

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement
par

Alexis KRIN

le 04 octobre 2019

EFFETS DE LA DEXAMÉTHASONE SUR L'INFLAMMATION NEURALE INDUITE PAR LA BUPIVACAÏNE LIPOSOMALE

Une étude in-vivo sur modèle animal

Directeur de thèse : Docteur Fabrice FERRÉ

JURY

Monsieur le Professeur FOURCADE Olivier	Président
Monsieur le Professeur MINVILLE Vincent	Assesseur
Madame le Professeur GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Assesseur
Monsieur le Docteur ANCELIN David	Assesseur
Monsieur le Docteur FERRÉ Fabrice	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUVAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur MURAT
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques
Professeur JOFFRE Francis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	P.U. Médecine générale	
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. OUSTRIC Stéphane	
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Professeur Associé Médecine générale	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. ABITTEBOUL Yves	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	Professeur Associé en Neurologie	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H.
2^{ème} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BJSAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	P.U. Médecine générale	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	M. BOYER Pierre	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. STILLMUNKES André	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition	Professeur Associé en Pédiatrie	
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SJC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moleculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moleculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leïla

Remerciements

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Anesthésie-Réanimation,

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Merci pour votre accueil au sein de l'anesthésie-réanimation de Toulouse, et pour l'enseignement que vous y menez. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Anesthésie-Réanimation,

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Vous avez été à l'origine de ce travail et votre encadrement a été indispensable pour le poursuivre. Soyez remercié pour votre enseignement, votre patience et votre disponibilité. Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le Professeur Anne-Muriel GOMEZ-BROUCHET, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Anatomie et cytologie pathologiques,

Je vous remercie d'accepter de siéger à ce jury. Vous avez participé aux travaux précédents, et vos analyses ont permis la réalisation de cette thèse. Soyez assurée de ma profonde considération.

Monsieur le Docteur David ANCELIN, Praticien Hospitalier, Chirurgie Orthopédique et Traumatologique,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Tu as participé à ce projet depuis le début, merci d'avoir accepté de le poursuivre. Sois assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Fabrice FERRÉ, Praticien Hospitalier, Anesthésie réanimation,

Merci de m'avoir proposé ce projet et d'encadrer ma thèse. Merci pour ta disponibilité et ta patience à toute épreuve. Merci de m'avoir accueilli au sein de l'anesthésie-réanimation mais également au sein du TRIC. Sois assuré de ma sincère amitié et de mon profond respect.

A ma famille,

Mes parents, pour leur soutien indéfectible, et ce depuis la première année. A ma mère qui nous a transmis sa passion et m'a soutenu jusqu'au bout. A mon père, pour sa sagesse inébranlable. Ce travail est l'aboutissement de bien des années au cours desquelles vous avez toujours été présents. Je vous en remercie profondément.

Mes frères, sources intarissables d'inspiration. Merci de m'avoir ouvert la voie et pour vos conseils indispensables : «Je te double pas. Brother il a été une lame. L'a pas flippé». Guillaume, pour avoir mis tes talents au service de ma cheville. A mes belles-sœurs, Claire et Charlène, pour s'occuper d'eux. Prenez en grands soins. A Justine.

A Hélène, toujours disponible et partante. A Calou, merci pour cet accueil à Lyon, tu as quelque part grandement participé au travail qui éclot aujourd'hui. A l'équipe du Chalmieu. A mes grands-parents, Guy et Janine. Merci de toujours avoir été là, de la Palmyre jusqu'à la dernière année, repos précieux au sein d'épreuves difficiles. A Manou, pour son dynamisme inégalable. Garde la pêche. Aux montalbanais, Yvan, Christiane, Matthieu, Luc, Nadine, Camille, Le Glaude, Jeannot et Colette, pour tous ces étés passés au soleil. A Colette et à Jacques.

A ma belle-famille, pour m'avoir accueilli tel quel au sein de la vôtre. A mes belles sœurs Juliette, Eugénie (ma préférée), à mes beaux-frères Enguerrand, Tanguy et Godefroy, pour m'accepter sans que je connaisse GOT. A Victoire et Jérôme, pour leur amitié sincère.

Aux Auvergnats : Jeremy, compagnon inlassable, présent dès le commencement. « J'étais là il y a 500 ans ». Quand tu auras poncé toutes les « collines » antillaises, n'hésite pas à revenir en métropole avec le magot ! Force et honneur. Lucas pour sa motivation indestructible et son organisation béton. Benoît pour son empathie démesurée. Tes aptitudes multiples, dont celle de négociant dans lequel tu excelles, me passionneront éternellement. A Adrien, pour ses lèvres délicates. A Clémence, pour sa prose et sa poésie inégalables. A Thomas pour ses qualités de contorsionniste, encore bien mystérieuses. A Maëliss pour sa modération et sa retenue. Difficile à croire que ta thèse soit arrivée avant : mon égo est au sol, tu le piétines. Mario pour tes imitations irremplaçables. A Loulou et Marine, compagnons de brosse irremplaçables (ce costard, il valait rien). A Ricardo, poteau de corner inconditionnel. Ton balisage permet de ne pas nous égarer la nuit tombée. A Sadek, le bâtisseur infatigable.

Aux rencontres Toulousaines. Arnaud et Sophie, les « gars sûrs ». Toujours partants pour une Dynamo ou autres (club dauphin compris). Etienne, pour ce semestre gerso et son capitanat d'excellence. Nina pour ces débuts d'internat et sa mutation bordelaise «in process». Sara pour ses origines puisant dans les tréfonds de Barbazan-Debat. Adrien, Mickaël, Julien, Lucie, Edouard, collègues et guerriers de comptoir. A Clément et Philippine, n'oubliez pas de me

rendre mon stickers ASM, shukraan. A la collocation Saint-Rome. Perrine, Tiphaine pour leur motivation à toutes épreuves. Charlotte et le Joe pour leur bonne humeur. A Johanna pour son enthousiasme constant. A Emilie, Elsa et Maud, les mamans de l'anesthésie. Aux internes Bordelais Julie, Jonathan, Guillaume, Thomas, Myriem, le Duke pour leur accueil, et aux seniors Alain, Christine et les autres pour leur compagnonnage et leur enseignement précieux.

A la grande équipe du TRIC, au sein de laquelle règne un grand professionnalisme et une fraternité inégalable.

Aux professeurs, praticiens, internes séniorisés, internes, paramédicaux qui m'ont accompagné durant le long chemin de l'internat. Merci pour votre apprentissage, vos conseils et vos connaissances, grâce auxquels vous rendez cette spécialité attractive et passionnante. Aux équipes tarbaise et gersoise, qui m'ont initié à l'anesthésie malgré une ignorance profonde. Aux chefs de la réanimation polyvalente Ranguel, pour m'avoir accueilli, malgré une absence prolongée. Vous faites de ce stage un lieu de formation privilégiée. Merci pour votre patience et votre enseignement. A l'anesthésie chirurgicale cardiaque pour votre bienveillance. Merci de m'avoir accepté au sein de votre équipe.

Merci à tous ceux qui ont permis à cette thèse d'aboutir. Philippe Marty, précurseur de ce travail. Meddhi Bennis, général Clermontois de souche. Merci de m'avoir intégré dans la grande famille du TRIC. Marion Sanchez : tu as réalisé une grande partie de ce projet et je te remercie de m'avoir permis d'en faire la continuité. Ta patience et ta gentillesse sont des qualités indispensables à notre quotidien.

