05. Les analyses sont réalisées en intention de traiter et en insu des groupes de traitement. Les analyses sont conduites et présentées selon les recommandations CONSORT Statement.

Analyses descriptives et univariées

Les variables quantitatives sont décrites selon moyenne \pm écart type ou médiane et intervalle interquartile. Les intervalles de confiance à 95% (IC95) des moyennes de coûts sont calculés en utilisant la méthode du Bootstrap.

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95% calculés selon la méthode exacte.

Un diagramme de flux est présenté. Les caractéristiques des patients randomisés dans les deux groupes de randomisation sont présentées.

Analyse principale

La comparaison de la durée théorique d'hospitalisation aux SC entre les deux groupes est réalisée en utilisant le test non paramétrique de Mann Whitney en raison de la probable non normalité de la distribution de la durée d'hospitalisation.

Analyses secondaires

Les analyses secondaires de comparaison de délais et de coûts sont fondées sur des comparaisons de moyennes non paramétriques en raison de la non normalité de distribution de ces données.

Les comparaisons de pourcentages sont réalisées en utilisant le test du Chi2 ou test exact de Fisher en fonction du respect ou non des conditions d'application.

L'analyse médico-économique

La détermination des coûts : la technique utilisée est celle des coûts quasi-complets. On élimine les coûts de structure. Les coûts comportent l'ensemble des coûts ventilés à la journée dans l'unité des SC de chirurgie digestive. Seuls les coûts directs sont pris en compte.

Le recueil des volumes : le diagnostic principal et la combinaison des diagnostics associés permettent d'avoir le Groupe Homogène de Malades (GHM). De ce GHM est extrait le GHS, ainsi que les valeurs des suppléments de soins continus pour chaque séjour. Une comparaison globale entre les deux techniques est réalisée.

La valorisation monétaire : elle est réalisée avec les derniers tarifs en vigueur pendant l'étude (Bulletin Officiel du mois de février de l'année en cours). Les médicaments et actes sont valorisés à partir des prix dans l'établissement ainsi que de la valeur de l'indice de coûts relatif (ICR).

Il s'agit d'une analyse comparative entre un coût et un résultat. Deux types de résultats sont utilisés :

- *une analyse coût / efficacité* basé sur le nombre de jours d'admission dans les SC et sur l'ensemble du séjour,
- *une analyse coût / utilité* basée sur le questionnaire de qualité de vie (questionnaire EQ5-D).

L'analyse est toujours identique, il s'agit de calculer le coût / efficacité ou coût / utilité marginal par le rapport entre la différence des coûts et la différence du résultat. Un coût pour une journée ou pour une unité d'utilité supplémentaire est ainsi évalué.

L'analyse statistique : les coûts ne suivent pas une loi normale. Leur moyenne et leur intervalle de confiance sont calculés par une technique non paramétrique, celle du Bootstrap. Les comparaisons sont réalisées par la comparaison des intervalles de confiance. En ce qui concerne le ratio coût / efficacité ou coût / utilité, une présentation par un nuage de points, correspondant à une simulation de 10 000 cas, est réalisée.

L'analyse de sensibilité : les coûts à la journée et le coût entier par patient sont réintroduits dans le modèle avec une variation de -30 à +30%. D'autres variables, cliniquement pertinentes peuvent également être utilisées dans cette analyse.

2. Résultats

L'étude PERIDIGE s'est déroulée de Novembre 2011 à Mars 2013. Trente cinq patients ont été inclus, 18 dans le groupe APD, 17 dans le groupe PCA-morphine. Aucun malade n'a été exclu secondairement ou n'a été perdu de vue. Après l'inclusion de ces 35 patients, suite à des difficultés de recrutement, l'investigation clinique a été arrêtée. La répartition des inclusions est montrée dans la figure 2.

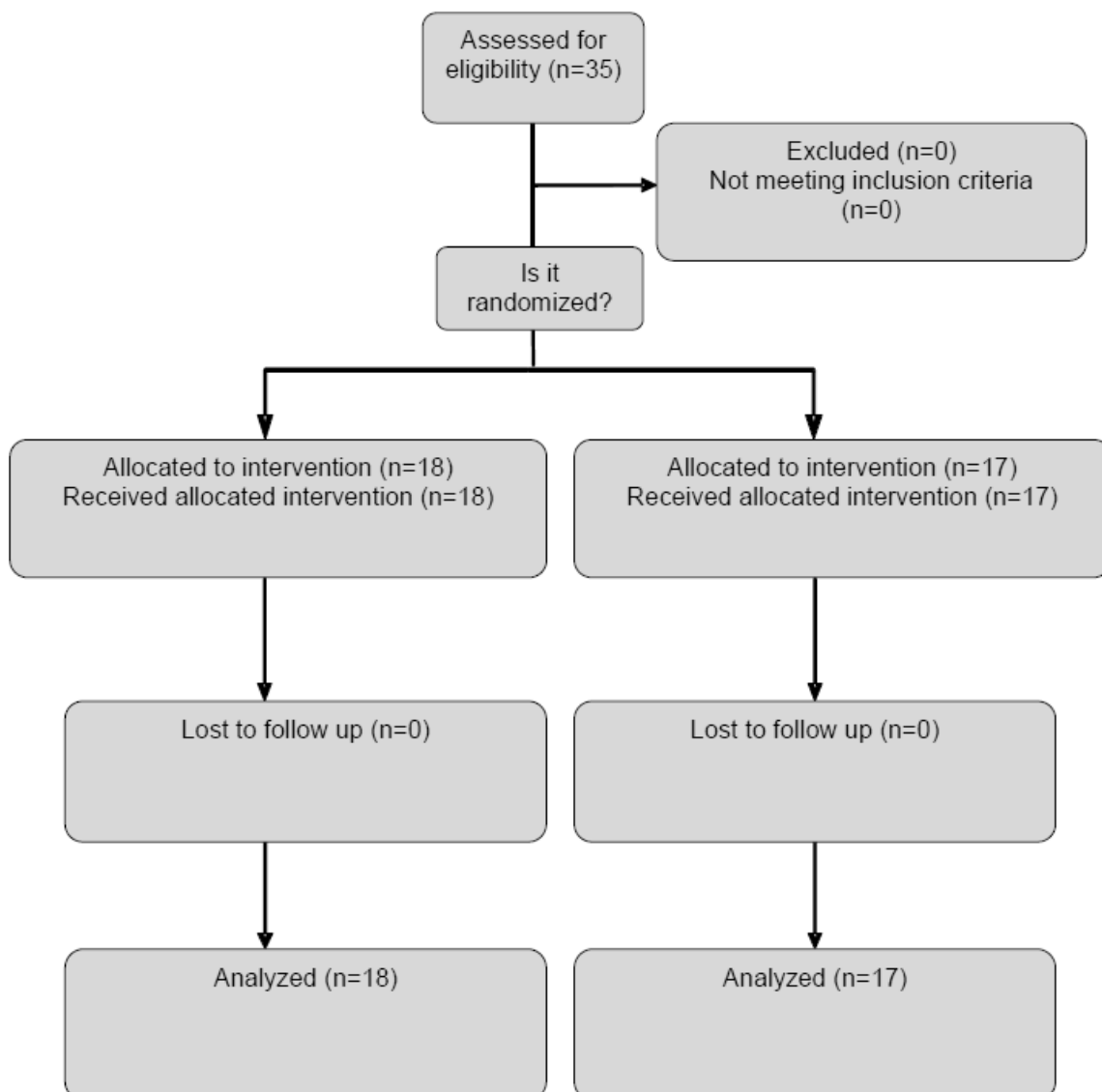


Figure 2 : Flow Chart de l'étude PERIDIGE

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans la Table 1, en fonction du groupe de randomisation.

Table 1 : Caractéristiques des groupes étudiés

| | Péridurale (n=18) | PCA-morphine (n=17) |
|---------------------------|----------------------|----------------------|
| Age (ans) | 71,9 ± 11,5 | 71,9 ± 8,3 |
| Sexe (H/F) | 11 (31,4) / 7 (20,0) | 12 (34,3) / 5 (14,3) |
| Poids (kg) | 73,2 ± 11,4 | 77,9 ± 24,4 |
| Taille (cm) | 165,9 ± 9,3 | 169,7 ± 8,7 |
| ASA 1 | 1 (2,9) | 1 (2,9) |
| 2 | 15 (42,9) | 11 (33,4) |
| 3 | 2 (5,7) | 5 (14,3) |
| 4 et + | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Coronarien | 2 (5,7) | 2 (5,7) |
| Insuffisance cardiaque | 1 (2,9) | 0 (0,0) |
| Hyper-tension artérielle | 11 (33,4) | 9 (25,7) |
| AIT / AVC | 1 (2,9) | 1 (2,9) |
| Insuffisance rénale | 0 (0,0) | 4 (11,4) |
| AOMI | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Diabète | 4 (11,4) | 4 (11,4) |
| Dyslipidémie | 2 (5,7) | 3 (8,6) |
| Dyspnée NYHA I | 7 (21,9) | 7 (21,9) |
| II | 11 (34,4) | 5 (15,6) |
| III et + | 0 (0,0) | 2 (6,3) |
| Asthme | 1 (2,9) | 0 (0,0) |
| BPCO | 1 (2,9) | 3 (8,6) |
| SAOS | 0 (0,0) | 2 (5,7) |
| Insuffisance respiratoire | 0 (0,0) | 1 (2,9) |
| Alcoolisme | 0 (0,0) | 2 (5,7) |
| Tabagisme actif | 1 (2,9) | 2 (5,7) |
| Toxicomanie | 1 (2,9) | 0 (0,0) |
| Dénutrition | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

Les données sont exprimées sous la forme moyenne ± écart type ou n (%)

Les deux groupes, Péridurale et PCA-morphine, sont comparables en tous points, excepté pour les antécédents respiratoires. Le deuxième bras de randomisation présente un nombre de patients avec atteinte pulmonaire discrètement supérieure. La population à l'étude ne présente cependant pas de critères importants de sévérité :

- moins de 20% de patients sont côtés ASA 3 ou plus,
- moins de 5% sont insuffisants cardiaques,
- l'incidence de dyspnée, NYHA III ou plus, est faible (0,0% vs. 6,3%),
- les antécédents respiratoires, toutes causes confondues, sont peu fréquents (5,8% vs. 17,2%),

- un seul patient inclus présente une insuffisance respiratoire.

