

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1530

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Mehdi BENNIS

Le 05 Juin 2015

Toxicité péri-neurale de la dexaméthasone: une étude in vivo sur un modèle animal

Directeur de thèse : Dr Philippe MARTY

JURY

Monsieur le Professeur O.FOURCADE

Président

Monsieur le Professeur V.MINVILLE

Assesseur

Monsieur le Professeur T.GEERAERTS

Assesseur

Madame le Professeur A.BROUCHET

Assesseur

Monsieur le Docteur D.ANCELIN

Suppléant



THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Mehdi BENNIS

Le 05 Juin 2015

Toxicité de la dexaméthasone périneurale : une étude in vivo à moyen et long terme
sur un modèle animal

Directeur de thèse : Dr Philippe MARTY

JURY

Monsieur le Professeur O.FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur V.MINVILLE	Assesseur
Monsieur le Professeur T.GEERAERTS	Assesseur
Madame le Professeur A.BROUCHET	Assesseur
Monsieur le Docteur D.ANCELIN	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHE
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie	P.U.	
M. RECHER Ch.	Hématologie	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHÉ P.

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E)	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L.
WOISARD V.

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactériologie, Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. BIETH E.	Génétique	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CONGY N.	Immunologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. GANTET P.	Biophysique	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. HAMDI S.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme GUYONNET S.	Nutrition
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. RMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
			M.C.U.
		M. BISMUTH S.	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

Remerciements

A mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Olivier Fourcade
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Anesthésie Réanimation

Vous me faites le grand honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail. Soyez remercié pour votre enseignement, votre encadrement, vos conseils avisés de Président de l'Internat et vos qualités de gestionnaire. Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Vincent Minville
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Anesthésie Réanimation

Vous avez été à l'origine et vous nous avez guidé tout au long de ce travail. Merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec vous dans cette étude, de m'avoir encadré et conseillé lors de mon cursus universitaire. J'ai la chance de travailler avec vous au quotidien, et j'essaie d'apprendre de votre calme, de votre sens de la diplomatie en toutes circonstances. Soyez remercié pour l'ensemble de votre enseignement et de votre participation (mais pas pour votre mauvaise foi durant les parties de baby foot).

Monsieur le Professeur Thomas Geeraerts
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Anesthésie Réanimation

J'ai eu la chance de pouvoir apprendre mon métier dans votre service, j'ai pu apprécié vos connaissances, votre pédagogie, votre rigueur scientifique et vos grandes qualités humaines (ainsi que votre tropisme pour la côte atlantique). Vous me faites à présent l'honneur de bien vouloir critiquer ce travail. Pour toutes ces raisons, soyez assuré de ma grande considération.

Madame le Professeur Anne Brouchet
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Anatomie Pathologique

Vos analyses et vos conseils avisés nous ont beaucoup aidé dans la rédaction de ce manuscrit. Vous me faites l'honneur d'accepter de siéger à ce jury et de juger ce travail, soyez assurée de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Philippe Marty
Praticien Hospitalier
Anesthésie Réanimation

Je tiens tout d'abord à te remercier pour ton immense contribution à ce travail, ta gentillesse, ta patience et ta disponibilité. J'ai eu la chance de te côtoyer durant tout mon internat, à l'Hôpital mais aussi en dehors. Tes compétences, ton sens

pédagogique, ta curiosité, ton humour, tes qualités sportives, ta réussite familiale font de toi un modèle. Merci encore.

Monsieur le Docteur David Ancelin
Chef de Clinique Assistant
Chirurgie Orthopédique et traumatologique

Merci pour ta participation active à ce travail. Tu me fais l'honneur d'être membre de mon jury, quelques semaines après ta nomination. Nous avons la chance de travailler ensemble, cela va, j'en suis sûr, renforcer notre amitié.

A **Lucien**, mon fils.

A **Mathilde**, mon amour, merci d'être mon amante, ma complice, mon soutien, la maman de Lulu, bref, d'être toi !

Papa, Maman, je vous dois tout. Votre éducation m'a permis de m'épanouir, merci pour votre soutien et vos sacrifices.

A **Yassine et Inès**, je vous aime !

Guy, je pense à toi tous les jours, merci d'avoir été ce beau père adorable, d'avoir transmis ta générosité et ta gentillesse à ta fille. Je prendrai soins d'elle et de Lulu, je te le promets. **Brigitte**, tu seras toujours ma belle mère préférée et **Perrine**, ma belle sœur préférée, bien sûr !

Fabien et Laurie, parrains nomades exilés dans la capitale de la saucisse, architecte spécialisé en barre HLM (et en tipis), amateurs de vins mais victimes de migraines chroniques, dépêchez vous de revenir dans le Sud Ouest !

Le gros **Doud**, fidèle, parfait (son deuxième prénom), AX sport, la BO de Taxi, Samoëns, la chimie orga, le bloc santé, les champignons, le bonjour du plombier, un transit incertain, la classe nivernaise, l'amour de la France, sa mère, beaucoup trop de mots clefs, je passe ! Son acolyte, **Philou** autant de mots clefs mais en plus petit. Leurs femmes respectives, **Hélène et Diane (Louis et Marius**, leur progéniture).

Le **Tonton, le Poney**, membres du club élitiste de la promotion Voltaire de la faculté de Médecine de Clermont Ferrand avec (entre autres), **Anthal, Etienne, Bapt, le Gay, Aurélie, Popo, W, le grand Xav...**

Le **Bush, Delphine et Léonard**, fins esthètes, gourmets avertis, une des raisons de ma migration toulousaine

Mes potes pour toujours, fines fleurs de ce que l'auvergne (et alentours) peut produire de meilleur, marins en goguette, épicuriens incompris, pour qui grâce, raffinité et intelligence se conjuguent à l'impératif. **Romain** le Bûcheron corrézois, **Cantalou, Luigi, Gus, Lucie et Antoine** (et la marmaille), les **Etienne, So...** je vous aime bordel !

Tonio et Amandine, personnages loufoques mais délicieux, british à la ville, psychiatres à la mer

Ben, surfeur tatoué, neurochirurgien pour enfants (et mamans).

Ioan et Sab, get on up !!

Marie et Rémi (Hello Is !), couple génial, décallé de quelques mois...

Ben (et **Elo**) et son plaid, merci pour toute l'aide apportée dans ce travail, **Jeff et Tat**, lointains cousins de la colloc, trop de choses à raconter, allez voir notre voisine de pallier pour les détails.

Pierre et Elo (je n'ai toujours pas lu Nadine), **Damien** (sous colleur de la première heure) et **Amélie** (1 c'est chaud mais 2 !!)

Julie (Chirurgien ès Souris, merci 1000 fois pour ton aide !!!) et **Freddie** : baby sitters officiels de Lulu, des gens biens !