A Albane,

Chaque jour passé à tes côtés est une découverte et un plaisir inégalable. La seule erreur que j'ai pu faire est de vouloir m'éloigner de toi. Fort heureusement ton absence a eu raison de mes doutes. Merci d'avoir accepté de me retrouver, d'être devenue ma femme et de me supporter jour après jour. Ta bienveillance, ta patience et ta générosité sont une source inépuisable de bonheur. Merci pour ton soutien infaillible, en toutes circonstances, depuis notre première rencontre et malgré nos épreuves. J'ai hâte de parcourir toutes ces années avec toi. Je t'aime, profondément.

Table des matières

INTRODUCTION.....	11
MATÉRIELS ET MÉTHODE.....	13
Animaux.....	13
Procédures chirurgicales.....	13
Préparation et dilution des solutions.....	14
Tests comportementaux.....	15
Analyse histologique.....	16
Analyses statistiques.....	16
RÉSULTATS.....	18
Inflammation neurale après anesthésie locorégionale.....	18
Toxicité neurale après anesthésie locorégionale.....	20
Durée des blocs moteurs.....	21
Durée des blocs sensitifs.....	21
DISCUSSION.....	24
CONCLUSION.....	28
RÉFÉRENCES.....	29
ANNEXES.....	33

Abréviations

AMM	Autorisation Mise sur le Marché
B	Bupivacaïne
BDIP	Bupivacaïne périnerveuse et dexaméthasone intrapéritonéale
BDPN	Bupivacaïne et dexaméthasone périnerveuses
E	Exparel®
EDIP	Exparel® périnerveux et dexaméthasone intrapéritonéale
EDPN	Exparel® et dexaméthasone périnerveux
FDA	Food and Drug Administration
PN	périnerveux ou péri-neural
SSI	Sérum Salé Isotonique
TLRP	Temps de Latence de Retrait de la Patte

INTRODUCTION

L'analgésie per-opératoire est un des enjeux principaux de la prise en charge du patient afin de permettre une réhabilitation précoce et de réduire les durées d'hospitalisation¹. Malgré les avancées thérapeutiques, la douleur reste insuffisamment soulagée, conduisant à une augmentation de la morbidité, une altération de la qualité de vie et une diminution de la satisfaction des patients. En effet, plus de 75% des patients ayant subi une intervention chirurgicale présentent une douleur significative au décours². Alors que l'utilisation d'opiacés est associée à de nombreux effets secondaires, l'analgésie locorégionale semble être une alternative efficace, permettant une amélioration de la réhabilitation post-opératoire³. Cependant, les anesthésiques locaux ont une durée d'action « courte », de 12 à 24 heures, ce qui nécessite ensuite un recours fréquent aux opiacés.

Afin de prolonger l'effet analgésique, la mise en place de cathéters périmerveux a été proposée. Bien qu'ils soient efficaces, les limites à leur utilisation résident dans les difficultés de positionnement, la migration secondaire, le risque de toxicité systémique en cas de localisation intravasculaire, le risque infectieux, et les risques de dysfonctionnement mécanique (pompes, cathéters)⁴. De plus, l'administration prolongée d'anesthésiques locaux, voire les dispositifs eux-mêmes, peuvent conduire à des lésions tissulaires ou nerveuses⁵. Ils nécessitent donc un suivi médical strict, ont un coût économique non négligeable, et leurs indications en chirurgie ambulatoire sont restreintes à un groupe électif de patients.

Les adjuvants aux anesthésiques locaux sont aujourd'hui largement utilisés. Avec une utilisation simplifiée et un moindre coût, ils viennent concurrencer les cathéters. Les objectifs de leur emploi sont l'allongement de la durée d'action, de l'effet anesthésique et la baisse de la dose totale d'anesthésique administrée et par conséquent la diminution du risque de toxicité. Parmi ces adjuvants, on retrouve, l'adrénaline, la clonidine, la dexmédétomidine, ou le sulfate de magnésium⁶⁻⁸. La dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse qui possède une activité anti-inflammatoire de plus de 36 heures. Son administration périmerveuse ou systémique associée aux anesthésiques locaux a montré son efficacité en prolongeant la durée des blocs sensitivomoteurs⁹. Son utilisation aujourd'hui courante en pratique clinique, se fait encore hors AMM, et la sécurité de son injection périmerveuse n'a pas été établie.

Une autre approche consiste en l'utilisation d'« anesthésiques locaux à libération prolongée », parmi lesquels on retrouve des microsphères polymériques, des liposomes, et des liposphères¹⁰⁻¹³. Malgré leur efficacité analgésique, le manque de données sur leur potentielle toxicité en limite l'utilisation (myotoxicité, réponse inflammatoire, neurotoxicité). Une forme liposomale de bupivacaïne à libération prolongée (DepoFoam bupivacaine, Exparel®) est

aujourd'hui commercialisée aux États-Unis et utilisée en infiltration du site chirurgical¹⁴⁻¹⁶. Après plusieurs études animales montrant une toxicité modérée, avec notamment une inflammation granulomateuse attribuée à une réaction secondaire aux liposomes¹², certains auteurs ont proposé son utilisation périmerveuse¹⁷. En 2018, après les résultats d'une étude multicentrique¹⁸, la Food and Drug Administration (FDA) a étendu l'indication d'Exparel® à son administration périmerveuse lors de la réalisation d'analgésie locorégionale pour la chirurgie de l'épaule. Pour autant, encore peu d'études évaluant sa toxicité nerveuse ont été menées.

L'objectif de notre étude était d'analyser, in vivo, sur modèle animal, la toxicité à moyen et long terme de l'injection périmerveuse d'Exparel®, seule ou en association avec de la dexaméthasone. Nous avons également souhaité analyser l'efficacité de l'Exparel® en comparant la durée du bloc sensitivomoteur à celle obtenue après administration périmerveuse de bupivacaïne.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

Animaux

Des souris adultes mâles C57BL6 wild type (Laboratoire JANVIER, St Berthevin, FRANCE) ont été utilisées dans le cadre de cette étude. Le poids des animaux était compris entre 25 et 35 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 de Midi-Pyrénées, et cette étude est en accord avec les directives publiées pour l'utilisation des animaux de laboratoire¹⁹. Afin de les familiariser avec l'environnement expérimental, les animaux ont été manipulés pendant 7 jours en présence des différents matériels de mesure²⁰. Avant chaque expérimentation, l'absence de signes comportementaux de stress (immobilisation prolongée, défaut d'exploration du nouvel environnement, défécations fréquentes), de déficit sensitif ou moteur était contrôlée. L'ensemble des procédures ont été réalisées dans un environnement calme, silencieux et à température ambiante.

Procédures chirurgicales

Les procédures chirurgicales étaient réalisées sous anesthésie générale, induite de manière inhalatoire avec du sévoflurane (SEVOrane, laboratoire ABBVIE Inc, North Chicago, Illinois, USA) et un mélange équimolaire en air et oxygène.

Après anesthésie, les souris étaient installées en décubitus ventral. Pour la première manipulation, après une détersion cutanée en trois temps avec une solution de povidone iodée (Betadine, MEDA Pharma, Mérignac, France), 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 identifié de façon macroscopique après dissection chirurgicale. Puis, à l'aide d'un cathéter de 24 gauge (Becton Dickinson Infusion therapy system Inc. Sandy Utah 84070, USA) et d'une seringue tuberculine 1mL (Pentaferte ITALIA arl. 64012 Campi(TE) ITALY), la solution préalablement préparée était injectée dans l'espace périnerveux, sous le fascia 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 refermé en 2 plans avec du fil polypropylène 5-0 (Prolene ; Ethicon, Somerville, New Jersey).