Les chirurgies réalisées, dans chacun des groupes à l'étude, sont représentées dans la Table 2.

Table 2 : Chirurgies réalisées dans chacun des groupes étudiés

| | Péridurale (n=16) | PCA-morphine (n=17) |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|
| Résection iléale étendue | 0 (0,0) | 3 (9,1) |
| Coloprotectomie totale | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Résection recto-sigmoïdienne | 0 (0,0) | 1 (3,0) |
| Résection antérieure du rectum | 2 (6,1) | 3 (9,1) |
| Amputation abdomino-périnéale | 7 (21,2) | 1 (3,0) |
| Colectomie droite | 3 (9,1) | 7 (21,2) |
| Colectomie gauche | 4 (12,1) | 2 (6,1) |
| Colectomie totale | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

Les données sont exprimées sous la forme n (%)

Une nette différence est retrouvée entre les deux groupes quant-à la répartition des chirurgies les plus lourdes. Au sein du bras Péridurale, il existe plus d'amputation abdomino-périnéale (21,2% vs. 3,0%) et moins de colectomie droite (9,1% vs. 21,1%). De plus, aucune colectomie totale et aucune coloprotectomie totale n'ont été incluses.

Les différentes durées de séjour sont représentées dans la Table 3 et la Figure 2. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les DDS théoriques aux SC. Néanmoins, la moyenne de séjour au sein du groupe PCA-morphine est supérieure à celle du groupe Péridurale de 2,4 jours ($5,5 \pm 2,3$ vs. $7,9 \pm 7,5$). L'objectif initial⁺⁺⁺ de l'étude est ainsi rempli. La puissance calculée est cependant de 20% et la significativité statistique n'est pas atteinte.

Cette étude met en évidence une nette différence entre la DDS théorique, basée sur des critères objectifs de sortie, aux SC ou totale, et la DDS réelle, de l'ordre de 50 à 100% avec une variabilité pouvant être importante (Table 3 et Figure 2).

L'analyse médico-économique est décrite dans la Table 4 et la Figure 3. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le bras Péridurale et le bras PCA-morphine. Nous constatons cependant que l'intérêt de l'organisme payeur^{§§§} est totalement opposé à

⁺⁺⁺ Différence de plus de 2 jours, en faveur du groupe Péridurale

^{§§§} La sécurité sociale, en France

celui du centre hospitalier****. De plus, les sommes en jeu dans la réalisation des interventions de notre étude sont élevées, de l'ordre d'une dizaine de millier d'euros. La variabilité de la part financée par la sécurité sociale est également grande, entre 30 et 70% (IC95% [11 380,7 ; 15 268,8] et IC95% [12 626,1 ; 21 518,3] respectivement pour le groupe Péridurale et le groupe PCA-morphine).

Table 3 : Comparaison des groupes étudiés en termes de DDS

| | Péridurale | PCA-morphine | p |
|---------------------|--|--|------|
| DDS th. SC (j) *† | 5,5 ± 2,3 ; 4,5 [4,0 - 6,0] (4,0 - 12,0) | 7,9 ± 7,5 ; 5,5 [4,5 - 7,0] (4,5 - 33,0) | 0,47 |
| DDS th. Tot. (j) *† | 10,2 ± 4,2 ; 8,0 [7,0 - 15,0] (6,0 - 16,0) | 10,6 ± 6,6 ; 7,0 [6,0 - 16,0] (5,0 - 26,0) | 0,70 |
| DDS r. SC (j) † | 6,0 [6,0 - 8,0] (5,0 - 15,0) | 7,0 [6,0 - 10,0] (2,0 - 24,0) | 0,79 |
| DDS r. Tot. (j) † | 15,0 [10,0 - 18,0] (8,0 - 41,0) | 14,0 [9,0 - 20,0] (6,0 - 51,0) | 0,96 |

* Données exprimées sous la forme moyenne ± écart type

† Données exprimées sous la forme médiane [écarts interquartiles] (extrêmes)

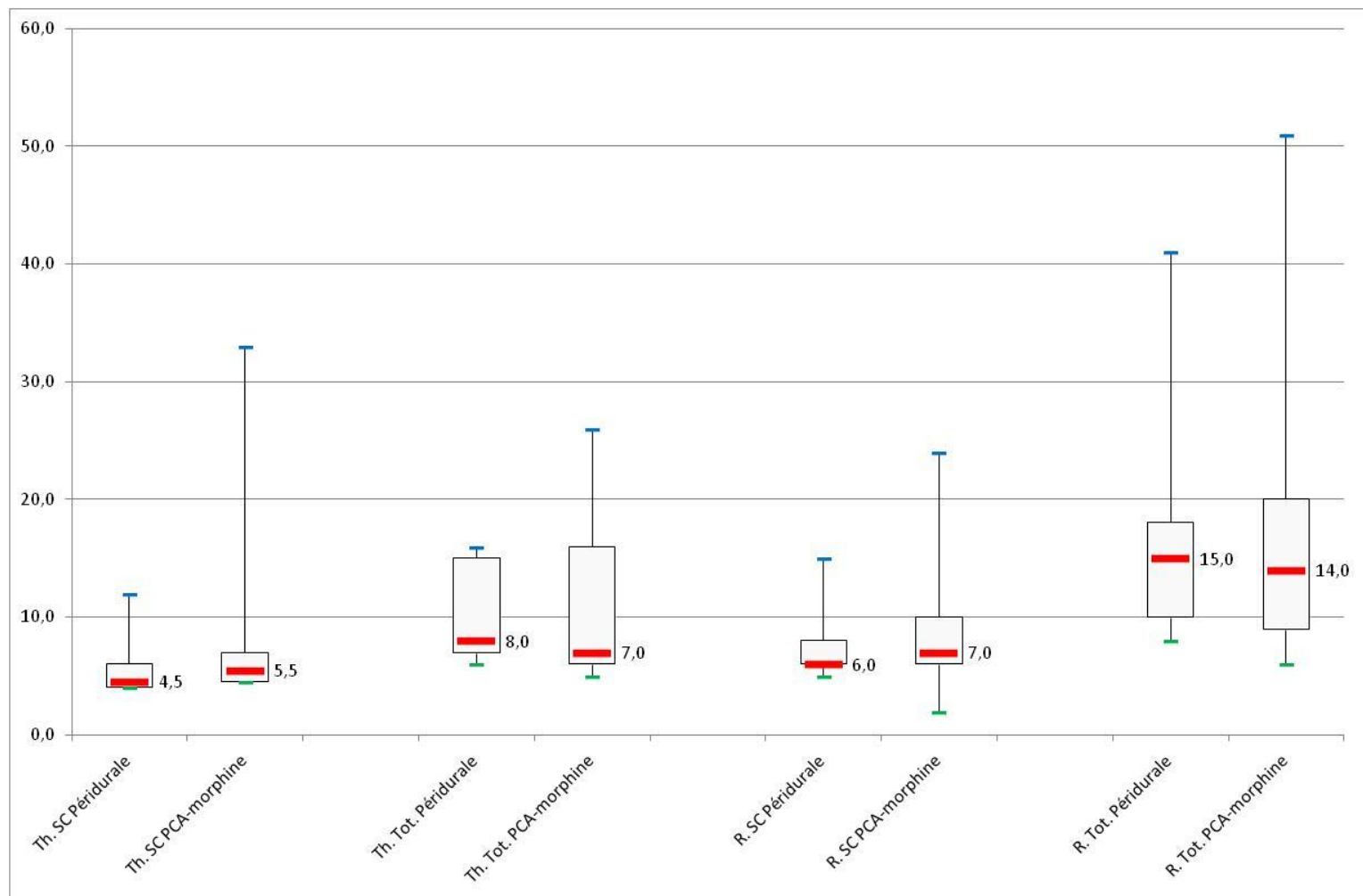
DDS th : durée de séjour théorique

SC : soins continus

DDS r : durée de séjour réelle

Tot : totale

**** Selon les règles actuelles de financement de la santé en France



Les données sont exprimées en jours, sous la forme médiane [écarts interquartiles] (extrêmes)

Th : durée de séjour théorique

R : durée de séjour réelle

SC : soins continus

Tot : totale

Figure 3 : Comparaison des DDS des groupes étudiés

Table 4 : Analyse médico-économique en termes de coût payé par la sécurité sociale, de coût / efficacité et de coût / utilité

| | Péridurale | PCA-morphine | p |
|---|--|--|------|
| Coût payé par la sécurité sociale (€) †‡ | 15 103,5 [10 398,8 - 15 121,5] (6 710,9 - 21 586,0) (IC95% [11 380,7 ; 15 268,8]) | 13 280,5 [10 080,0 - 20 734,8] (8 768,2 - 44 325,4) (IC95% [12 626,1 ; 21 518,3]) | 0,80 |
| Coût / efficacité _{DDS th. Tot.} † | 1 214,6 [10 07,9 - 1 680,2] (865,4 - 2 520,3) | 1 570,1 [1 186,3 - 1 885,0] (492,0 - 3 938,8) | 0,39 |
| Coût / utilité _{EQ5D 15 points} † | 1 260,1 [839,4 - 1 680,2] (432,0 - 2 396,5) | 1 177,7 [909,2 - 1 571,5] (672,0 - 4 925,1) | 0,99 |
| Coût / utilité _{EQ5D 100 points} † | 197,0 [151,2 - 252,0] (86,4 - 301,7) | 197,7 [162,3 - 255,8] (126,0 - 642,4) | 0,70 |