La famille **Pozzo**, cardiologues ET rockeurs, la famille **Abbo** (Serge et Emilie), la famille **Lamonzie** et la future école maternelle que l'on va devoir acheter.

Le **TRIC**, drôle équipe, où j'ai eu la chance de croiser des roux (corbier et lulu), un chameau, un hibou et beaucoup de vautours, des chinois (et Régis), des anomalies anatomiques (Polo, Bichon, Tom, Gryn...), la Choise (dernier à croire qu'il est Fantastic), Bernard Biscoet (chartalophile, c'est dans le dictionnaire), Julo, Mika et Daniel, Pika et la somatisation, des voyageurs (Cholesku, Dagostan), Pepel notre maître à tous, FX tahitien bouddhiste, Manu (catalan mais honnête), les mecs de la 201, du BOH2, nounours et iCloud, la salle Mermoz, Rulo (déjà cité), Charot, Juju

(manque de physique), les Thibaults, Gas et Dieu, l'arbitre alcoolique de la SNCF, bref tout ce qui me permet de dire que le rugby, c'est un sport de voyous pratiqué par des ... voyous (mais surtout une bonne bande de potes !).

David, Tiff et Charly (un coujou rencontre une californienne, le résultat est magnifique)

L'Internat de Toulouse (**Benoit, Fanny, Louis, Cécile, Stéphane, Bernadette** et les autres), grande famille, fière et insoumise, dernier bastion de liberté carabine.

Michel Gigaud et Marie France, Jimmy rigole, c'est marrant les Seychelles, merci pour votre amitié, tout simplement.

Stéphanie, fidèle compagnon (et surtout très patiente) de tout l'internat, qui perpétue chaque jour la mémoire de Jean-Pierre François, Gérard Lenormand et autres.

Lionel K pour tous ces bon moments passés dans les différentes réa

La coloc des 7 deniers : **Elo, Charlotte, Marianne et Xav**, merci de m'avoir accueilli et supporté !!

Mes maîtres de Médecine : Les **Pr Irthum, Escande et Schmidt**, merci pour vos leçons de médecine, d'humanisme et de vie.

Christine Tissot, maman de l'anesthésie, **Luc N'Guyen et Clément Chassery**, maîtres jedi, **Guillaume Morcely**, anesthésiste de Pro D2, **Fabrice et Philippe, Claude Gris et Bernard, Edith et Chantal, Sophie et Amel, Momo** from Baltimore (a fait vœu d'énormité), **Hélène G, Béa Riu, Jean Ruiz, Nico Mayeur, Jean Philippe Maguès, Bertrand Basset, les Delbos, Constance, Mehdi** (l'autre), **Marie Cécile...**

Bernard Coustets, vieux loup de mer béarnais (gardez le cap!), **Rose** (ma secrétaire universitaire..), **Xavier, Gérald** et toute l'équipe d'anesthésie pédiatrique, l'équipe de l'ILM (**Michel, Anne, JYV, Sid, Coco, Claudine, Charlotte...**), les co-internes qui m'ont supporté récemment (**Benji, Francis** mon élève, **Jeremy** et les métaboliseurs rapides, **Julien, Maria** la dushbag, **Charlotte, Caro, Pedro, JM...**) ou bien avant (**Folcher, Guillaume Cerea, Pierre M, Clément** l'anesthésiste refoulé, **Tim** et ses Staffs, **Julien Rousset** mon modèle, **Mylène**), et tous ceux que j'oublie !

A Lucien

Table des matières

Introduction	page 12
Matériels et méthodes	page 13
Résultats.....	page 17
Discussion	page 18
Conclusion	page 21
Figure 1page 22
Figure 2page 23
Figure 3page 24
Figure 4page 24
Bibliographie	page 25

Introduction

La prise en charge de la douleur post opératoire, rôle majeur de l'anesthésiste réanimateur, est un élément important dans la réhabilitation précoce¹. Alors que l'analgésie morphinique présente de nombreux effets indésirables (nausées, vomissements, prurit, dépression respiratoire), l'anesthésie locorégionale (ALR) semble être la meilleure alternative pour lutter contre la douleur postopératoire². L'ALR présente également de nombreux autres avantages dans la rééducation précoce³. Afin d'obtenir une durée d'action prolongée, plusieurs techniques ont été essayées. La mise en place de cathéters périmerveux permet de prolonger l'analgésie mais présente de nombreux inconvénients en terme de doses d'anesthésiques locaux cumulées, de risques septiques, de mobilisations, d'augmentation des frais de soins et est peu adaptée à l'ambulatoire^{4,5}.

De nombreuses études ont donc recherché des adjuvants, sûrs et efficaces, aux anesthésiques locaux. Le midazolam, la buprénorphine, la clonidine et la dexmedetomidine ont ainsi été testés en injection unique avec des résultats discordants et non concluants⁶⁻¹¹.

La dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse de longue durée d'action, a montré son potentiel à prolonger les effets des anesthésiques locaux de courte ou longue durée d'action lorsqu'elle était injectée en périmerveux^{12,13}. Cependant l'innocuité de cette injection n'a pas été démontrée et a fait controverse, la dexaméthasone n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication^{14,15}. Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude chez l'homme conçue pour analyser la toxicité de la dexaméthasone associée à des anesthésiques locaux en injection périmerveuse. La dexaméthasone est en revanche utilisée depuis longtemps en injection systémique afin de lutter contre les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) et d'améliorer l'analgésie postopératoire, sans effet indésirable notable¹⁶. Certains auteurs ont alors essayé de l'injecter en parentéral pour prolonger les bénéfices de l'ALR, avec des résultats intéressants mais qui nécessitent d'être confirmés¹⁷⁻¹⁹.

Le but de notre étude a donc été d'analyser, in vivo, la toxicité neurologique, à moyen et long terme de la dexaméthasone, après injection systémique et périmerveuse, associée à un bloc sciatique. Elle a également cherché à comparer la durée des blocs sensitifs et moteurs, en fonction de la voie d'administration de la dexaméthasone.

Matériels et Méthodes

Animaux

Des souris adultes mâles C57Bl6J wild type (WT) âgées de 4 mois (Laboratoires Janvier, St Berthevin, France) ont été utilisées dans le cadre de cette étude. Le poids des animaux était compris entre 25 et 32 g. Les animaux étaient soumis à un cycle jour-nuit de 12 heures, et étaient nourris ad libitum. Toutes les expérimentations ont été réalisées en accord avec les textes édités par le Ministère de l'agriculture (Paris, France) et les recommandations de la déclaration d'Helsinki. Le protocole de recherche a été soumis à l'accord du comité d'éthique (CEEA122: 2014-31), et cette étude est en accord avec les directives publiées pour l'utilisation des animaux de laboratoire²⁰.

Afin de les familiariser avec l'environnement expérimental, les animaux étaient manipulés pendant 7 jours en présence des différents matériels de mesure.