Les injections intrapéritonéales étaient réalisées avec une aiguille 25 gauge de 16mm (Becton

Dickinson and Compagny Limited, Drogheda Co, Louth, IRELAND) et une seringue tuberculine 1mL (Pentaferte ITALIA a.r.l. 64012 Campli (TE) ITALY) dans le quadrant abdominal inférieur droit. Un test d'aspiration était réalisé avant l'injection.

En fin d'intervention, le sévoflurane était stoppé.

Quatorze ou 28 jours plus tard (14^{ème} jour et 28^{ème} jour respectivement), le nerf sciatique était abordé selon la même voie chirurgicale. Un segment de nerf de 1 cm était 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 dislocation cervicale.

Préparation et dilution des solutions

Le plan expérimental comprenait 98 souris, réparties en 7 groupes :

- 14 souris dans le groupe **Sham** : injection **périneurale de 0,15mL de sérum salé isotonique (SSI)**.
- 14 souris dans le groupe **B** : injection **périneurale de 0,05mL de bupivacaïne 0,5 %** (soit 25mg ou 10mg/Kg environ) avec **0,1mL de SSI**
- 14 souris dans le groupe **BDIP** : injection **périneurale de 0,05mL de bupivacaïne 0,5%** avec **0,1mL de SSI** associée à une injection **intrapéritonéale de 0,2mL de dexaméthasone 0,04‰** (soit 8µg ou 0,3mg/kg environ).
- 14 souris dans le groupe **BDPN** : injection **périneurale de 0,05mL de bupivacaïne 0,5%** associée à une injection **périneurale de 0,1mL de dexaméthasone 0,04‰** (soit 4µg ou 0,15mg/kg environ).
- 14 souris dans le groupe **E** : injection **périneurale de 0,05mL d'Exparel® 1,3%** (soit 0,665mg ou 25mg/kg environ) avec **0,1mL de SSI**
- 14 souris dans le groupe **EDIP** : injection **périneurale de 0,05mL d'Exparel® 1,3%** avec **0,1mL de SSI** associée à une injection **intrapéritonéale de 0,2mL de dexaméthasone 0,04‰** (soit 8µg ou 0,3mg/kg environ)
- 14 souris dans le groupe **EDPN** : injection **périneurale de 0,05mL d'Exparel® 1,3%** associé à **0,1mL de dexaméthasone 0,04‰** (soit 4µg ou 0.15mg/kg environ).

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 bupivacaïne (Chlorhydrate de bupivacaïne 0,5%, AGUETTANT, 69007 Lyon, FRANCE) disponible dans le commerce a été utilisée. Les doses-poids injectées ont été calculées selon les mêmes méthodologies que celles issues de publications précédentes^{5 21-23}. De la dexaméthasone commerciale (phosphate sodique de

dexaméthasone, 4mg/mL, 2mL, MYLAN SAS, 69800 Saint Priest, FRANCE) a été utilisée. Elle était diluée pour obtenir une solution de 4‰.

Tests comportementaux

Après la phase de réveil, 49 souris (7 souris sélectionnées aléatoirement dans chacun des 7 groupes) ont participé aux tests comportementaux. Les blocs sensitifs et moteurs étaient testés toutes les 30 minutes, jusqu'à la levée complète des blocs, par un opérateur en aveugle de la randomisation et des préparations reçues. Les souris étaient séparées dans une boîte en acrylique contenant 4 chambres (IITC life Sciences Inc.). Les blocs sensitifs ont été évalués par le temps de latence de retrait de la patte (TLRP)^{20 22} après exposition à une source chauffante (Plantar Analgesia, modèle 390, IITC Life Sciences Inc., 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. Le mouvement de retrait, qui s'accompagne fréquemment d'une réaction orientée (animal se léchant la patte, ou analysant la patte) ne doit pas être confondu avec un mouvement volontaire de l'animal. Les tests étaient réalisés avec une source lumineuse de chaleur radiante ciblée sur la surface plantaire de la patte arrière gauche. 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 12 secondes, puis retirée par l'expérimentateur afin de limiter l'apparition de lésions ou d'une hyperalgésie secondaire²⁰. Le temps de retrait décompté à partir de l'exposition au stimulus était le TLRP, mesuré au centième de seconde. Trois mesures successives étaient réalisées sur deux à trois minutes, puis la moyenne des valeurs était calculée afin de définir le TLRP. Une mesure sur la patte controlatérale était également réalisée pour s'assurer du type de réaction de l'animal. Un TLRP supérieur à 7 secondes était défini comme un bloc sensitif persistant^{5 10}. La levée du bloc sensitif était définie au temps de la première mesure de deux successives avec un TLRP inférieur à 7 secondes, à 30 minutes d'intervalles.

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 recroquevillés²³. Une fonction motrice cotée à 2 ou 3 définissait un bloc moteur persistant. La levée du bloc moteur était définie dès la première évaluation retrouvant une force motrice cotée 0 ou 1.

Avant les procédures chirurgicales, la force motrice et le TLRP de chacune des souris étaient

évalués afin de vérifier l'absence de déficit. Pendant les tests comportementaux, les mesures étaient répétées toutes les 30 minutes sur la patte controlatérale, afin de disposer de mesure de référence. L'évaluation comportementale était répétée avant le prélèvement sciatique des 14^{ème} et 28^{ème} jours afin de s'assurer de l'absence de déficit.

Analyse histologique

Quatorze ou 28 jours après la procédure, un fragment de 1 cm de nerf sciatique était prélevé sous anesthésie générale chez toutes les souris, par la voie d'abord chirurgicale initiale, en prenant soin de ne pas léser ou étirer les nerfs. Ces délais ont été choisis car ils pourraient correspondre au temps d'apparition à moyen et long terme des dommages nerveux chez l'homme²³. Les prélèvements étaient ensuite immergés dans du formol à 10% pendant 48 heures puis lavés à l'éthanol avant d'être inclus en paraffine, en coupe longitudinale de 5 µm. Ils étaient ensuite colorés avec de l'hémotoxyline et de l'éosine, afin d'analyser l'étendue de l'inflammation et de la dégénérescence wallérienne.

Un anatomopathologiste a analysé les coupes, en aveugle des procédures expérimentales, en utilisant une échelle pour l'inflammation nerveuse. L'œdème et l'infiltrat lymphocytaire sont caractéristiques de l'inflammation²⁴. L'inflammation a été classée comme suit : aucune inflammation = absence d'inflammation, inflammation modérée = surface < 50% avec œdème/infiltrats lymphocytaires, inflammation sévère = surface > 50% avec œdème/infiltrats lymphocytaires.

La dégénérescence wallérienne, reflet des anomalies de myéline et de la dégénérescence axonale liée à l'agression nerveuse, a été utilisée pour évaluer la neurotoxicité des différentes procédures expérimentales. L'aspect histologique caractéristique de la dégénérescence wallérienne est un aspect de ballonnisation (Annexes 1A et 1B), liée à l'incorporation des fragments myéline-axonaux dans des vacuoles autophagiques des cellules de Schwann, secondairement phagocytées par des macrophages systémiques²⁵. La dégénérescence wallérienne a été classée comme suit : aucune dégénérescence wallérienne = pas de lésions, dégénérescence wallérienne modérée = 0-50% de fibres avec une dégénérescence wallérienne, dégénérescence wallérienne sévère = plus de 50% de fibres avec une dégénérescence wallérienne.