† Données exprimées sous la forme médiane [écarts interquartiles] (extrêmes)

DDS th : durée de séjour théorique

Tot : totale

‡ Intervalles de confiance 95% calculées par la méthode du BOOTSTRAP

EQ5D : Questionnaire EuroQol - 5 Dimensions

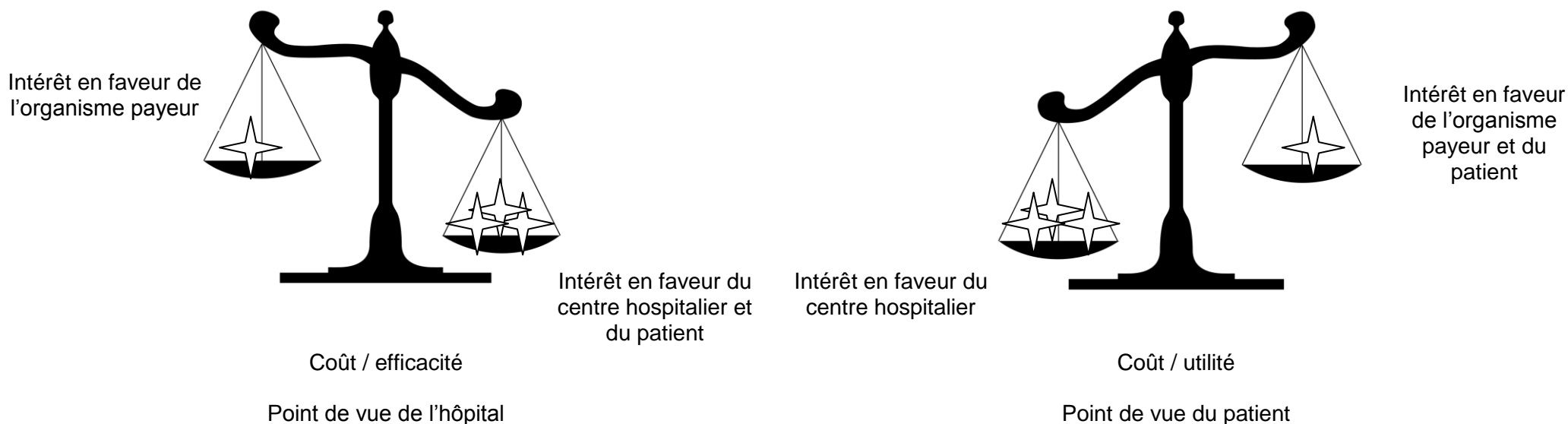
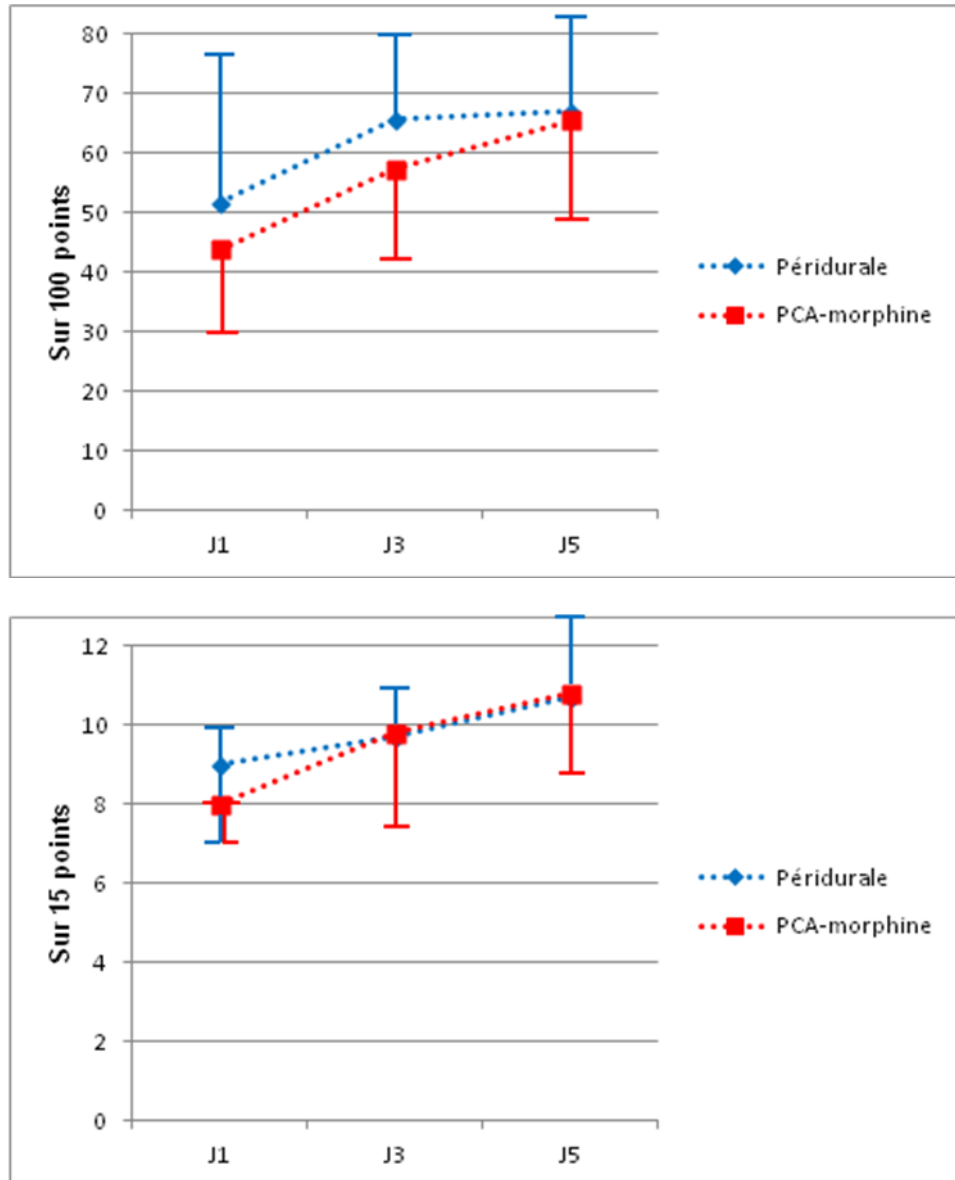


Figure 4 : Schéma d'aide à l'interprétation de l'analyse médico-économique

L'évolution dans le temps des réponses au questionnaire EQ5D^{ttt} est représentée par la Figure 4. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, mais nous notons une tendance à la supériorité du groupe Péridurale sur le groupe PCA-morphine, notamment dans le sous-questionnaire à 100 points. Il est également mis en évidence une nette amélioration des scores au cours des 5 premiers jours. Ils sont alors supérieurs au deux tiers de leur valeur maximale.



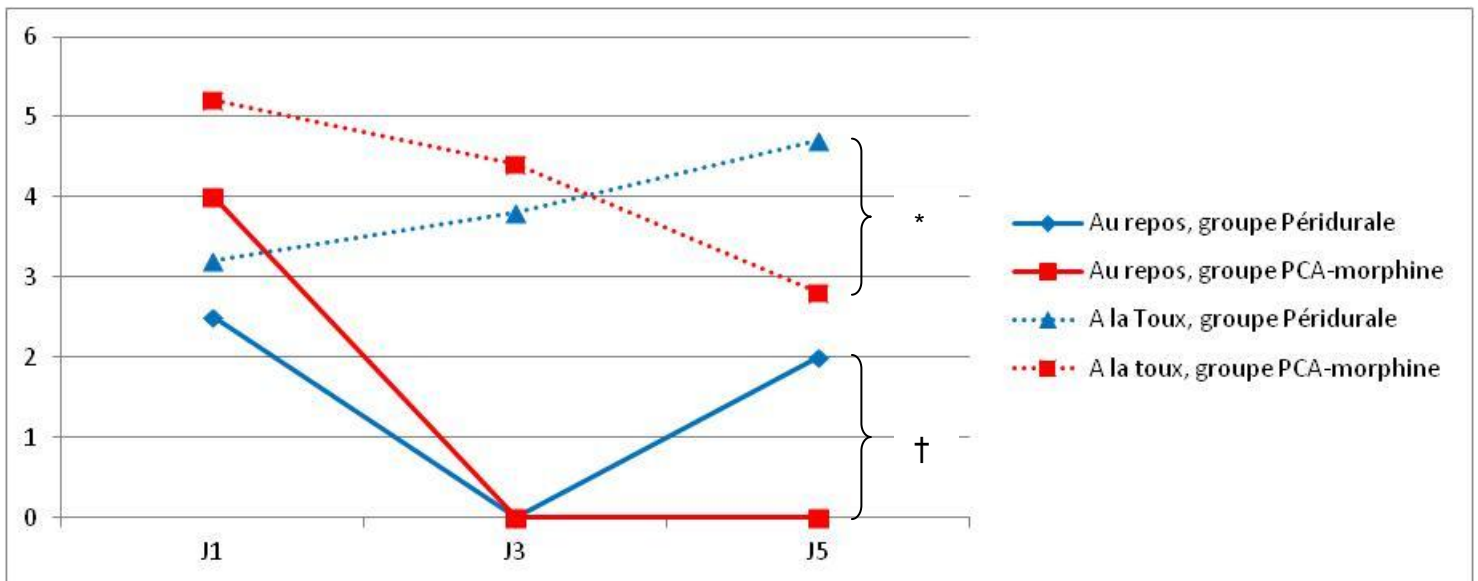
Les données sont exprimées sous la forme moyenne \pm écart type

A J1, sur le questionnaire à 15 points, les données sont exprimées sous la forme médiane [écarts interquartiles]

Figure 5 : Evolution des réponses au questionnaire EQ5D en fonction du temps

^{ttt} Annexe 1

L'évolution des scores EVA de douleur au cours du temps est représentée dans la Figure 5.