Avant chaque expérimentation, l'absence de signes comportementaux de stress (immobilisation prolongée, absence d'exploration du nouvel environnement, défécations fréquentes) ainsi que la présence d'une force motrice préservée pour les stimuli douloureux étaient vérifiées²¹.

Procédures chirurgicales

Les procédures chirurgicales étaient réalisées sous anesthésie générale, induite de manière inhalatoire avec du Sévoflurane (SevoFlo, Abbott laboratories, North Chicago, Illinois), et un mélange équimolaire en air et oxygène.

Les souris étaient en décubitus ventral. Pour la première manipulation, après une détersion cutanée en trois temps avec une solution de povidone iode ((Clinidine; Clinidap Corp., Rocky Hill(Connecticut)), une incision longitudinale de 2 cm était effectuée avec une lame chirurgicale stérile n°15 dans un champ stérile sur la cuisse gauche des souris. Le nerf sciatique était abordé par une voie postéro latérale, et clairement identifié après dissection chirurgicale. Puis, à l'aide d'un cathéter de 30 gauges (Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, New Jersey) et d'une seringue tuberculine, la solution préalablement préparée était injectée dans l'espace péri

nerveux, sous le fascia claire recouvrant le nerf. Le fascia était ensuite refermé avec du fil non résorbable, afin de pouvoir repérer le lieu d'injection ultérieurement, en évitant soigneusement de léser le nerf. L'abord chirurgical était ensuite refermé en 2 plans avec du fil polypropylène 5-0 (Prolene ; Ethicon, Somerville, New Jersey). En fin d'intervention, le sévoflurane était stoppé.

Quatorze ou vingt-huit jours plus tard, le nerf sciatique était abordé selon la même voie chirurgicale. Un segment de nerf de 1 cm était alors prélevé. Puis l'incision chirurgicale refermée par 2 sutures au polypropylène 5-0 (Prolene ; Ethicon, Somerville, New Jersey). Le sévoflurane était alors poursuivi, puis les souris sacrifiées par injection de thiopental.

Préparation et dilution des solutions

5 groupes de 18 souris ont été inclus dans ce protocole :

- Groupe Contrôle (Sham Group) : sérum salé isotonique
- Groupe R : Ropivacaïne 0,5% péri-neurale
- Groupe D : Dexaméthasone (4 μ g) péri-neurale
- Groupe RDPN : Ropivacaïne 0,5% péri-neurale et Dexaméthasone (4 μ g) péri-neurale
- Groupe RDS : Ropivacaïne 0,5% péri-neurale et Dexaméthasone (4 μ g) systémique.

Les souris étaient assignées dans chaque groupe en utilisant une randomisation aléatoire simple. Un expérimentateur non impliqué dans les manipulations ultérieures préparait les solutions à injecter. De la ropivacaïne (Naropéine, Astra Zeneca LP, Wellington, DE) disponible dans le commerce a été utilisée. Un volume de 0,05 ml de ropivacaïne a été injecté dans chaque animal des groupes R, RDPN et RDS. Les doses-poids à injecter ont été calculées selon la même méthodologie que des publications précédentes²². De la dexaméthasone commerciale (4mg, 2ml), diluée pour obtenir 4 μ g dans 0,1ml a été utilisée. La ropivacaïne était injectée dans l'espace péri-neurale à l'aide d'une seringue tuberculine de 1ml. La dexaméthasone était injectée soit dans l'espace péri-neural

(4 μ g dans le groupe RDPN) à l'aide d'une seringue tuberculine de 1ml, soit en intra péritonéal (8 μ g dans le groupe RDS) en utilisant une seringue tuberculine de 1ml et un cathéter de 16mm, 30-gauge (Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, New Jersey).

Tests Comportementaux

Après réveil des souris, les blocs sensitifs et moteurs étaient testés toutes les 30 minutes par un opérateur en aveugles des solutions et préparation reçues. Les blocs sensitifs étaient évalués par le temps de latence de retrait de la patte (TLRP) exposée à une source lumineuse chauffante avec le ITTC Life sciences Inc. Plantar Analgesia (série 8, modèle 390, ITTC Life Sciences, Woodland Hills, Californie). Le réflexe de retrait de la cuisse gauche implique la contraction du muscle fléchisseur de la hanche. Il s'agit d'un réflexe polysynaptique provoqué par un stimulus nociceptif. Les tests étaient réalisés avec une source lumineuse de chaleur radiante ciblée sur la surface plantaire. Le faisceau lumineux se concentrait sur la surface en plastique créant un point lumineux cible de 4X6mm sur la patte. Le temps limite d'exposition à la source chauffante était de 20 secondes. Le temps de retrait décompté à partir de l'exposition au stimulus était le TLRP, mesuré en 0,01 sec²². Un TLRP>7 secondes était défini comme un bloc sensitif persistant. Les souris étaient séparées dans une boîte en acrylique contenant 6 chambres (modèle 400, ITTC life Sciences Inc.)

Un examen moteur était également réalisé à chaque évaluation. La fonction motrice était évaluée à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 3, selon les modalités suivantes: 0 = une fonction normale, 1 = capacité de dorsiflexion normale et la souris marche avec les orteils recroquevillés, 2 = capacité de dorsiflexion modérée et la souris marche avec les orteils recroquevillés, 3 = aucune capacité de dorsiflexion et la souris marche avec les orteils recroquevillés)^{11,23,24}.

Analyse histologique

Deux ou quatre semaines après les injections, un fragment de 1 cm de nerf sciatique était prélevé chez les souris sous anesthésie générale, en prenant soins de

ne pas léser ou étirer les nerfs. Les prélèvements étaient ensuite fixés pendant 24 heures dans un tampon de formol à 10% puis dans de la paraffine¹¹. Les nerfs étaient alors coupés en coupes de 5µm et colorés avec de l'hématoxyline et de l'éosine.

Un anatomopathologiste a analysé, en aveugle les coupes, en utilisant une échelle pour l'inflammation périnerveuse (aucune inflammation = absence d'inflammation, inflammation légère = moins de 50% de zones avec œdème ou infiltrats cellulaires, inflammation sévère = plus de 50% de zones avec œdème ou infiltrats cellulaires) et les lésions nerveuses (aucune dégénérescence wallerienne = pas de lésions, dégénérescence wallerienne moyenne = 0 à 50% de fibres avec une dégénérescence wallerienne, dégénérescence wallerienne sévère = plus de 50% de fibres avec une dégénérescence wallerienne).

Analyses statistiques

La durée des blocs sensitifs et moteurs était exprimée en médiane (interquartile). Les durées des blocs entre les différents groupes étaient comparées en utilisant un test non paramétrique (le test de Mann-Whitney). La neurotoxicité dans les différents groupes était comparée en utilisant le test du Chi-2. Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata 11.1.