Analyses statistiques

Le manque de données issues de la littérature concernant la toxicité de l'Exparel® associé à la dexaméthasone ne nous a pas permis de calculer une taille d'échantillon a priori. Les valeurs des durées de blocs sensitifs et moteurs étaient exprimées en médiane [extrêmes]. Les durées

de blocs entre les différents groupes étaient comparées en utilisant le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Si le test de Kruskal-Wallis était positif, une analyse post-hoc de sous-groupe par paire, selon Conover (1999), était réalisée. Les scores d'inflammation et de dégénérescence wallérienne aux 14^{ème} et 28^{ème} jours ont été classés comme variables qualitatives (absence d'inflammation, inflammation légère et sévère) et comparés en utilisant le test du χ^2 . Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels Stata 11.1 et MedCalc Statistical Software, version 17.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium ; 2017). Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

RÉSULTATS

Quatre-vingt-dix-huit souris ont été incluses dans ce protocole.

- Les blocs sensitifs et moteurs ont été étudiés toutes les 30 minutes chez 7 souris de chaque groupe (n=49), sélectionnées aléatoirement. Toutes les souris présentaient une évaluation motrice (échelle motrice =0) et sensitive normale (TLRP < 7 secondes) sur chacune des pattes postérieures avant les manipulations chirurgicales. Les souris du groupe Sham n'ont pas présenté de blocs sensitifs ou moteurs. Les résultats ne sont pas mentionnés dans ce travail.
- Toutes les souris (excepté 1 du groupe EDIP, chez laquelle le prélèvement réalisé au 28^{ème} jour était musculaire) ont participé à l'analyse histologique (n=97). Les 98 souris présentaient une fonction sensitive et motrice normale avant les prélèvements histologiques des 14^{ème} et 28^{ème} jours.

Inflammation neurale après anesthésie locorégionale

Au 14^{ème} jour, il a été observé de l'inflammation modérée dans chacun des groupes (Tableau 1A). L'inflammation était plus fréquente dans les souris du groupe B. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives (p=0,04).

Au 28^{ème} jour, on ne retrouvait pas d'inflammation dans les groupes Sham, B, BDIP, EDPN alors que 5 souris du groupe E, 2 du groupe EDIP, et 1 du groupe BDPN présentaient de l'inflammation modérée (Tableau 1B). Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives (p=0,001).

Il n'a pas été observé d'inflammation sévère au 14^{ème} ou 28^{ème} jour.

Tableau 1A. Inflammation neurale histologique au 14^{ème} jour (n=49, 7 souris sélectionnées aléatoirement par groupe : p=0,04).

Groupe	Inflammation neurale 14 ^{ème} jour (p=0,04)		
	Absence	Modérée	Sévère
Sham	5	2	0
B	0	7	0
BDIP	5	2	0
BDPN	6	1	0
E	3	4	0
EDIP	4	3	0
EDPN	4	3	0

Sham : sérum sale physiologique périmébrale
 B : bupivacaïne périmébrale
 BDIP : bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone intrapérimébrale
 BDPN : bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone périmébrale
 E : Exparel® périmébrale
 EDIP : Exparel® périmébrale plus dexaméthasone intrapérimébrale
 EDPN : Exparel® périmébrale plus dexaméthasone périmébrale

Tableau 1B. Inflammation neurale histologique au 28^{ème} jour (n=48, 7 souris pour les groupes Sham, B, BDIP, BDPN, E et EDPN, 6 souris pour le groupe EDIP, sélectionnées aléatoirement : p=0,001).

Groupe	Inflammation neurale 28 ^{ème} jour (p=0,001)		
	Absence	Modérée	Sévère
Sham	7	0	0
B	7	0	0
BDIP	7	0	0
BDPN	6	1	0
E	2	5	0
EDIP	4	2	0
EDPN	7	0	0

Sham : sérum sale physiologique périmébrale
 B : bupivacaïne périmébrale
 BDIP : bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone intrapérimébrale
 BDPN : bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone périmébrale
 E : Exparel® périmébrale
 EDIP : Exparel® périmébrale plus dexaméthasone intrapérimébrale
 EDPN : Exparel® périmébrale plus dexaméthasone périmébrale

Toxicité neurale après anesthésie locorégionale

Au 14^{ème} jour, il a été observé de la dégénérescence wallérienne modérée dans tous les groupes excepté dans le groupe Sham, et de la dégénérescence wallérienne sévère chez une souris de chacun des groupes EDIP et BDIP (Tableau 2A). Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p=0,70$).

Au 28^{ème} jour, la dégénérescence wallérienne était présente dans tous les groupes excepté dans le groupe Sham, et la dégénérescence wallérienne sévère était présente chez une souris du groupe EDIP et une souris du groupe BDIP (Tableau 2B). Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p=0,70$).

Tableau 2A. Dégénérescence wallérienne au 14^{ème} jour ($n=49$, 7 souris aléatoirement sélectionnées par groupe : $p=0,70$)

Groupe	Dégénérescence wallérienne 14 ^{ème} jour ($p=0,70$)		
	Absence	Modérée	Sévère
Sham	7	0	0
B	5	2	0
BDIP	4	2	1
BDPN	6	1	0
E	6	1	0
EDIP	4	2	1
EDPN	6	1	0

Tableau 2B. Dégénérescence wallérienne au 28^{ème} jour ($n=48$, 7 souris pour les groupes Sham, B, BDIP, BDPN, E et EDPN, 6 souris pour le groupe EDIP, sélectionnées aléatoirement : $p=0,70$)

Groupe	Dégénérescence wallérienne 28 ^{ème} jour ($p=0,70$)		
	Absence	Modérée	Sévère
Sham	7	0	0
B	6	1	0
BDIP	5	1	1
BDPN	6	1	0
E	6	1	0
EDIP	3	2	1
EDPN	6	1	0

Sham : sérum sale physiologique péri-neurale
 B : bupivacaïne péri-neurale
 BDIP : bupivacaïne péri-neurale plus dexaméthasone intrapéritonéale
 BDPN : bupivacaïne péri-neurale plus dexaméthasone péri-neurale
 E : Exparel® péri-neural
 EDIP : Exparel® péri-neural plus dexaméthasone intrapéritonéale
 EDPN : Exparel® péri-neural plus dexaméthasone péri-neurale

Durée des blocs moteurs

La durée des blocs moteurs (médianes [extrêmes]) était différente entre les groupes avec 90min [60-120], 120min [90-150], 120min [120-150], 120min [90-150], 180min [150-210] et 180min [150-210] pour les groupes B, BDIP, BDPN, E, EDIP et EDPN respectivement (Figure 1A). Ces différences étaient statistiquement significative ($p=0,000001$).