* : p = 0,04

† : p = 0,03

A J5, score évalué sur 9 et 10 patients au total

Figure 6 : Evolution de l'EVA en fonction du temps

La douleur à la toux, évaluée par le score EVA, est supérieure, à tout moment, à la douleur au repos. Durant l'utilisation de l'analgésie péridurale et de l'analgésie par PCA-morphine^{###}, il existe une tendance, non statistiquement significative, vers la supériorité de l'APD. Les scores de douleur sont alors strictement inférieurs à 4^{§§§§}, que ce soit à la toux ou au repos. Cependant, à J5, les patients du groupe PCA-morphine ont une EVA, à la toux et au repos, statistiquement inférieure au groupe Péridurale.

L'évaluation de la reprise du transit, ainsi que le nombre de réhospitalisation sont représentés dans la Table 5. La reprise du transit est statistiquement plus précoce dans le groupe Péridurale par rapport au groupe PCA-morphine.

C'est-à-dire les 3-4 premiers jours

§§§§ C'est-à-dire correspondant à un patient considéré comme suffisamment soulagé

Table 5 : Reprise du transit et réhospitalisation

| | Péridurale | PCA-morphine | p |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|------|
| Reprise du transit (j) † | 1,0 [1,0 - 2,0] (1,0 - 12,0) | 2,0 [2,0 - 3,0] (1,0 - 5,0) | 0,04 |
| Réhospitalisation (n) § | 3 (9,7) | 6 (19,4) | 0,43 |

† Données exprimées sous la forme médiane [écarts interquartiles] (extrêmes)

§ Données exprimées sous la forme n (%)

Table 6 : Comparaisons des complications postopératoires

| | Péridurale (n=16) | PCA-morphine (n=17) | p |
|--|---------------------|---------------------|--------|
| Respiratoires | 0 / 16 | 4 ^a / 13 | |
| Hémodynamiques | 4 ^b / 12 | 6 ^c / 11 | |
| Rénales | 2 ^d / 14 | 6 ^e / 11 | |
| Digestives | 2 ^f / 14 | 8 ^g / 9 | |
| Chirurgicales | 1 ^h / 15 | 1 ⁱ / 16 | |
| Neuropsychiatriques | 3 / 13 | 3 / 14 | |
| Déséquilibre important du diabète | 0 / 16 | 1 / 16 | |
| Total des complications, hors technique | 12 / 100 | 29 / 90 | < 0,01 |
| Liées à la technique | 3 ^j / 13 | 0 / 17 | |
| Total des complications | 15 / 113 | 29 / 107 | 0,04 |

Les données sont exprimées sous la forme n / (n_{tot.}-n)

a : 2 oxygéo-dépendance importantes, 1 pneumopathie, 1 ventilation non invasive

b : 3 remplissages rapides, 1 transfusion importante

c : 3 remplissages rapides, 1 transfusion importante, 1 hémorragie peropératoire

d : 2 oliguries

e : 3 oliguries, 3 utilisations de diurétiques de l'anse

f : 2 NVPO précoce, non liées à la réalimentation

g : 5 NVPO, 2 intolérances à la réalimentation, 1 douleur abdominale

h : 1 plaie nécrosée

i : 1 abcès anastomose

j : 1 inefficacité, 1 niveau insuffisant, 1 paresthésie réversible

La comparaison du taux de complications postopératoires dans chacun des deux groupes à l'étude est représentée Table 6. Le taux de complications postopératoires des patients du bras Péridurale est statistiquement inférieur à ceux du bras PCA-morphine, que nous intégrions ou non les complications strictement liées à la technique de l'APD. Il s'agit principalement d'une diminution des complications respiratoires et digestives. En ce qui concerne les complications attribuées à la technique de la péridurale, cette étude retrouve un cas d'inefficacité, un cas de niveau analgésique insuffisant et un cas de paresthésies postopératoires, réversibles à l'arrêt de la procédure.

3. Discussion

Cette étude ne permet pas de mettre en évidence de différence de DDS aux SC entre les patients pris en charge par une APD et ceux par une PCA-morphine en postopératoire d'une chirurgie digestive lourde, et cela malgré une tendance à la baisse de plus de 2 jours de cette durée dans le premier groupe. Le manque important de puissance^{****}, le défaut de sévérité des pathologies associées, ainsi que celui des chirurgies sélectionnées expliquent probablement la faiblesse des résultats statistiques. Le calcul d'effectif prévoyait l'inclusion de 146 patients. Seuls 24% l'ont été en 14 mois. Cette étude a été arrêtée prématurément en lien à des difficultés importantes de recrutement. Elles ont été liées à une baisse du nombre de patients éligibles⁺⁺⁺⁺, à l'absence d'inclusion de plusieurs dizaines de malades pour des raisons autres que le recueil du consentement, à l'augmentation du taux de chirurgies sous coelioscopie et des laparo-conversions secondaires. De plus, l'hypothèse initiale était que l'APD permettait de réduire la DDS par une réduction des complications graves postopératoires. Or, la probabilité d'une complication grave est directement liée aux co-morbidités du patient et à l'importance de la chirurgie réalisée. Notre recrutement n'a pas permis de sélectionner une telle population. Au cours d'une précédente étude préliminaire, toutes les chirurgies digestives lourdes du CHU de Limoges avaient été incluses, y compris les DPC, les gastrectomies et les oesophagectomies. Ces interventions sont, en effet, sources de douleurs particulièrement importantes et de complications postopératoires. Or, il existait alors une dispersion très importante de leur DDS, au grès de la présence ou non de complications graves. Le calcul d'effectif prévoyait l'inclusion de plus de 400 patients par groupe. Afin de garder un nombre limité de patients à inclure et de simplifier notre recherche, les chirurgies les plus lourdes ont volontairement été écartées, tout en sachant qu'elles seraient les premières bénéficiaires des résultats de cette étude.

La différence entre les DDS théoriques et réelles semble être expliquée, au moins en partie, par la difficulté à trouver un lit d'aval, soit dans un service conventionnel de chirurgie digestive, soit en convalescence. Nos critères théoriques de sortie se basent sur une enquête locale de pratique informelle et sont cohérents avec une récente étude hollandaise, multicentrique⁶³. De plus, à l'opposé de la littérature, les patients opérés durant notre étude restent plus longtemps hospitalisés, que ce soit aux SC ou dans le service de chirurgie. En effet, dans les plus récentes études^{37,40,60,64}, intégrant des programmes de réhabilitation

**** Puissance calculée à 20%

++++ Dix par mois dans une étude préliminaire rétrospective, menées au CHU de Limoges, sur deux périodes de 4 mois chacune en 2010 à partir des données informatiques disponibles au bloc opératoire

postopératoire, les DDS sont de 1 à 4 jours aux SC, avec une moyenne de 2 jours et de 2 à 10 jours au total, avec une moyenne de 6 jours. Or, la durée moyenne de séjour, en France, en 2011, selon l'Echelle Nationale de Coûts⁶⁵ varie de 10 à 30 jours en fonction des actes et du niveau de gravité du patient. La majorité des études ayant été menée en dehors de France, il paraît exister une différence notable, entre pays, dans la gestion du séjour postopératoire des malades, la France privilégiant probablement une convalescence, en partie hospitalière.

L'APD diminue les complications postopératoires, notamment respiratoires, et accélère le retour du transit. Ces résultats sont en accord avec l'ensemble de la littérature récente, dont plusieurs études de fortes puissances statistiques^{1,33,35-38,40-42,66}. L'impact sur la fonction respiratoire est cependant très dépendant des antécédents pulmonaires du patient et de la nature des interventions chirurgicales. En effet, l'action protectrice de l'APD est plus marquée après une chirurgie cardio-thoracique, aortique abdominale ou digestive par laparotomie sus-mésocolique, les patients présentant alors plus souvent de nombreuses co-morbidités et l'atteinte respiratoire étant alors plus franche^{1,6,40,42,67,68}. C'est pourquoi la durée de ventilation mécanique postopératoire n'est diminuée qu'après une chirurgie cardio-thoracique ou aortique^{40,42,67-69}.