Résultats

90 souris ont été incluses dans ce protocole, les durées des blocs sensitifs et moteurs ont été étudiés chez 45 souris, toutes les souris ont participé à l'analyse histologique.

Toxicité neurologique après anesthésie locorégionale en injection unique

A J14, la dégénérescence wallerienne était présente chez 4 souris. 1 souris du groupe R a présenté une dégénérescence wallerienne sévère, 2 souris du groupe RDPN et 1 du groupe RDS ont présenté une dégénérescence wallerienne moyenne. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces groupes ($p=0,28$) (fig. 1).

A J28, 3 souris ont présenté de la dégénérescence wallerienne. 2 souris du groupe du groupe R et une du groupe RDS avaient de la dégénérescence wallerienne modérée. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ($p=0,22$) (fig.2).

Inflammation périneurale après anesthésie locorégionale en injection unique

A J14, il a été observé de l'inflammation périneurale dans chaque groupe, sans différence statistiquement significative ($p=0,9$) (fig.3).

A J28, aucune inflammation périneurale n'a été retrouvée. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes (fig. 4).

Durées des blocs moteurs après injection unique d'anesthésie locorégionale selon les différents mélanges

Les durées des blocs moteurs étaient statistiquement différentes entre les groupes RDPN, RDS et R. Leur durée était de 150 minutes (127-172) dans le groupe RDPN, 120 minutes (90-120) dans le groupe RDS et 60 minutes (60-90) dans le groupe R (fig. 5).

Durées des blocs sensitifs après injection unique d'anesthésie locorégionale selon les différents mélanges

Les durées des blocs sensitifs étaient statistiquement significatives entre les groupes RDPN, RDS et R. Les blocs sensitifs ont duré 660 minutes (660-720) dans le groupes RDPN, 480 minutes (427-660) dans le groupe RDS et 330 min (240-410) dans le groupe R (fig.6).

DISCUSSION

Nos manipulations permettent de suggérer que l'utilisation in vivo de la dexaméthasone en périnerveux, comme adjuvant dans les blocs sciatiques à la ropivacaïne, est efficace et n'augmente pas la neurotoxicité.

Cette étude évalue in vivo la neurotoxicité de la dexaméthasone, injectée dans l'espace péridural ou en intra péritonéal (habituellement assimilée à une injection systémique dans les modèles animaux). Dans la littérature, il existe actuellement peu de données concernant l'innocuité de l'injection péridurale de dexaméthasone. La toxicité de la dexaméthasone n'a d'ailleurs jamais été réellement établie. Williams a exposé des cellules nerveuses in vitro à de la ropivacaïne et divers adjuvants²⁵. Conformément à nos résultats, après 24 heures d'exposition, la ropivacaïne était responsable d'une mortalité cellulaire accrue contrairement à la dexaméthasone. Une exposition de 2 heures à l'association ropivacaïne-dexaméthasone n'était pas plus neurotoxique que la ropivacaïne seule. La dexaméthasone associée à la ropivacaïne, la clonidine, la buprénorphine n'augmentait pas la neurotoxicité à 24h, sauf lorsque les doses de dexaméthasone étaient augmentées. La relation dose-effet de la dexaméthasone avait déjà été mise en évidence, mais dans un rôle protecteur²⁶.

Dans notre étude, ni 4µg de dexaméthasone en périnerveux, ni 8µg en systémique n'ont entraîné plus de neurotoxicité que l'utilisation de ropivacaïne seule. Dans une publication plus récente, An a testé in vivo, sur le même modèle animal que notre protocole, l'association bupivacaïne et dexaméthasone²⁷. La dexaméthasone périnerveuse n'augmentait non seulement pas la neurotoxicité mais prévenait même la phase de dégénérescence axonale et de démyélinisation précoce observée au deuxième jour. Elle évitait en outre le rebond hyperalgique observé chez les souris traitées par bupivacaïne. Une autre étude a récemment montré l'innocuité de la dexaméthasone in vivo lorsqu'elle était associée à de multiples adjuvants ou anesthésiques locaux²⁸.

Par ailleurs, dans une étude in vitro, Ma et al. ont montré un potentiel effet protecteur de la dexaméthasone contre les lésions cellulaires induites par les anesthésiques locaux²⁶.

Enfin, une large revue de la littérature récente n'a retrouvé aucun cas de neurotoxicité (ou d'effet indésirable notable) reporté après injection péridurale de dexaméthasone²⁹, et une série de 2000 injections intrathécales de dexaméthasone

chez 200 patients souffrants de troubles visuels post traumatiques n'a pas induit de séquelles neurologiques³⁰.

Par contre, méta analyse sur les infiltrations du canal carpien a montré que les stéroïdes pourraient avoir un effet neurotoxique direct sur les tissus nerveux périphériques lorsqu'ils sont injectés en intrafasciculaire dans les faisceaux nerveux³¹.

Dans notre modèle animal, l'administration de dexaméthasone en péri-neurale semble être plus efficace que l'administration systémique pour prolonger la durée de l'anesthésie locorégionale. Notre étude a mesuré les durées des blocs sensitifs et moteurs dans chaque groupe. L'administration périnerveuse de dexaméthasone a significativement prolongé ces durées (groupe RDPN) comparativement aux groupes où l'injection était systémique (RDS) ou absente (R). Dans la littérature, les résultats concernant les différences entre l'injection péri-neurale ou systémique de la dexaméthasone sont contradictoires^{19,32,17,18}. Ces divergences pourraient s'expliquer par les différentes doses de dexaméthasone utilisées. La dose optimale de dexaméthasone reste donc à établir. A la différence des injections périnerveuses³³, une injection systémique de faible dose (4mg) associée à de la ropivacaïne ne semble pas être efficace dans la chirurgie de l'épaule sous arthroscopie, contrairement à une dose plus élevée (8mg)^{17,19}. Concernant notre modèle animal, il est difficile de savoir à quelle catégorie de dose correspondent 8µg. La question de la meilleure voie d'administration de la dexaméthasone pour l'anesthésie locorégionale est complexe¹⁴, et la réponse semble dépendre de l'intensité et de la durée de la douleur post opératoire, de la dose dexaméthasone, du type d'anesthésie régionale et surtout de la pharmacologie. Le mécanisme d'action de la dexaméthasone comme adjuvant des anesthésiques locaux demeure méconnu. Si une action directe sur la conduction nerveuse et la propagation du potentiel d'action n'a pas été retrouvée³⁴, plusieurs pistes ont été évoquées : une vasoconstriction locale diminuant la résorption des anesthésiques locaux³⁵, une activation des canaux potassiques inhibiteurs³⁶, une action directe sur les récepteurs aux glucocorticoïdes présents sur les fibres nociceptives C des nerfs périphériques³⁷, ou un effet anti inflammatoire général¹⁹. Des études futures, utilisant des antagonistes spécifiques des récepteurs des glucocorticoïdes, pourraient permettre de mieux comprendre son mécanisme d'action³⁸.