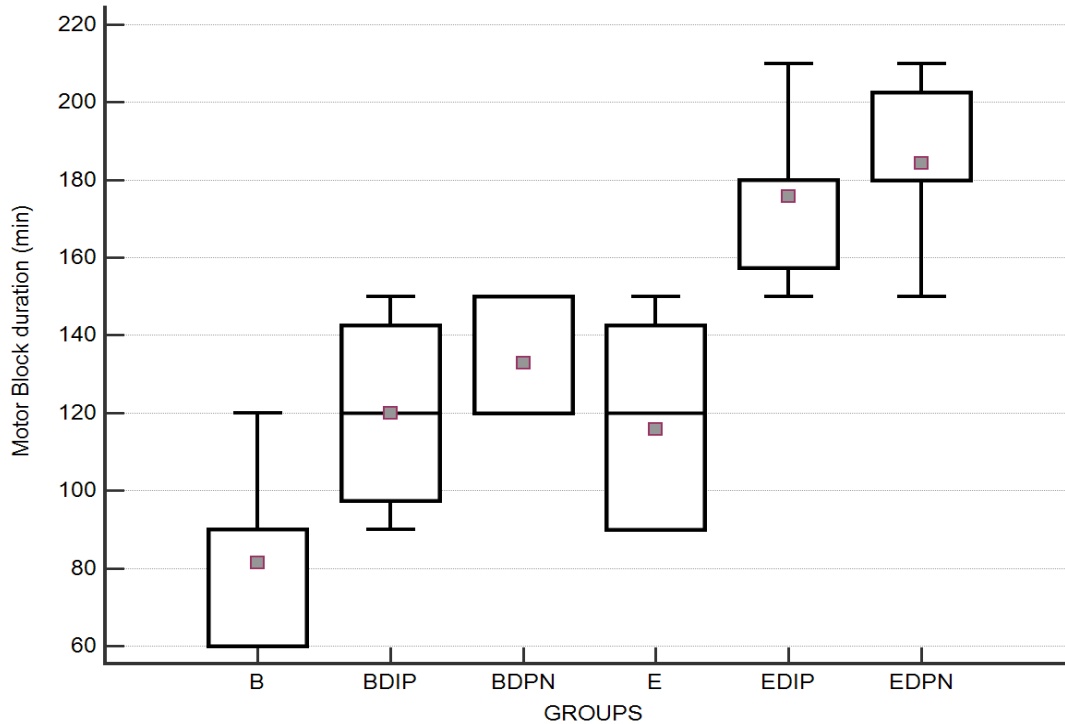
Les souris présentaient une fonction motrice normale après levée des blocs.

Durée des blocs sensitifs

La durée des blocs sensitifs (médianes [extrêmes]) était différente avec 240min [210-270], 300min [240-360], 360min[270-390], 360min [270-390], 360min [270-390] et 420min [390-480] pour les groupes B, BDIP, BDPN, E, EDIP et EDPN respectivement (Figure 1B). Ces différences étaient statistiquement significatives ($p=0,00002$).

Chaque souris présentait un comportement normal à la fin des blocs, et la patte controlatérale ne présentait pas de bloc moteur ou sensitif durant les évaluations.

FIGURE 1A. Durées des blocs moteurs (minutes) pour les différents groupes ($p < 0,0001$).
 Les médianes sont représentées par les barres continues dans les boîtes de 25^e et 75^e percentiles. Les carrés représentent les valeurs moyennes. Les moustaches montrent la répartition des valeurs.

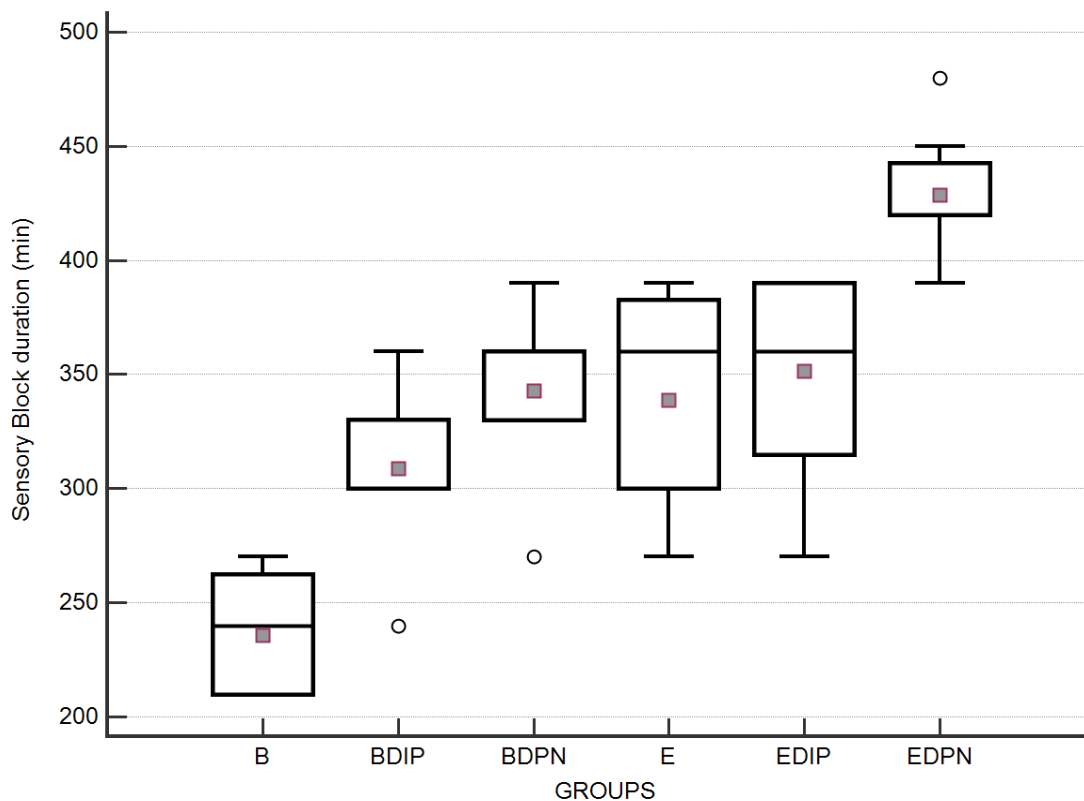


Sham : sérum sale physiologique périmébrale
 B : bupivacaïne périmébrale
 BDIP : bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone intrapérimébrale
 BDPN : bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone périmébrale
 E : Exparel® périmébrale
 EDIP : Exparel® périmébrale plus dexaméthasone intrapérimébrale
 EDPN : Exparel® périmébrale plus dexaméthasone périmébrale

Analyse post-hoc en sous-groupe, selon Conover, pour les blocs moteurs

Facteur	n	Rang moyen	Différence ($p < 0,05$) par rapport au facteur
(1) B	7	6,43	(2)(3)(4)(5)(6)
(2) BDIP	7	16,79	(1)(5)(6)
(3) BDPN	7	20,79	(1)(5)(6)
(4) E	7	15,50	(1)(5)(6)
(5) EDIP	7	33,71	(1)(2)(3)(4)
(6) EDPN	7	35,79	(1)(2)(3)(4)

FIGURE 1B. Durées des blocs sensitifs (minutes) pour les différents groupes ($p < 0,0001$). Les médianes sont représentées par les barres continues dans les boîtes de 25^e et 75^e percentiles. Les carrés représentent les valeurs moyennes. Les moustaches montrent la répartition des valeurs.



Sham : sérum sale physiologique périmébrale
 B : bupivacaïne périmébrale
 BDIP : bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone intrapérimébrale
 BDPN : bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone périmébrale
 E : Exparel® périmébrale
 EDIP : Exparel® périmébrale plus dexaméthasone intrapérimébrale
 EDPN : Exparel® périmébrale plus dexaméthasone périmébrale

Analyse post-hoc en sous-groupe, selon Conover, pour les blocs sensitifs

Facteur	n	Rang moyen	Différence ($p < 0,05$) par rapport au facteur
(1) B	7	4,86	(2)(3)(4)(5)(6)
(2) BDIP	7	16,14	(1)(5)(6)
(3) BDPN	7	22,50	(1)(6)
(4) E	7	22,14	(1)(6)
(5) EDIP	7	24,79	(1)(2)(6)
(6) EDPN	7	38,57	(1)(2)(3)(4)(5)

DISCUSSION

Nous avons pu évaluer in-vivo, sur modèle animal, la toxicité et l'efficacité de l'injection périmébrale d'Exparel®, seule ou en association à la dexaméthasone systémique ou périmébrale.