Malgré l'intérêt d'une analyse en termes médico-économique, l'absence de différence de DDS et de qualité de vie ne permet pas d'optimiser de manière significative les rapports coûts / efficacité et coûts / utilité en faveur d'une APD. Il est cependant intéressant de remarquer qu'en France, l'intérêt économique public, de la sécurité sociale, est directement opposé à l'intérêt d'un établissement hospitalier. Il existe deux raisons à cela :

- l'établissement de santé prend en charge la dépense initiale liée à l'acte opératoire et à l'hospitalisation, puis, dans un second temps, est partiellement remboursé par la sécurité sociale, sur la base d'un forfait, dépendant de la nature de l'acte, de la lourdeur du patient⁺⁺⁺⁺, d'un supplément attribué à l'hospitalisation aux SC^{§§§§§} et de la présence ou non d'actes marqueurs supplémentaires, telles que l'épuration extrarénale,

++++ Côté de 1 à 4, il s'agit du GHM

§§§§§ Uniquement sur un ensemble de critères précis, dépendants de l'acte opératoire et de signes clinico-biologique de gravité, ne prenant pas en compte la nécessité d'une surveillance rapprochée, liée aux antécédents du patient ou à l'utilisation d'une péridurale

- ce forfait est fixe, pour une durée moyenne de séjour cible, établie par l'état, sur la base du rapport annuel de l'Echelle Nationale des Coûts⁶⁵. Il diminue si le séjour est inférieur à une borne basse, mais n'augmente pas si le séjour dépasse une borne haute, notamment en cas de complications graves.

Cette étude ne retrouve pas de différence significative de coûts entre les deux groupes de patients, conformément aux données récentes de la littérature. L'équipe de Bartha et al., dans *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, en 2008, montre une différence, non significative, des dépenses en réanimation après une oesophagectomie (5 571 euros vs. 7 921 euros, pour l'APD et la PCA-morphine respectivement)⁶⁰. En comparant l'utilisation ou non d'un programme de réhabilitation global, intégrant une APD, après chirurgie colorectale, Salvans et al., montre, en 2013, une différence de 1 000 euros sur le coût total de l'hospitalisation (8 107 ± 4 117 euros vs. 9 019 ± 4 667 euros, p=0,02, pour la FTS et le groupe contrôle respectivement)⁶¹. Cette différence n'est néanmoins pas retrouvée dans l'étude de Vlug et al., en 2011, dans *Annals of Surgery* (12 805 [6 847-20 658] vs. 10 479 [6 608-16 875] euros, p=0,56, FTS et contrôle respectivement, pour les hôpitaux universitaires)⁶³. L'absence de différence est aussi observée pour les hôpitaux non universitaires (5 497 [4 506-6 513] vs. 5 650 [4 836-8 003] euros, p=0,41, FTS et contrôle respectivement). De plus, le coût est deux fois supérieur pour les hôpitaux universitaires, le temps opératoires étant probablement plus long et les patients plus lourds. L'intérêt de cette étude est de calculer le coût marginal direct médical intrahospitalier^{*****}, c'est-à-dire du réel coût supporté par l'hôpital.

Les coûts obtenus dans notre étude sont légèrement supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature la plus récente. Il existe plusieurs explications :

- l'étude de Bartha et al. n'utilise que les coûts liés à l'hospitalisation en réanimation,
- l'étude de Salvans et al. ne précisant pas la méthodologie employée, il est ainsi difficile d'effectuer une comparaison fiable,
- l'étude de Vlug et al., quant-à elle, détaille parfaitement la méthodologie. Il s'agit des coûts directs supportés par la structure de soins,

***** Incluant les soins, le temps opératoire, les coûts de l'hospitalisation, du programme de réhabilitation, de la gestion des complications, des ré-opérations et des ré-hospitalisations dans les 30 jours

- la méthodologie retenue dans cette étude est simple, mais innovante car le point de vue utilisé n'est pas celui de l'établissement hospitalier, mais plutôt celui de l'organisme payeur par le recueil des GHS et des suppléments SC.

Le coût du séjour hospitalier du groupe APD est discrètement plus élevé que celui du groupe PCA-morphine car il est composé de chirurgies ayant un indice de coût relatif plus élevé (AAP notamment). Par conséquent, pour une DDS équivalente, la valorisation financière est supérieure.

Peu d'études s'intéressent à l'évolution de la qualité de vie^{33,36,63}. Seulement deux utilisent un questionnaire validé de qualité de vie^{33,63}, le SF-36. En 2002, Carli et al.³³ montre qu'il existe une différence très significative de qualité de vie, à trois et six semaines de l'intervention, en faveur de l'APD, que se soit par l'évaluation du questionnaire SF-36 et par celle du 6-minutes walking test. A six semaines, seuls les patients du groupe APD retrouvent un niveau de qualité de vie au moins équivalent au niveau préopératoire, notamment sur le plan des fonctions supérieures. Neuf ans plus tard, Vlug et al.⁶³ ne parvient pas à montrer de différence significative de qualité de vie à deux et quatre semaines de l'intervention entre les patients ayant participé à un programme global de réhabilitation et les autres. Néanmoins, 79% des patients bénéficient dans cette étude d'une APD thoracique en postopératoire, quelque soit le groupe de randomisation. En quatre semaines, les scores de qualité de vie reviennent au leur niveau initial.

Dans notre étude, l'évaluation de la qualité de vie est réalisée durant les premiers jours postopératoires. Malgré l'absence de significativité statistique, les patients du groupe APD présentent un confort de vie supérieur aux patients du groupe PCA-morphine. Ceci corrobore les multiples impressions cliniques vécues au quotidien dans le suivi de ces malades. L'évaluation à moyen et long terme publiée dans la littérature est également très pertinente et permet de suivre le patient dans sa réinsertion sociale postopératoire. Néanmoins, même si les questionnaires utilisés (SF-36 et EQ5D) sont parfaitement bien validés, ils demeurent partiellement subjectifs et difficiles à réaliser, notamment dans des populations âgées.

L'étude des scores EVA d'analgésie postopératoire n'est pas probante dans notre étude, à l'opposé de la vaste littérature disponible à ce sujet qui met en évidence la supériorité manifeste de l'APD, face à la morphine IV, quelle soit au repos et à la mobilisation^{1,33-37,39,40,42,43}. Le manque de puissance de l'étude, la qualité aléatoire de l'évaluation de l'EVA par l'infirmière, notamment à la toux, le niveau de pose insuffisamment

haut de l'APD, ainsi que l'existence de nombreuses données manquantes, principalement au 5^{ème} jour, expliquent ces surprenants résultats.

Depuis plusieurs années, il ne s'agit plus d'évaluer le potentiel isolé de l'APD dans la réhabilitation du patient, mais plutôt de l'intégrer dans une stratégie plus globale et plus efficace de FTS. Une étude prospective randomisée de grande puissance, une étude de cohorte et deux importantes méta-analyses montrent l'intérêt de la FTS^{56,61,63,70}. Elle permet après une chirurgie colorectale, une diminution de la DDS totale de plus de deux jours (-2,46 jours, [IC95% -3,43, -1,48], $p < 0,00001$), une diminution des complications postopératoires (risque relatif de 0,63 [0,44-0,90], $p = 0,01$), sans augmentation du taux de réhospitalisation⁵⁶. Malgré l'engouement actuel pour la coelioscopie et son rôle dans la réhabilitation postopératoire du patient, l'association d'une FTS avec une laparotomie standard permet un gain similaire en termes de DDS à la coelio-chirurgie. Il existe cependant une synergie d'efficacité de la FTS avec la coelioscopie⁶³. Les études médico-économiques sont plus incertaines à ce sujet. Seule la publication récente de Salvans et al. met en évidence une baisse des coûts liés à l'hospitalisation par l'utilisation d'une FTS⁶¹.

Les protocoles de réhabilitation nécessitent une solide organisation et une coopération de chaque instant entre le patient et le personnel soignant. Ils sont plus faciles à mettre en place dans des établissements de petite taille⁷¹. Ils y sont d'ailleurs plus efficaces⁷¹. De plus, alors qu'ils ont plus de complications postopératoires⁶, les patients âgés de plus de 75 ans ou ASA 3 et 4 sont les moins compliant à ce type de réhabilitation⁷².

L'APD étant relativement lourde à mettre en place, des études se sont intéressées à l'utilisation d'une analgésie alternative, apportant une sensible épargne morphinique. En chirurgie abdominale, deux techniques d'anesthésie locorégionale se démarquent : la rachianesthésie, et le TAP bloc bilatéral (Transversus Abdominis Plane), associé ou non à la mise en place d'un KT, en complément d'une anesthésie générale. La première a une action relativement similaire à l'APD, mais de courte durée, environ 24 heures et de niveau métamérique inférieur. La seconde, permet uniquement une analgésie de paroi, pouvant être prolongée par la réinjection sur le cathéter. Cependant, Jouve et al.⁷³ montre en 2013, dans *Anesthesiology*, que l'APD reste bien supérieure au TAP bloc avec mise en place de KT bilatéraux, tant sur la DDS, que sur l'analgésie.

Malgré le caractère prospectif et randomisé de notre étude, celle-ci révèle cependant un biais de sélection important : elle n'a pas été menée au terme des inclusions prévues. Il en découle une puissance statistique faible. Ces difficultés reflètent la lourdeur logistique d'une telle étude, qu'elle soit administrative, médicale ou paramédicale, notamment lorsqu'il

faut l'intégrer au sein d'une activité courante de soins avec une équipe non spécialisée dans l'investigation clinique. Il s'agit néanmoins d'une étude pertinente au vu des résultats obtenus et de l'importance du thème abordé. La validité de ceux-ci semble également claire. La littérature est en pleine expansion et les constatations cliniques, au lit du malade, en témoignent.

Une étude paraît intéressante à mener dans le futur. Il s'agirait de comparer une APD et une analgésie par PCA-morphine, associées à une réhabilitation rigoureuse, dans une population générale, subissant une intervention majeure thoracique, aortique ou digestive⁺⁺⁺⁺⁺. L'analyse porterait sur la DDS, la morbi-mortalité et le coût du séjour. Une analyse en sous-groupe des patients les plus lourds, suivant le type de chirurgies permettrait probablement de sélectionner une population pour laquelle le bénéfice serait plus élevé. Elle devra cependant être réalisée en multicentrique afin d'inclure un nombre suffisant de patients sur une période d'inclusion raisonnable.