Cette étude souligne la neurotoxicité de la ropivacaïne. Cependant, si 3 souris ont présenté une dégénérescence wallerienne moyenne à J28, cette atteinte semble être limitée puisque seulement 1 à 2% des fibres nerveuses présentaient de la dégénérescence wallerienne. L'impact clinique de cette toxicité n'a pas été évalué mais aucun déficit sensitivomoteur, transitoire ou persistant, n'a été relevé. Tous les groupes ont présenté de l'inflammation périneurale à J14 (différence non significative), transitoire puisque non retrouvée à J28. Elle était peut être due aux procédures chirurgicales et aux injections puisqu'elle était également retrouvée dans le groupe contrôle.

La toxicité neurologique des anesthésiques locaux est, elle, connue depuis longtemps^{39,40}. Au niveau neuronal, ils entraîneraient une augmentation du calcium intracellulaire et une altération du métabolisme mitochondrial, responsables d'une mortalité cellulaire accrue.

La neurotoxicité est difficile à examiner et sa traduction clinique est très rare. Il faudrait donc des effectifs très importants pour établir l'innocuité de la dexaméthasone avec des essais cliniques chez l'homme. L'analyse in vitro présente des risques de surestimation de la neurotoxicité, en raison de l'utilisation de neurones sensitifs isolés. Pour éviter ces écueils, nous avons opté pour une étude avec des injections in vivo et des sacrifices des souris à J14 et J28. Notre modèle présente néanmoins certaines limites. Les doses de ropivacaïne et de dexaméthasone ont été calculées, comme dans d'autres publications^{22,27}, selon les posologies humaines, et le métabolisme des anesthésiques locaux chez la souris n'est pas connu. De plus, en raison des faibles effectifs et malgré toutes les précautions prises, les résultats concernant les lésions nerveuses peuvent avoir été influencés par des traumatismes chirurgicaux directs.

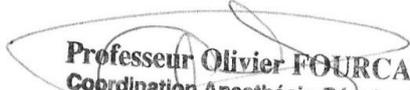
Les délais de 14 et 28 jours ont été choisis car ils correspondent habituellement aux moyen et long termes dans les modèles murins. Les évaluations des blocs sensitifs et moteurs par analyse des TRLP est une méthode subjective et donc soumise à des biais, mais c'est une méthode couramment utilisée dans les études animales^{27,22} pour les évaluations répétées.

CONCLUSION

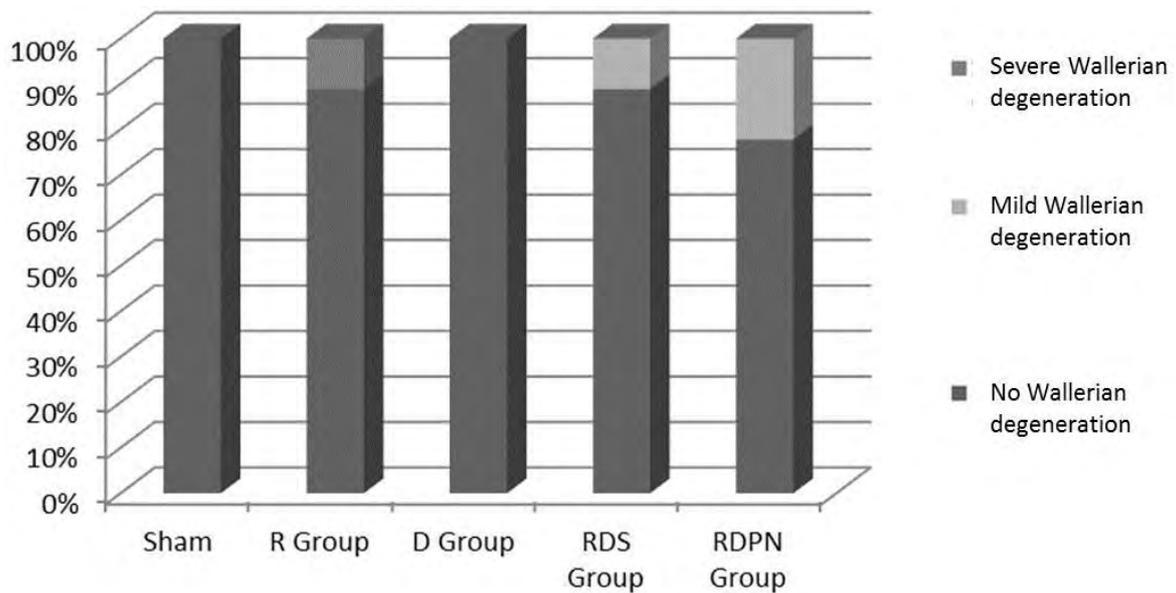
Notre étude a cherché à évaluer in vivo la toxicité neurologique de l'injection péri-neurale de dexaméthasone associée à de la ropivacaïne. Aucune preuve d'augmentation de la neurotoxicité due à la dexaméthasone n'a été retrouvée. Notre étude a montré in vivo que la dexaméthasone était sûre et efficace chez les souris. D'autres études in vivo et chez l'Homme seront nécessaires pour confirmer ces résultats et permettre de recommander l'utilisation périnerveuse de la dexaméthasone en pratique clinique quotidienne.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan


J.P. VINEL

Bon jour impression.
le 12/05/15
O. FOURCADE.

Professeur Olivier FOURCADE
Coordination Anesthésie-Réanimation
Hôpital Purpan
Place du Docteur Baylac
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