L'analyse histologique au 14^{ème} jour a montré que l'injection de bupivacaïne conduisait à une réaction inflammatoire neurale modérée. L'adjonction de dexaméthasone, périmébrale ou systémique, à la bupivacaïne diminuait cette inflammation. Au 28^{ème} jour, l'inflammation neurale observée après administration de bupivacaïne régressait. L'injection d'Exparel® a conduit à une inflammation neurale au 14^{ème} jour, qui persistait à plus long terme (28^{ème} jour). Seule l'adjonction de dexaméthasone périmébrale exerçait un effet protecteur sur ces altérations neuro-pathologiques tardives.

La durée des blocs moteurs était significativement plus longue dans le groupe Exparel® que dans le groupe bupivacaïne. L'adjonction de dexaméthasone, quel que soit son mode d'administration, à la bupivacaïne prolongeait la durée des blocs moteur et sensitif, avec une durée superposable à celle obtenue avec l'Exparel®. De plus, l'association de dexaméthasone systémique ou périmébrale à l'Exparel® allongeait la durée du bloc moteur alors que seule la dexaméthasone périmébrale augmentait la durée du bloc sensitif.

L'utilisation d'anesthésiques locaux conduit à des blocs sensitifs d'environ 12 à 24 heures. Cette durée d'antalgésie est souvent insuffisante pour couvrir les douleurs post-opératoires tardives, et conduit à une consommation d'opiacés. L'administration d'une nouvelle formulation d'anesthésique local, permettant un relargage progressif du substrat, semble particulièrement adaptée en chirurgie ambulatoire. La fabrication de l'Exparel® passe par un processus de double émulsification, auquel est ajoutée la bupivacaïne (Annexes 2 et 3). Les microsphères liposomales permettent une libération lente de bupivacaïne au niveau du site d'injection, sans augmenter le risque de toxicité systémique²⁶. Après administration locale, on observe un premier pic de concentration dans la première heure et un deuxième entre 12 et 36 heures²⁶ puis une décroissance progressive jusqu'à une durée maximale de 96 heures. L'efficacité de l'Exparel® en infiltration du site chirurgical comparé au placebo a été démontrée^{15 16}, et, en 2011, la FDA approuvait son utilisation pour l'analgésie post-opératoire. Cependant, les données issues des études évaluant sa supériorité comparée à la bupivacaïne sont discordantes. Certains auteurs montraient une diminution des scores douloureux^{14 27} alors que d'autres concluaient à une absence de différence².

Dans la perspective d'améliorer la réhabilitation post-opératoire, des auteurs ont proposé l'utilisation périmébrale d'Exparel® afin de prolonger la durée du bloc sensitif¹⁷. Les données,

issues de six études contrôlées randomisées, analysées par Ilfeld et al. démontraient un profil de sécurité identique de l'administration périnerveuse d'Exparel® comparée au placebo ou à la bupivacaïne. En 2018, Pichler et al. ont analysé plus de 88 000 prothèses totales de genou réalisées avec un bloc nerveux périphérique. L'utilisation périnerveuse de bupivacaïne liposomale, retrouvée dans 21.2 % des cas, n'était pas associée à une diminution de la consommation d'opioïde, de la durée et du coût du séjour hospitalier²⁸. Après un essai clinique de phase 3 montrant une diminution de la douleur post-opératoire et une augmentation de la satisfaction des patients, le groupe Pacira a proposé l'utilisation d'Exparel® dans le bloc de plexus brachial²⁹. Ainsi, en février 2018, la FDA a finalement statué en élargissant son indication pour l'analgésie locorégionale post opératoire de la chirurgie de l'épaule sur la base d'un essai clinique¹⁸.

Dans notre étude, l'Exparel® a permis d'obtenir des durées de blocs supérieures à la bupivacaïne standard. Précédemment Mc Alvin et al., dans un modèle murin, ont montré des durées de blocs sensitifs prolongées avec la bupivacaïne liposomale (médiane 240 minutes, intervalle interquartile [240-240]) versus bupivacaïne 0,5% (120 minutes [120-165]), $p=0,001$) et bupivacaïne 1,3% (210 minutes [180-240] $p=0,013$)⁵. Grant et al. corroboraient cet effet chez les souris avec des blocs sensitifs périnerveux prolongés (130 +/- 38 minutes) versus bupivacaïne standard (46 +/- 11 minutes, $p<0,01$) ou bupivacaïne adrénalinée (81 +/- 28 minutes, $p<0,05$)³⁰.

Nous avons trouvé que l'administration de dexaméthasone associée à l'Exparel® conduisait à une augmentation des durées de blocs sensitifs et moteurs. En pratique, la dexaméthasone est administrée en adjuvant afin de prolonger les blocs. Cependant, les études concernant les voies d'administration périnerveuse ou systémique ont montré des résultats discordants. Plusieurs de celles-ci émettent l'hypothèse d'une efficacité supérieure lors de l'injection locale^{31 32} quand d'autres montrent une efficacité similaire entre les deux voies d'administration³³. Ces divergences pourraient en réalité être corrélées aux différentes doses utilisées, avec une dose optimale qui reste encore à établir. La littérature récente rapporte que de faibles doses péri-neurales (1 à 2mg) seraient suffisantes pour augmenter la durée des blocs sensitifs ou moteurs³⁴. L'origine de cette prolongation par la dexaméthasone n'est pas encore élucidée^{35 36} et il est possible que de fortes doses de dexaméthasone systémique puissent masquer son véritable site d'action et ainsi montrer une efficacité similaire³⁷.

D'un point de vue histopathologique, notre étude soulignait la présence d'une toxicité périnerveuse liée à l'injection de bupivacaïne. Nous avons rapporté la présence d'une réaction inflammatoire à moyen terme après administration périnerveuse de bupivacaïne. De plus, l'analyse histologique indiquait la présence de dégénérescence wallérienne, dans tous les

groupes, à moyen mais également à long terme, sans différence significative. La neurotoxicité liée aux anesthésiques locaux est bien décrite³⁸. Ils sont responsables de réponses inflammatoires, d'altérations structurelles, de perméabilité nerveuse et endoneurale, de dégénérescence axonale, d'altération du métabolisme énergétique cellulaire (dysrégulation calcique, cytopathie mitochondriale avec altération de la phosphorylation oxydative et la production de radicaux libres), et également de myotoxicité³⁹. La toxicité neurale semble être liée à la durée d'exposition aux anesthésiques locaux et à leur concentration³⁸. Dans cette approche, l'inflammation neurale corrélée à la bupivacaïne liposomale pourrait être liée au contact des structures avec l'anesthésique local et non avec les particules de relargage. Padera et al., en comparant de la bupivacaïne, de la bupivacaïne à libération prolongée, et des particules de relargages isolées ont trouvé que la myotoxicité était associée aux microparticules chargées de bupivacaïne, et non aux particules isolées⁴⁰. Les auteurs ont également démontré que de très faibles concentrations de bupivacaïne, non toxiques sur des expositions brèves, devenaient toxiques après une exposition prolongée.