⁺⁺⁺⁺⁺ Oesophagectomie, DPC, hépatectomie et gastrectomie comprises

Conclusion

Cette étude montre que l'analgésie péridurale permet, en comparaison à l'utilisation d'une analgésie par PCA-morphine, de diminuer les complications postopératoires après chirurgie colorectale, principalement respiratoires et digestives, et de faciliter le retour du transit. Dans ce travail, nous n'avons pas pu mettre en évidence une diminution de DDS et des coûts à la charge de la société, probablement par manque de puissance et par l'hétérogénéité des interventions réalisées.

Références bibliographiques

1. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *The Lancet* 2002;359(9314):1276–82.
2. Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001;234(4):560–569; discussion 569–571.
3. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J, Page CP. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med* 1995;10(12):671–8.
4. Manku K, Bacchetti P, Leung JM. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. I. Long-term survival. *Anesth Analg* 2003;96(2):583–589.
5. Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, et al. Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy. *J Surg Oncol* 2004;88(2):71–7.
6. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial Risk Index for Predicting Postoperative Respiratory Failure in Men After Major Noncardiac Surgery. *Ann Surg* 2000;232(2):242–53.
7. Ayoub J, Cohendy R, Prioux J, et al. Diaphragm movement before and after cholecystectomy: a sonographic study. *Anesth Analg* 2001;92(3):755–61.
8. Kostreva DR, Hopp FA, Zuperku EJ, Iglar FO, Coon RL, Kampine JP. Respiratory inhibition with sympathetic afferent stimulation in the canine and primate. *J Appl Physiol* 1978;44(5):718–24.
9. Ford GT, Grant DA, Rideout KS, Davison JS, Whitelaw WA. Inhibition of breathing associated with gallbladder stimulation in dogs. *J Appl Physiol* 1988;65(1):72–9.
10. Prabhakar NR, Marek W, Loeschcke HH. Altered breathing pattern elicited by stimulation of abdominal visceral afferents. *J Appl Physiol* 1985;58(6):1755–60.
11. Simonneau G, Vivien A, Sartene R, et al. Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(5):899–903.
12. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1996;77(4):448–52.
13. Manikian B, Cantineau JP, Bertrand M, Kieffer E, Sartene R, Viars P. Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988;68(3):379–86.
14. Schwenk W, Böhm B, Witt C, Junghans T, Gründel K, Müller JM. Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation. *Arch Surg Chic Ill* 1960 1999;134(1):6–12.

15. Siafakas NM, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D. Surgery and the respiratory muscles. *Thorax* 1999;54(5):458–65.
16. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995;222(1):73–7.
17. SFAR. Recommandation pour la Pratique Clinique - Nutrition périopératoire, 2010.
18. Société Française de Chirurgie Digestive. Recommandations - Soins périopératoires en chirurgie digestive, 2007.
19. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2007;(3):CD004929.
20. Bonnet F, Szymkiewicz O, Marret E, Houry S. [Rehabilitation after abdominal surgery]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983 2006;35(6 Pt 2):1016–22.
21. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103(1):25–32.
22. Hyltander A, Bosaeus I, Svedlund J, et al. Supportive nutrition on recovery of metabolism, nutritional state, health-related quality of life, and exercise capacity after major surgery: a randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pr J Am Gastroenterol Assoc* 2005;3(5):466–74.
23. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004;91(9):1138–45.
24. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 2004;23(3):227–32.
25. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995;222(1):73–7.
26. Beaussier M. [Frequency, intensity, development and repercussions of postoperative pain as a function of the type of surgery]. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation* 1998;17(6):471–93.
27. Clergue F, Chauvin M. Éditorial de la conférence de consensus sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant, 1998.
28. Remérand, Jayr. Evaluation et traitement de la douleur - Sémiologie de la douleur après chirurgie abdominale. Elsevier - Sfar, 1999.
29. Société Française d'Anesthésie-Réanimation, www.sfar.org.
30. European Society of Anaesthesia, www.euroanaesthesia.org.
31. PubMed, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.
32. SFAR - Enquête SFAR-INSERM - L'anesthésie en France en 1996.

33. Carli F, Mayo N, Klubien K, Schricker T, Trudel J, Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anesthesiology* 2002;97(3):540–9.
34. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama J Am Med Assoc* 2003;290(18):2455–63.
35. Flisberg P, Rudin A, Linnér R, Lundberg CJF. Pain relief and safety after major surgery. A prospective study of epidural and intravenous analgesia in 2696 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(4):457–65.
36. Mann C, Pouzeratte Y, Boccard G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000;92(2):433–41.
37. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007;94(6):665–73.
38. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7275):1493.
39. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2005;(1):CD004088.
40. Young Park W, Thompson JS, Lee KK. Effect of Epidural Anesthesia and Analgesia on Perioperative Outcome. *Ann Surg* 2001;234(4):560–71.
41. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66(6):729–36.
42. Nishimori M, Low JH, Zheng H, Ballantyne JC. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2012;7:CD005059.
43. Azad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D, Dreher E, Peter K. [Continuous peridural analgesia vs patient - controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy]. *Anaesthesist* 2000;49(1):9–17.
44. Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet J-P, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 2012;99(11):1547–53.
45. Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002;94(1):11–15.
46. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010;113(1):27–34.
47. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109(2):180–7.

48. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105(4):660–4.
49. Wuethrich PY, Hsu Schmitz S-F, Kessler TM, et al. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology* 2010;113(3):570–6.
50. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94(6):1066–73.
51. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, et al. The Effects of Postoperative Pain Management on Immune Response to Surgery. *Anesth Analg* 2003;97(3):822–7.
52. Forget P, De Kock M. [Could anaesthesia, analgesia and sympathetic modulation affect neoplastic recurrence after surgery? A systematic review centred over the modulation of natural killer cells activity]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation* 2009;28(9):751–68.
53. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606–17.
54. Krog J, Hokland M, Ahlburg P, Parner E, Tønnesen E. Lipid solubility- and concentration-dependent attenuation of in vitro natural killer cell cytotoxicity by local anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(7):875–81.
55. Provinciali M, Di Stefano G, Raffaelli W, Pari G, Desiderio F, Fabris N. Evaluation of NK and LAK cell activities in neoplastic patients during treatment with morphine. *Int J Neurosci* 1991;59(1-3):127–33.
56. Gouvas N, Tan E, Windsor A, Xynos E, Tekkis PP. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(10):1119–31.
57. Van Bree SHW, van Bree S, Vlug MS, et al. Faster recovery of gastrointestinal transit after laparoscopy and fast-track care in patients undergoing colonic surgery. *Gastroenterology* 2011;141(3):872–880.e1–4.
58. De Leon-Casasola OA, Parker BM, Lema MJ, Groth RI, Orsini-Fuentes J. Epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia. Differences in the postoperative course of cancer patients. *Reg Anesth* 1994;19(5):307–15.
59. Taqi A, Hong X, Mistraletti G, Stein B, Charlebois P, Carli F. Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program. *Surg Endosc* 2007;21(2):247–52.
60. Bartha E, Rudin A, Flisberg P, Lundberg CJ, Carlsson P, Kalman S. Could benefits of epidural analgesia following oesophagectomy be measured by perceived perioperative patient workload? *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(10):1313–8.
61. Salvans S, Gil-Egea MJ, Pera M, et al. Multimodal rehabilitation program in elective colorectal surgery: Impact on hospital costs. *Cirugia Espanola* 2013;
62. Clinical Trials, <http://clinicaltrials.gov>.

63. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 2011;254(6):868–75.
64. Carli F, Trudel JL, Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001;44(8):1083–9.
65. Echelle Nationale des Coûts 2011, www.atih.sante.fr.
66. Fotiadis RJ, Badvie S, Weston MD, Allen-Mersh TG. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2004;91(7):828–41.
67. Noiseux N, Bracco D, Prieto I, Hemmerling TM. Do patients after off-pump coronary artery bypass grafting need the intensive care unit? A prospective audit of 85 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(1):32–6.
68. Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten S-E. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology* 2006;104(1):142–51.
69. Priestley MC, Cope L, Halliwell R, et al. Thoracic Epidural Anesthesia for Cardiac Surgery: The Effects on Tracheal Intubation Time and Length of Hospital Stay. *Anesth Analg* 2002;94(2):275–82.
70. Lv L, Shao Y-F, Zhou Y-B. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis* 2012.
71. Arroyo A, Ramirez JM, Callejo D, et al. Influence of size and complexity of the hospitals in an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(12):1637–44.
72. Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, et al. Fast-track Surgery in Real Life: How Patient Factors Influence Outcomes and Compliance With an Enhanced Recovery Clinical Pathway After Colorectal Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23(3):259–65.
73. Jouve P, Bazin J-E, Petit A, et al. Epidural versus Continuous Preperitoneal Analgesia during Fast-track Open Colorectal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2013;118(3):622–30.