A



B

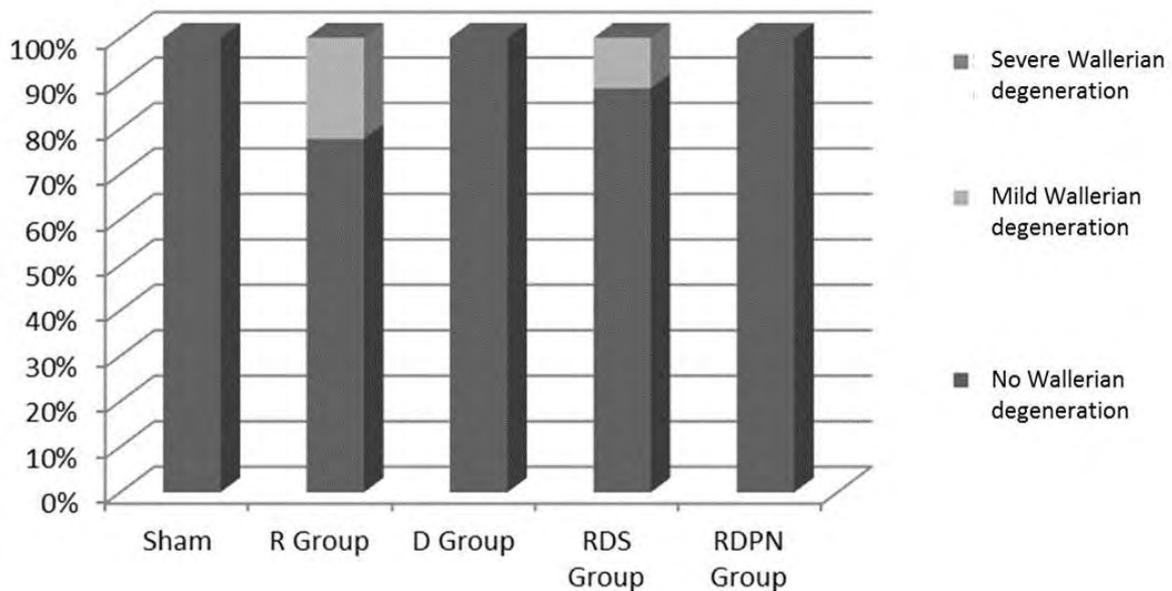
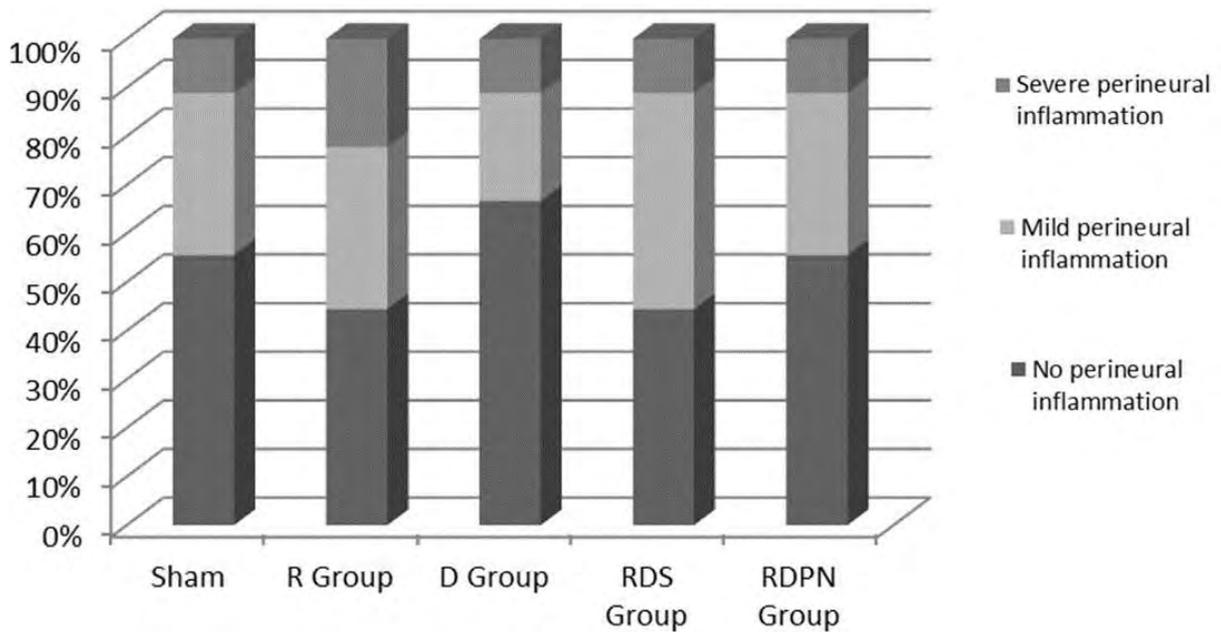


Fig.1: Toxicité périneurale après injection unique d'anesthésie locorégionale, à J14 (A) et J28 (B).

Sham : groupe contrôle, R Group : ropivacaïne seule, D group : dexaméthasone seule en périneurale, RDS group : ropivacaïne périneurale et dexaméthasone systémique, RDPN group : ropivacaïne périneurale et dexaméthasone périneurale. Aucune différence significative.

A



B

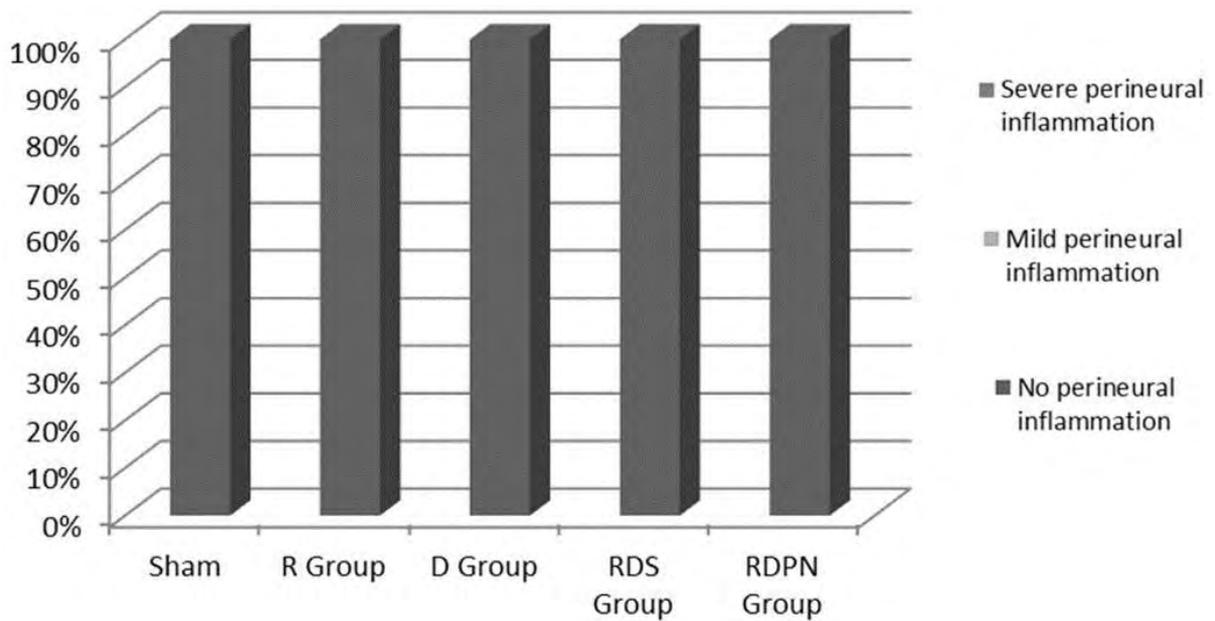


fig. 2 : Inflammation périneurale après injection unique d'anesthésie locorégionale à J14 (A) et J28 (B).