L'un de nos principaux résultats était que l'inflammation induite par la bupivacaïne a été diminuée par l'adjonction de dexaméthasone, qu'elle soit périnerveuse ou systémique, et que seule la dexaméthasone périnerveuse permettait de diminuer l'inflammation tardive induite par l'Exparel®.

La toxicité histopathologique de l'Exparel® a déjà été étudiée précédemment. Dans un modèle animal, son infiltration périnerveuse au plexus brachial à dose croissante (jusqu'à 30mg/kg) conduisait à une inflammation granulomateuse tardive (15^{ème} jour) des tissus adipeux adjacents aux nerfs, sans autre atteinte nerveuse⁴¹. En 2015, Damjanovska et al. ne montraient pas de modifications histopathologiques induites par l'Exparel® lors de son injection intraneurale extrafasciculaire ou extraneurale par rapport au sérum physiologique⁴². Plus récemment, Mc Alvin et al., après injection périneurale sciatique d'Exparel® chez le rat, n'ont pas retrouvé d'anomalie neurologique : la densité axonale et la structure de myéline paraissaient normales aux 4^{ème} et 14^{ème} jours. Cependant, l'inflammation neurale observée était plus importante chez les rats du groupe Exparel® versus bupivacaïne⁵. La littérature rapporte donc une inflammation périneurale tardive associée à l'utilisation d'Exparel®, également présente dans notre étude. La toxicité neurologique était en revanche superposable aux autres anesthésiques locaux, observée dans l'ensemble des groupes.

Bien que la signification clinique de l'inflammation nerveuse n'ait pas été clairement définie, sa diminution par la dexaméthasone périneurale pourrait être un argument supplémentaire pour son utilisation périnerveuse. L'effet protecteur de la dexaméthasone avait déjà été décrit par Ma et al. sur un modèle cellulaire animal in-vitro. Les lésions induites par la bupivacaïne

sur les cellules de neuroblastome étaient atténuées par l'adjonction de dexaméthasone. Les mécanismes évoqués étaient la limitation de l'altération du potentiel mitochondrial et l'augmentation des taux de thréonine-serine protéine kinase B intracellulaire⁴³. Dans un modèle murin, An et al., après études histologiques, suggéraient un effet uniquement périneural de la dexaméthasone avec une diminution de la neurotoxicité précoce induite par la bupivacaïne²². De plus, Marty et al. ont précédemment montré que l'administration périneurale de dexaméthasone associée à la ropivacaïne n'augmentait pas la toxicité nerveuse in-vivo. Enfin, une large revue de la littérature n'a permis de retrouver aucun cas d'effet indésirable notable rapporté après injection périnerveuse de dexaméthasone⁴⁴. L'effet potentiellement protecteur, dont le mécanisme physiopathologique reste à éclaircir, pourrait être supérieur en administration périneurale par une action locale. Ces résultats nécessitent d'être confirmés.

Malgré des propriétés pharmacocinétiques séduisantes, la place et l'intérêt clinique de l'Exparel® restent à démontrer. L'augmentation des durées de blocs moteurs et sensitifs induite montre des résultats contradictoires en termes d'analgésie et d'épargne morphinique. De plus, à ce jour, l'administration de dexaméthasone est largement pratiquée et tend à supplanter les cathéters et il paraît nécessaire de comparer l'Exparel® à la bupivacaïne associée à la dexaméthasone.

Plusieurs limites peuvent être évoquées dans notre étude. Tout d'abord, il est important de considérer que la pharmacocinétique de la voie intrapéritonéale, assimilée à la voie systémique, est affectée par le passage hépatique lors de l'absorption médicamenteuse par les vaisseaux mésentériques⁵⁰. Bien que régulièrement utilisée chez les souris, cette voie d'administration n'est donc pas strictement superposable à une injection intraveineuse. Deuxièmement, le manque de données issues de la littérature concernant la toxicité in-vivo d'Exparel® ne nous a pas permis de définir la taille de population a priori. Troisièmement, malgré une approche chirurgicale fine, il est possible que les lésions observées soient liées aux traumatismes chirurgicaux directs et non aux agents anesthésiques ou adjuvants. Quatrièmement, les posologies des anesthésiques locaux ont été calculées sur la base de la littérature²², de nos précédents travaux²¹, et des doses administrées chez l'homme. Cependant, leur métabolisme chez la souris est peu connu. Les délais des 14^{ème} et 28^{ème} jours ont été choisis car ils correspondent habituellement aux délais à moyen et long termes dans les modèles murins. Étant donné la pharmacocinétique de l'Exparel®, il n'est pas exclu que les lésions inflammatoires induites puissent régresser spontanément dans un délai supérieur (au-delà de 28 jours). Enfin, l'inflammation neurale induite par l'injection d'anesthésique local n'a pas de corrélation clinique et son impact nécessite d'être défini.

CONCLUSION

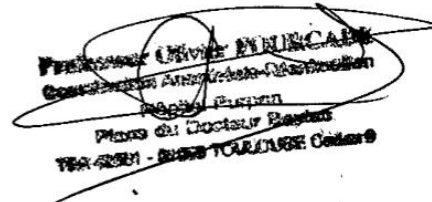
Nous avons montré que l'administration périmébrale d'Exparel® augmente la durée des blocs moteurs et sensitifs obtenus avec la bupivacaïne. L'adjonction périmébrale de dexaméthasone prolonge la durée du bloc sensitivomoteur induit par l'Exparel® et diminue l'inflammation neurale tardive induite par l'Exparel®.

Vu permis à l'usage
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

Bon jour impresse
le 16/08/19
G. FOURCANN.



Professeur Olivier PIERRE-CARRIÉ
Chirurgien Anesthésiste-Réanimateur
Hospices Civils de la Ville de Toulouse
Monsieur le Docteur Olivier PIERRE-CARRIÉ
Toulouse - 31053 TOULOUSE Cedex 9

RÉFÉRENCES

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012; **116**: 248–73
2. Hamilton TW, Athanassoglou V, Mellon S, et al. Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD011419
3. Ilfeld BM, Le LT, Meyer RS, 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* 2008; **108**: 703–13
4. Ilfeld BM, Enneking FK. Continuous peripheral nerve blocks at home: a review. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1822–33
5. McAlvin JB, Padera RF, Shankarappa SA, et al. Multivesicular liposomal bupivacaine at the sciatic nerve. *Biomaterials* 2014; **35**: 4557–64
6. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLoS One* 2015; **10**: e0137312
7. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009; **111**: 406–15
8. Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, Welch KB, 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* 2009; **111**: 1111–9
9. Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **11**: CD011770
10. Curley J, Castillo J, Hotz J, et al. Prolonged regional nerve blockade. Injectable biodegradable bupivacaine/polyester microspheres. *Anesthesiology* 1996; **84**: 1401–10
11. Mowat JJ, Mok MJ, MacLeod BA, Madden TD. Liposomal bupivacaine. Extended duration nerve blockade using large unilamellar vesicles that exhibit a proton gradient. *Anesthesiology* 1996; **85**: 635–43
12. Richard BM, Rickert DE, Newton PE, et al. Safety Evaluation of EXPAREL (DepoFoam Bupivacaine) Administered by Repeated Subcutaneous Injection in Rabbits and Dogs: Species Comparison. *J Drug Deliv* 2011; **2011**: 467429
13. Masters DB, Domb AJ. Liposphere local anesthetic timed-release for perineural site application. *Pharm Res* 1998; **15**: 1038–45
14. Haas E, Onel E, Miller H, Ragupathi M, White PF. A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study for Post-Hemorrhoidectomy Pain Management with Liposome Bupivacaine, a Novel Local Analgesic Formulation. *Am Surg* 2012; **78**: 574–81
15. Cohen SM. Extended pain relief trial utilizing infiltration of Exparel®, a long-acting

multivesicular liposome formulation of bupivacaine: a Phase IV health economic trial in adult patients undergoing open colectomy. *J Pain Res* 2012; **5**: 567–72