Table des annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1. Questionnaire EQ-5D (euroqol.org) | 63 |
| Annexe 2. Note d'information | 65 |
| Annexe 3. Formulaire de consentement | 71 |
| Annexe 4. Autorisation du conseil scientifique de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation | 73 |
| Annexe 5. Autorisation du Comité de Protection des Personnes | 74 |
| Annexe 6. Autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé | 76 |

Annexe 1. Questionnaire EQ-5D (euroquol.org)

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied
- Je suis obligé(e) de rester alité(e)

Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

Activités courantes

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

Douleurs/gêne

- Je n'ai ni douleurs, ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

Anxiété/dépression

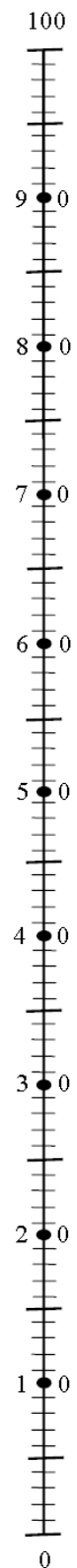
- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle graduée à quel endroit vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant du cadre ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de
santé
aujourd'hui**

Meilleur état de
santé imaginable



Pire état de
santé imaginable

**Analgésie péridurale versus analgésie morphinique
intraveineuse après chirurgie digestive par laparotomie :
étude médico-économique**

PERIDIGE – I10030

Promoteur de la recherche : CHU de LIMOGES
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex

Investigateur principal : Pr Nathalie Nathan-Denizot
Service d'anesthésie-réanimation
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Limoges est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche?

La chirurgie digestive lourde nécessite une prise en charge adaptée après l'opération, en unité de soins continus, afin de pouvoir soulager de façon appropriée la douleur du patient, la perturbation transitoire du système digestif et les complications qui font suite à ce type de chirurgie.

Deux techniques de soulagement de la douleur existent actuellement pour ce type de chirurgie : la morphine intraveineuse et l'injection d'anesthésiques locaux et de dérivés de la morphine par voie péridurale.

Ces deux techniques sont très efficaces pour lutter contre la douleur. Cependant, certaines études ont montré que l'injection péridurale permettait une meilleure prise en charge de la douleur et des complications respiratoires que l'injection intraveineuse. De plus, la reprise du transit, et donc de l'alimentation, se fait mieux. Des études suggèrent une réduction de la durée d'hospitalisation par l'usage de la péridurale mais sans en apporter la preuve formelle. Cette diminution du séjour à l'hôpital serait de ce fait associée à une diminution du coût total de la chirurgie.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

Démontrer que l'analgésie péridurale, comparativement à la morphine intraveineuse, permet de diminuer la durée d'hospitalisation du patient aux soins continus et de diminuer le coût de la chirurgie du point de vue de la sécurité sociale.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Il s'agira d'une étude qui sera réalisée uniquement au CHU de Limoges. 146 personnes participeront à cette recherche. Pour chacun des participants, la durée de la recherche correspondra à la durée d'hospitalisation postopératoire et à la période de surveillance de 30 jours qui suivra.

Un tirage au sort, effectué par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistique du CHU de Limoges, permettra de déterminer le groupe auquel vous allez appartenir : soit au groupe de patients recevant une analgésie intraveineuse, soit à celui recevant une péridurale.

Péridurale

C'est une technique utilisée depuis près de 40 ans lors de l'accouchement en France.

Elle consiste à effectuer une ponction dans le dos au niveau des dernières vertèbres thoraciques ou des premières lombaires et à y insérer un cathéter (tuyau). Ce dernier n'est pas à proximité de la moelle épinière, mais de nerfs qui vont vers le reste du corps. Il sera mis en place juste avant l'opération et sera laissé environ 4 jours.

Ce cathéter permet « d'endormir » les nerfs de la douleur grâce à l'injection d'un anesthésique local et d'un dérivé de la morphine. Lorsque vous en aurez besoin, vous appuierez sur le bouton de la pompe de péridurale pour injecter du produit.

Morphine intraveineuse

L'antalgie autocontrôlée est une technique qui permet au malade de s'auto-administrer à l'aide d'une pompe programmable des doses prédéterminées d'antalgique par voie intraveineuse. Le système est posé en parallèle d'une perfusion intraveineuse d'entretien.

Vous pourrez, selon l'intensité des douleurs, vous auto-administrer, grâce à un bouton-poussoir, des doses supplémentaires de morphine en plus de la morphine administrée en continu. Les modalités d'administration se font selon une programmation prédéterminée par le médecin grâce à un système informatisé.

Le système sera mis en place au moment de l'opération, et laissé 4 jours. Ensuite et pour toute l'hospitalisation, nous recueillerons régulièrement les scores de douleur, la présence ou pas de complications respiratoires, le moment de la reprise du transit et les jours de sortie des soins continus, puis du service de chirurgie, selon des critères standards, préétablis.

Qui peut participer ?

Les patients adultes opérés d'une chirurgie digestive lourde peuvent être inclus. Votre consentement est nécessaire. De plus, vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale.

Vous ne pourrez pas participer à l'étude si vous présentez une contre-indication à l'une des techniques ou si l'opération a lieu en urgence.

Lors de la consultation d'anesthésie, vous serez examiné(e) et une information sur cette étude vous sera donnée, à la suite de laquelle vous pourrez ou non donner votre accord pour participer à ce projet de recherche en signant un formulaire de consentement lors de l'hospitalisation pour la chirurgie après un délai de réflexion de 3 jours. Vous ne pourrez pas participer à un autre projet de recherche pendant votre recrutement dans le projet présent. Aucune indemnisation n'est proposée pour la participation à cette recherche.

Que vous demandera-t-on ?

Vous serez vu(e) à la consultation d'anesthésie qui a lieu avant la chirurgie (au minimum 3 jours avant) ; cette visite est une obligation légale. La visite se déroulera comme d'habitude : questions, examen clinique, prescription d'examen complémentaires au besoin. A l'issue de cette consultation, une information sur cette étude vous sera alors donnée.

Après l'opération, lors de votre séjour en soins continus, nous vous demanderons de compléter un questionnaire de qualité de vie.

Une infirmière viendra les jours suivant votre opération évaluer votre douleur au repos et à la toux par un score.

En cas d'arrêt de participation à cette étude, votre prise en charge sera la même que tout autre patient en postopératoire de ce type de chirurgie.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Les bénéfices attendus sont une diminution de quelques jours de la durée d'hospitalisation. De plus, le coût de la chirurgie, supporté par la sécurité sociale, sera sensiblement diminué.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Péridurale :

- complications neurologiques extrêmement rares, souvent réversibles, non retrouvées dans les dernières études menées sur plusieurs milliers de patients,
- complications cardiovasculaires : hypotensions non rares, réversibles sous traitement simples et rares troubles de rythme ou de conduction.

Morphine intraveineuse :

- somnolence,
- complications respiratoires,
- ralentissement du tube digestif,
- nausées et vomissements plus importants.

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

Pour ce type de chirurgie, les deux seules techniques d'analgésies postopératoires validées sont la péridurale et la morphine intraveineuse.

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale ?

Votre prise en charge médicale reste celle du suivi habituel des patients.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez en sortir à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Limoges vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou ses initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Limoges.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de ces données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud-ouest et Outre-mer et l'autorisation de l'Agence Française Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (art L1121-4 du code de la santé publique),
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Limoges (2 avenue Martin Luther-King – 87042 Limoges Cedex), a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société SHAM (art L1121-10 du code de la santé publique),
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (art L1121-10 et L1142-3 du code de la santé publique),
- vous serez tenu informé de tout changement de l'étude qui pourrait éventuellement modifier votre décision de participation,
- vous avez le droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre santé détenues par votre médecin,
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

**Analgésie péridurale versus analgésie morphinique
intraveineuse après chirurgie digestive par laparotomie :
étude médico-économique**

PERIDIGE – I10030

Promoteur de la recherche : CHU de LIMOGES
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex

Investigateur principal : Pr Nathalie Nathan-Denizot
Service d'anesthésie-réanimation
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex

Je soussigné(e) *(nom, prénom)* certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr.....*(nom, prénom)* qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Sud-ouest et Outre-mer IV le 28/07/2011 et l'autorisation de l'AFSSAPS le 19 septembre 2011 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche, le CHU de Limoges, a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société SHAM

J'accepte que seules les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche PERIDIGE

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche, n° téléphone :

Fait à le

Fait à le

Signature du patient/sujet :

Signature du médecin :

- 1^{er} feuillet (original) : à conserver à part par l'investigateur pendant 30 ans dans un lieu sûr fermant à clé
- 2^{ème} feuillet : à remettre au patient/sujet après signatures
- 3^{ème} feuillet : à ranger dans le classeur investigateur, il sera demandé ultérieurement par le promoteur

Annexe 4. Autorisation du conseil scientifique de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation



Etude intitulée « **Analgésie péridurale versus analgésie morphinique intraveineuse après chirurgie digestive par laparotomie : étude médico-économique** »

Investigateur principal / coordonnateur : **Pr N. Nathan-Denizot**

Pôle : Plateau médico-technique (pôle 2)

UF : Anesthésie-réanimation

DECISION DE PROMOTION D'UNE ETUDE CLINIQUE

Le Directeur général du centre hospitalier de Limoges agissant en qualité de Promoteur,

Vu l'article L1121-1 du Code de la Santé Publique,

Vu la validation du projet sus-indiqué par les experts du Conseil Scientifique et Méthodologique de la DRCI en date du 8 mars 2011,

Vu la validation du projet sus-indiqué par le Comité d'Attribution et d'Evaluation,

Vu la présentation du projet sus-indiqué par l'ingénieur coordonnateur projets en Assemblée Plénière ou Bureau de la DRCI en date du 7 avril 2011,

DECIDE :

Article 1 : L'acceptation de promouvoir cette étude

sans réserve

avec recommandations :

Le refus de promouvoir cette étude.