Sham : groupe contrôle, R Group : ropivacaïne seule, D group : dexaméthasone seule en périneurale, RDS group : ropivacaïne périneurale et dexaméthasone systémique, RDPN group : ropivacaïne périneurale et dexaméthasone périneurale. Aucune différence significative.

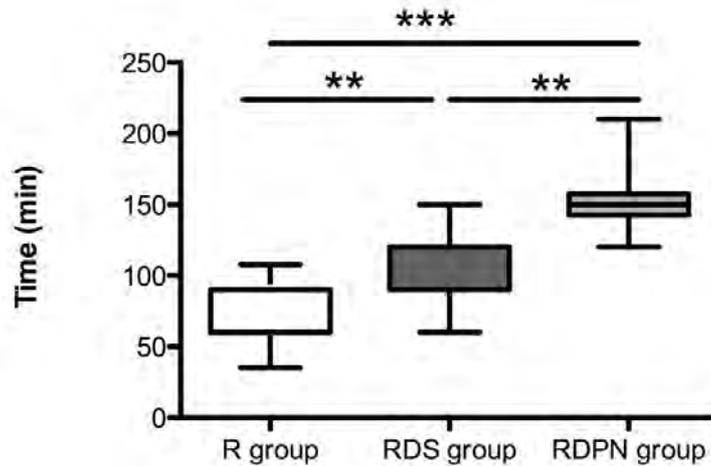


fig. 3 : Durée des blocs moteurs dans les différents groupes après injection unique d'anesthésie locorégionale.

Sham : groupe contrôle, R Group : ropivacaïne seule, D group : dexaméthasone seule en périneurale, RDS group : ropivacaïne périneurale et dexaméthasone systémique, RDPN group : ropivacaïne périneurale et dexaméthasone périneurale. Aucune différence significative.

* : $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Valeurs exprimées en médianes, interquartiles et extrêmes.

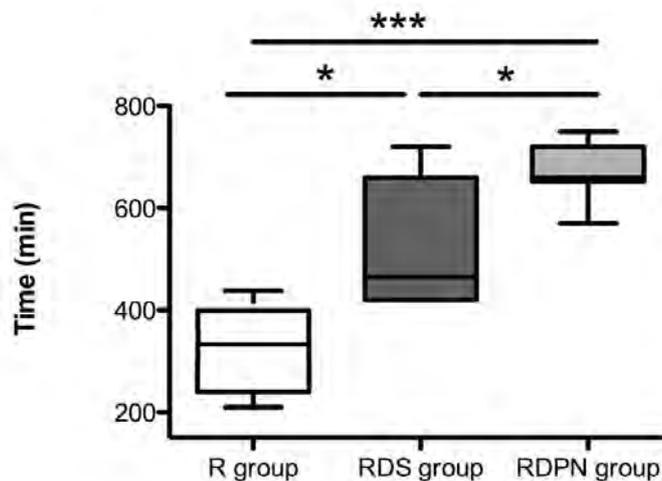


fig. 4 : Durée des blocs sensitifs dans les différents groupes après injection unique d'anesthésie locorégionale.

Sham : groupe contrôle, R Group : ropivacaïne seule, D group : dexaméthasone seule en périneurale, RDS group : ropivacaïne périneurale et dexaméthasone systémique, RDPN group : ropivacaïne périneurale et dexaméthasone périneurale. Aucune différence significative.

* : $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Valeurs exprimées en médianes, interquartiles et extrêmes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ilfeld, B. M. *et al.* Ambulatory continuous femoral nerve blocks decrease time to discharge readiness after tricompartment total knee arthroplasty: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study. *Anesthesiology* **108**, 703–713 (2008).
2. Brown, A. R., Weiss, R., Greenberg, C., Flatow, E. L. & Bigliani, L. U. Interscalene block for shoulder arthroscopy: comparison with general anesthesia. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* **9**, 295–300 (1993).
3. Carli, F. *et al.* Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Reg. Anesth. Pain Med.* **36**, 63–72 (2011).
4. Ilfeld, B. M. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence. *Anesth. Analg.* **113**, 904–925 (2011).
5. Zink, W. *et al.* The long term myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blocks. *Anesth. Analg.* **101**, 548–554, table of contents (2005).
6. Jarbo, K., Batra, Y. K. & Panda, N. B. Brachial plexus block with midazolam and bupivacaine improves analgesia. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* **52**, 822–826 (2005).
7. Laiq, N., Khan, M. N., Arif, M. & Khan, S. Midazolam with bupivacaine for improving analgesia quality in brachial plexus block for upper limb surgeries. *J. Coll. Physicians Surg.--Pak. JCPSP* **18**, 674–678 (2008).
8. Candido, K. D., Winnie, A. P., Ghaleb, A. H., Fattouh, M. W. & Franco, C. D. Buprenorphine added to the local anesthetic for axillary brachial plexus block prolongs postoperative analgesia. *Reg. Anesth. Pain Med.* **27**, 162–167 (2002).
9. Duma, A. *et al.* Clonidine as an adjuvant to local anaesthetic axillary brachial plexus block: a randomized, controlled study. *Br. J. Anaesth.* **94**, 112–116 (2005).
10. Culebras, X., Van Gessel, E., Hoffmeyer, P. & Gamulin, Z. Clonidine combined with a long acting local anesthetic does not prolong postoperative analgesia after brachial plexus block but does induce hemodynamic changes. *Anesth. Analg.* **92**, 199–204 (2001).
11. Brummett, C. M., Norat, M. A., Palmisano, J. M. & Lydic, R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology* **109**, 502–511 (2008).
12. Shrestha, B. R., Maharjan, S. K. & Tabedar, S. Supraclavicular brachial plexus block with and without dexamethasone - a comparative study. *Kathmandu Univ. Med. J. KUMJ* **1**, 158–160 (2003).
13. Castillo, J. *et al.* Glucocorticoids prolong rat sciatic nerve blockade in vivo from bupivacaine microspheres. *Anesthesiology* **85**, 1157–1166 (1996).
14. Martinez, V. & Fletcher, D. Dexamethasone and peripheral nerve blocks: on the nerve or intravenous? *Br. J. Anaesth.* **113**, 338–340 (2014).
15. Albrecht, E., Kern, C. & Kirkham, K. R. Perineural vs intravenous administration of dexamethasone: more data are available. *Br. J. Anaesth.* **114**, 160–160 (2015).
16. Waldron, N. H., Jones, C. A., Gan, T. J., Allen, T. K. & Habib, A. S. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* **110**, 191–200 (2013).
17. Kawanishi, R. *et al.* Perineural but not systemic low-dose dexamethasone prolongs the duration of interscalene block with ropivacaine: a prospective

- randomized trial. *Local Reg. Anesth.* **7**, 5–9 (2014).
18. Rahangdale, R. *et al.* The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth. Analg.* **118**, 1113–1119 (2014).
 19. Desmet, M. *et al.* I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br. J. Anaesth.* **111**, 445–452 (2013).
 20. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. (National Academies Press (US), 2011). at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
 21. Thalhammer, J. G., Vladimirova, M., Bershadsky, B. & Strichartz, G. R. Neurologic evaluation of the rat during sciatic nerve block with lidocaine. *Anesthesiology* **82**, 1013–1025 (1995).
 22. Brummett, C. M., Padda, A. K., Amodeo, F. S., Welch, K. B. & Lydic, R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology* **111**, 1111–1119 (2009).
 23. Söderberg, L., Dyhre, H., Roth, B. & Björkman, S. Ultralong peripheral nerve block by lidocaine:prilocaine 1:1 mixture in a lipid depot formulation: comparison of in vitro, in vivo, and effect kinetics. *Anesthesiology* **104**, 110–121 (2006).
 24. Dyhre, H., Söderberg, L., Björkman, S. & Carlsson, C. Local anesthetics in lipid-depot formulations--neurotoxicity in relation to duration of effect in a rat model. *Reg. Anesth. Pain Med.* **31**, 401–408 (2006).
 25. Williams, B. A. *et al.* Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg. Anesth. Pain Med.* **36**, 225–230 (2011).
 26. Ma, R. *et al.* Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonine-serine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience* **167**, 329–342 (2010).
 27. An, K., Elkassabany, N. M. & Liu, J. Dexamethasone as Adjuvant to Bupivacaine Prolongs the Duration of Thermal Antinociception and Prevents Bupivacaine-Induced Rebound Hyperalgesia via Regional Mechanism in a Mouse Sciatic Nerve Block Model. *PloS One* **10**, e0123459 (2015).
 28. Williams, B. A., Butt, M. T., Zeller, J. R., Coffee, S. & Pippi, M. A. Multimodal Perineural Analgesia with Combined Bupivacaine-Clonidine-Buprenorphine-Dexamethasone: Safe In Vivo and Chemically Compatible in Solution. *Pain Med.* **16**, 186–198 (2015).
 29. Albrecht, E., Kern, C. & Kirkham, K. R. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anaesthesia* **70**, 71–83 (2015).
 30. Sugita, K., Kobayashi, S., Yokoo, A. & Inoue, T. Intrathecal steroid therapy for post-traumatic visual disturbance. *Neurochirurgia (Stuttg.)* **26**, 112–117 (1983).
 31. Kim, H. J. & Park, S. H. Median nerve injuries caused by carpal tunnel injections. *Korean J. Pain* **27**, 112–117 (2014).
 32. Abdallah, F. W. *et al.* Intravenous dexamethasone and perineural dexamethasone similarly prolong the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus block: a randomized, triple-arm, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg. Anesth. Pain Med.* **40**, 125–132 (2015).

33. Liu, J. *et al.* Is there a dose response of dexamethasone as adjuvant for supraclavicular brachial plexus nerve block? A prospective randomized double-blinded clinical study. *J. Clin. Anesth.* **27**, 237–242 (2015).
34. Yilmaz-Rastoder, E., Gold, M. S., Hough, K. A., Gebhart, G. F. & Williams, B. A. Effect of adjuvant drugs on the action of local anesthetics in isolated rat sciatic nerves. *Reg. Anesth. Pain Med.* **37**, 403–409 (2012).
35. Shishido, H., Kikuchi, S., Heckman, H. & Myers, R. R. Dexamethasone decreases blood flow in normal nerves and dorsal root ganglia. *Spine* **27**, 581–586 (2002).
36. Attardi, B., Takimoto, K., Gealy, R., Severns, C. & Levitan, E. S. Glucocorticoid induced up-regulation of a pituitary K⁺ channel mRNA in vitro and in vivo. *Receptors Channels* **1**, 287–293 (1993).
37. Johansson, A., Hao, J. & Sjölund, B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **34**, 335–338 (1990).
38. Clark, R. D. Glucocorticoid receptor antagonists. *Curr. Top. Med. Chem.* **8**, 813–838 (2008).
39. Gold, M. S., Reichling, D. B., Hampl, K. F., Drasner, K. & Levine, J. D. Lidocaine toxicity in primary afferent neurons from the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **285**, 413–421 (1998).
40. Radwan, I. A. M., Saito, S. & Goto, F. The neurotoxicity of local anesthetics on growing neurons: a comparative study of lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, and ropivacaine. *Anesth. Analg.* **94**, 319–324, table of contents (2002).

Toxicité périmébrale de la dexaméthasone : une étude in vivo sur un modèle animal

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : La dexaméthasone est un adjuvant efficace des anesthésiques locaux en anesthésie locorégionale. En l'absence de preuve de son innocuité, son utilisation en périmébraux fait controverse, et certains auteurs l'utilisent en injection systémique. Le but de cette étude a été d'analyser histologiquement la toxicité neurologique de l'injection périmébrale de dexaméthasone en association avec de la ropivacaïne et de confirmer son efficacité dans un modèle murin.

Matériels et méthodes : 90 souris ont bénéficié d'un bloc sciatique réalisé chirurgicalement. 5 groupes de 18 souris ont été constitués de manière aléatoire et recevaient différents traitements : le groupe contrôle (sérum physiologique), le groupe R (Ropivacaïne périmébrale), le groupe RDS (ropivacaïne périmébrale et dexaméthasone systémique), le groupe RDPN (Ropivacaïne périmébrale et dexaméthasone périmébrale) et le groupe D (dexaméthasone périmébrale). Les blocs sensitifs et moteurs étaient évalués toutes les 30 minutes. A J14 et J28, 9 souris de chaque groupe étaient sacrifiées pour analyse histologique du nerf sciatique. Un anatomopathologiste analysait en aveugle la dégénérescence wallerienne et l'inflammation périmébrale.

Résultats : Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la dégénérescence wallerienne ($p=0,28$ à J14, $p=0,22$ à J28) et l'inflammation périmébrale ($p=0,9$ à J14). Il y avait des différences statistiquement significatives pour la durée des blocs moteurs : 150 min (127-172) dans le groupe RDPN, 120 min (90-120) dans le groupe RDS, 60 min (60-90) dans le groupe R. ; et la durée des blocs sensitifs: 660 min (660-720) dans le groupe RDPN, 480 min (427-660) dans le groupe RDS, 330 min (240-410) dans le groupe R.

Conclusion : Cette étude montre l'efficacité et l'innocuité de la dexaméthasone associée à de la ropivacaïne en périmébraux, dans un modèle animal.

TITRE EN ANGLAIS: Perineural dexamethasone toxicity: an in vivo animal study.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : dexaméthasone, anesthésie locorégionale, neurotoxicité, anesthésiques locaux, nerf sciatique, bloc moteur, bloc sensitif, douleur post opératoire, réhabilitation post opératoire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Philippe MARTY