Article 2 : Cette décision concerne la promotion de type

PHRC national

PHRC interrégional

Projet local

Autre :

Article 3 : La décision du promoteur est motivée par

les stratégies de la recherche clinique (axes prioritaires, ...)

les ressources (techniques, logistiques, financières, humaines)

la balance bénéfice/risque pour le promoteur

Fait à Limoges le 7 avril 2011

P/ Le Directeur général et par délégation

La Directrice de la Recherche et de l'Innovation

Destinataires :

- Investigateur

- Coordonnateur médical et scientifique de la DRCI

- Chef de pôle

- Dossier promoteur (ARC coordonnateur)

Annexe 5. Autorisation du Comité de Protection des Personnes

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES DU SUD-OUEST ET OUTRE-MER IV

Agréé par arrêté ministériel en date du 12 juin 2006
Constitué selon l'arrêté du Préfet de la région Limousin en date du 26 février 2010
Hôpital Jean Rebeyrol – Avenue du Buisson – 87042 LIMOGES CEDEX
☎ : 05.55.05.65.40 - 📠 : 05.55.01.50.88 - ✉ : cppsoom4@neuf.fr

A Limoges, le 29 juillet 2011

Réf. du présent avis ou délibération sous le N°: **CPP11-014 / 2011-002171-42**

Le Comité a été saisi le 7 juillet 2011 d'une demande d'avis pour un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain intitulé :

PERIDIGE

**Analgesie péridurale versus analgesie morphinique intraveineuse
après chirurgie digestive par laparotomie : étude médico-économique**

dont le promoteur est
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES CEDEX

dont le coordonnateur est
Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT
Service d'Anesthésie
CHU de Limoges

Le Comité a examiné lors de la séance du 28 juillet 2011 les informations relatives à ce projet

Ont participé à la délibération

1^{er} collège

Monsieur Bedane (cat.1), Monsieur Nubukpo (cat.1), Monsieur Buffière (cat.4),

2^{ème} collège

Monsieur Malauzat (cat.5), Madame Desfarges-Lacroix (cat.8), Madame Demartial (cat.8), Madame Blanquet (cat.9), Monsieur Menier (cat.9)

Ont assisté à titre de suppléants sans participation au vote

1^{er} collège

Monsieur Marin (cat.1) empêché par conflit d'intérêt, Madame Descubes (cat.4)
Rédactrice : Madame Courivaud, secrétaire du Comité

2^{ème} collège

Monsieur Espigat (cat.5), Monsieur Jouhanneaud (cat.8), Madame Laroche (cat.9)


Après avoir étudié les documents suivants :

| | |
|--|--|
| Formulaire de demande d'avis daté du 26 juillet 2011 | Document additionnel daté du 05/07/2011 |
| Courrier de demande d'avis daté du 5/07/2011 | Attestation d'assurance datée du 10 mai 2011 |
| Protocole : version 5.0 datée du 05/07/2011 | Résumé : version 5.0 du 05/07/2011 |
| Note d'information : version 5.0 du 05/07/2011 | Consentement : version 5.0 du 05/07/2011 |
| Liste investigateurs : version 5.0 datée du 05/07/2011 | CV : Professeur NATHAN-DENIZOT, Docteur PEZE, Docteur BOULANGER-FERRE, Docteur BERTRNAD, Docteur BOULANGER, Docteur FAVEREAU, Docteur WACHMAN, Docteur LANDREAU, Docteur LEGROS. |
| Reçu de confirmation du N°EudraCT du 9 mai 2011 | Les RCP du Sufentanil Mylan 5 Les RCP de la Chirocaïne 2.5 |

En conséquence, le Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer IV émet un :

Avis favorable

Conformément à l'article R.1123-28 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par le comité concerné.



Le Président du Comité,
Docteur Dominique MALAUZAT

Annexe 6. Autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Nombre de pages : 1
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 19 SEP. 2011

| Identifiants de l'essai clinique | | | |
|---|--|--|----------------|
| Titre | Analgésie péridurale versus analgésie morphinique intraveineuse après chirurgie digestive par laparotomie : étude médico-économique. | | |
| Promoteur | CHU de LIMOGES | Réf. CPP | 11-014 |
| Réf. Promoteur | 110030 (PERIDIGE) | N° EudraCT | 2011-002171-42 |
| | | Réf. Afssaps | A110993-30 |
| Expéditeur | | Destinataire (demandeur : nom / société / tél.) | |
| AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé Dossier suivi par : Gaëlle GUYADER Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42 | | Marie SENGELEN CHU de LIMOGES 05 55 05 83 49 | |
| | | Fax | 05 55 05 66 96 |
| CPP destinataire en copie | Sud-Ouest et Outre Mer IV (Limoges) | Fax | 05.55.01.50.88 |
| | | Code | 11 |

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date des 23 août et 16 septembre 2011 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version n°8 datée du 13 septembre 2011), suite à la demande de l'Afssaps ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Pour le Directeur Général et par délégation
Dr C. BÉLORGEY-BISMUT
Chef du Dpt de l'Évaluation des Essais Cliniques
et des Médicaments à Statut Particulier

19 SEP. 2011

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte **contact.suivi-ec@afssaps.sante.fr**. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/A110993-30**.

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion des dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'essai sus-cité, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte **ams@afssaps.sante.fr**. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée EudraLink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MS/A110993-30**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/A110993-30**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(les) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

Table des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Recommandations SFAR sur les NVPO..... | 30 |
| Figure 2 : Flow Chart de l'étude PERIDIGE..... | 40 |
| Figure 3 : Comparaison des DDS des groupes étudiés | 44 |
| Figure 4 : Schéma d'aide à l'interprétation de l'analyse médico-économique | 45 |
| Figure 5 : Evolution des réponses au questionnaire EQ5D en fonction du temps..... | 46 |
| Figure 6 : Evolution de l'EVA en fonction du temps | 47 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Table 1 : Caractéristiques des groupes étudiés | 41 |
| Table 2 : Chirurgies réalisées dans chacun des groupes étudiés | 42 |
| Table 3 : Comparaison des groupes étudiés en termes de DDS | 43 |
| Table 4 : Analyse médico-économique en termes de coût payé par la sécurité sociale, de coût / efficacité et de coût / utilité..... | 45 |
| Table 5 : Reprise du transit et réhospitalisation | 48 |
| Table 6 : Comparaisons des complications postopératoires | 48 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Analgésie péridurale versus analgésie morphinique intraveineuse après chirurgie digestive par laparotomie : étude médico-économique

Introduction : L'analgésie péridurale (APD) permet, en chirurgie digestive lourde, une meilleure analgésie que la PCA-morphine. Aucune étude n'a cependant montré la capacité de l'APD seule à diminuer la durée de séjour (DDS) et les coûts d'hospitalisation.

Matériels et méthodes : Etude prospective, randomisée, contrôlée, ouverte, en chirurgie digestive lourde, comparant l'utilisation d'une APD et d'une PCA-morphine, en association avec un protocole global de réhabilitation postopératoire. Le degré de significativité est de 0,05. Les analyses sont réalisées en intention de traiter et en insu des groupes de traitement.

Résultats : Trente cinq patients ont été inclus entre Novembre 2011 et Mars 2013 : 18 dans le groupe APD et 17 dans le groupe PCA-morphine. Les DDS aux soins continus ne sont pas significativement différentes ($5,5j \pm 2,3$ vs. $7,9j \pm 7,5$; $p=0,47$), ni les coûts d'hospitalisation (15 103,5 € ; IC95% [11 380,7-15 268,8] vs. 13 280,5 € ; IC95% [12 626,1-21 518,3] ; $p=0,80$). Les patients du groupe APD présentent une reprise du transit plus rapide (1j [1-2] vs. 2j [2-3] ; $p=0,04$) et un taux inférieur de complications postopératoires (12/100 vs. 29/90 ; $p<0,01$).

Conclusion : L'APD diminue les complications postopératoires après une chirurgie digestive lourde, mais ne permet pas de réduire significativement la DDS et les coûts d'hospitalisation.

Epidural analgesia versus morphine patient-controlled analgesia in abdominal surgery under laparotomy : a medico-economic study

Background : Epidural analgesia (EA) provides, in major digestive surgery, better analgesia than the opioid-PCA. However, no studies have shown the ability of EA to reduce the length of stay (LOS) and hospital costs.

Methods : Prospective, randomized, controlled, open study, in major digestive surgery, comparing the use of EA and opioid-PCA in combination with a postoperative rehabilitation protocol. The level of significance is 0.05. The analyzes is performed by intention to treat and blinded to treatment groups.

Results : Thirty-five patients were enrolled between November 2011 and March 2013 : 18 in the EA group and 17 in the opioid-PCA group. Intensive care unit LOS are not significantly different (5.5 ± 2.3 days vs. 7.5 ± 7.9 days, $p=0.47$), as are hospitalization costs (15 103.5 € ; CI95% [11 380.7-15 268.8] vs. 13 280.5 ; CI95% [12 626.1-21 518.3], $p=0.80$). EA patients have a better recovery of transit (1d [1-2] vs. 2d [2-3], $p=0.04$) and less postoperative complications (12/100 vs. 29/90, $p<0.01$).

Conclusion : EA decreases postoperative complications after major digestive surgery, but does not significantly reduce the LOS and hospitalization costs.

DISCIPLINE-SPECIALITE DOCTORALE : Médecine, Anesthésie-Réanimation

MOTS CLES : Analgésie péridurale, PCA-morphine, chirurgie digestive, durée de séjour,
étude médico-économique

KEYWORDS : Epidural analgesia, opioid-PCA, digestive surgery, length of stay, medico-economic study

Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Dupuytren, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES