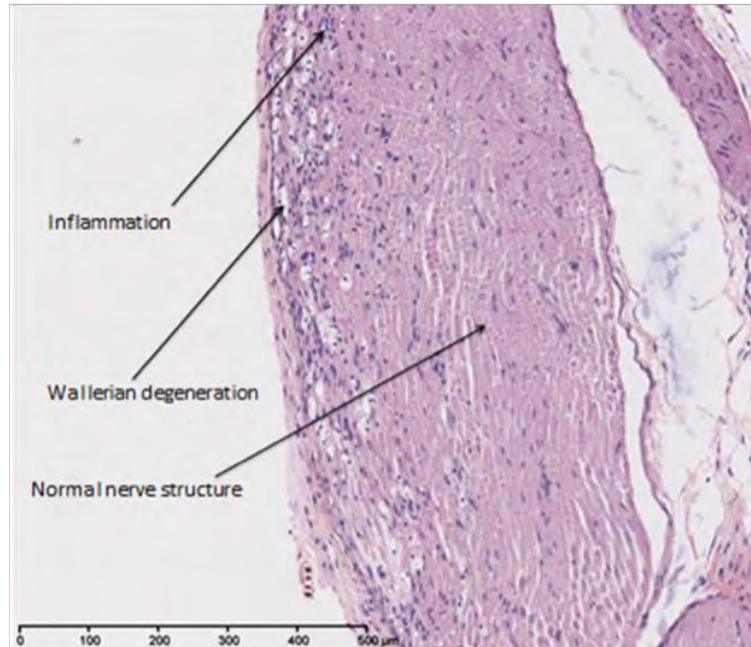
16. Golf M, Daniels SE, Onel E. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial of DepoFoam® bupivacaine (extended-release bupivacaine local analgesic) in bunionectomy. *Adv Ther* 2011; **28**: 776–88
17. Ilfeld BM, Malhotra N, Furnish TJ, Donohue MC, Madison SJ. Liposomal bupivacaine as a single-injection peripheral nerve block: a dose-response study. *Anesth Analg* 2013; **117**: 1248–56
18. James B Jones. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Brachial Plexus Block With EXPAREL in Shoulder Surgery - NCT02713230.
19. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life Studies. Guide for the care and use of laboratory animals. Eighth Edition. Washington, DC: THE NATIONAL ACADEMIES PRESS; 2011.
20. Cheah M, Fawcett JW, Andrews MR. Assessment of Thermal Pain Sensation in Rats and Mice Using the Hargreaves Test. *Bio-Protoc* 2017; **7**
21. Sanchez M. Efficacité et neurotoxicité de l'injection périmébrale de bupivacaine liposomale. [Médecine]. [Toulouse]: Toulouse III - UPS; 2016.
22. An K, Elkassabany NM, 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* 2015; **10**: e0123459
23. Marty P, Bennis M, Legallard B, et al. A New Step Toward Evidence of In Vivo Perineural Dexamethasone Safety: An Animal Study. *Reg Anesth Pain Med* 2018; **43**: 180–5
24. Malinovsky J-M, Charles F, Baudrimont M, et al. Intrathecal ropivacaine in rabbits: pharmacodynamic and neurotoxicologic study. *Anesthesiology* 2002; **97**: 429–35
25. Coujard R, Poirier J, Racadot J. Précis d'histologie Humaine. Masson; 1980.
26. Hu D, Onel E, Singla N, Kramer WG, Hadzic A. Pharmacokinetic profile of liposome bupivacaine injection following a single administration at the surgical site. *Clin Drug Investig* 2013; **33**: 109–15
27. Ma T-T, Wang Y-H, Jiang Y-F, et al. Liposomal bupivacaine versus traditional bupivacaine for pain control after total hip arthroplasty. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**
28. Pichler L, Poeran J, Zubizarreta N, et al. Liposomal Bupivacaine Does Not Reduce Inpatient Opioid Prescription or Related Complications after Knee Arthroplasty: A Database Analysis. *Anesthesiology* 2018; **129**: 689–99
29. Vandepitte C, Kuroda M, Witvrouw R, et al. Addition of Liposome Bupivacaine to Bupivacaine HCl Versus Bupivacaine HCl Alone for Interscalene Brachial Plexus Block in Patients Having Major Shoulder Surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2017; **42**: 334–41
30. Grant GJ, Vermeulen K, Langerman L, Zakowski M, Turndorf H. Prolonged analgesia with liposomal bupivacaine in a mouse model. *Reg Anesth* 1994; **19**: 264–9

31. Leurcharusmee P, Aliste J, Van Zundert TCRV, et al. A Multicenter Randomized Comparison Between Intravenous and Perineural Dexamethasone for Ultrasound-Guided Infraclavicular Block. *Reg Anesth Pain Med* 2016; **41**: 328–33
32. Chong MA, Berbenetz NM, Lin C, Singh S. Perineural Versus Intravenous Dexamethasone as an Adjuvant for Peripheral Nerve Blocks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2017; **42**: 319–26
33. Abdallah FW, Johnson J, Chan V, 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* 2015; **40**: 125–32
34. Kahn RL, Cheng J, Gadulov Y, Fields KG, YaDeau JT, Gulotta LV. Perineural Low-Dose Dexamethasone Prolongs Interscalene Block Analgesia With Bupivacaine Compared With Systemic Dexamethasone: A Randomized Trial. *Reg Anesth Pain Med* 2018; **43**: 572–9
35. Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, Myers RR. Dexamethasone decreases blood flow in normal nerves and dorsal root ganglia. *Spine* 2002; **27**: 581–6
36. Desmet M, Braems H, Reynvoet 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* 2013; **111**: 445–52
37. Bolin ED, Wilson S. Perineural Versus Systemic Dexamethasone: Questions Remain Unanswered. *Reg Anesth Pain Med* 2015; **40**: 393–4
38. Nouette-Gaulain K, Capdevila X, Rossignol R. Local anesthetic 'in-situ' toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; **25**: 589–95
39. Perez-Castro R, Patel S, Garavito-Aguilar ZV, et al. Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesth Analg* 2009; **108**: 997–1007
40. Padera R, Bellas E, Tse JY, Hao D, Kohane DS. Local myotoxicity from sustained release of bupivacaine from microparticles. *Anesthesiology* 2008; **108**: 921–8
41. Richard BM, Ott LR, Haan D, et al. The safety and tolerability evaluation of DepoFoam bupivacaine (bupivacaine extended-release liposome injection) administered by incision wound infiltration in rabbits and dogs. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; **20**: 1327–41
42. Damjanovska M, Cvetko E, Hadzic A, et al. Neurotoxicity of perineural vs intraneural–extrafascicular injection of liposomal bupivacaine in the porcine model of sciatic nerve block. *Anaesthesia* 2015; **70**: 1418–26
43. Ma R, Wang X, Lu C, et al. Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonine-serine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience* 2010; **167**: 329–42
44. Albrecht E, Kern C, Kirkham KR. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anaesthesia* 2015; **70**: 71–83
45. Lukas G, Brindle SD, Greengard P. The route of absorption of intraperitoneally administered compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; **178**: 562–4

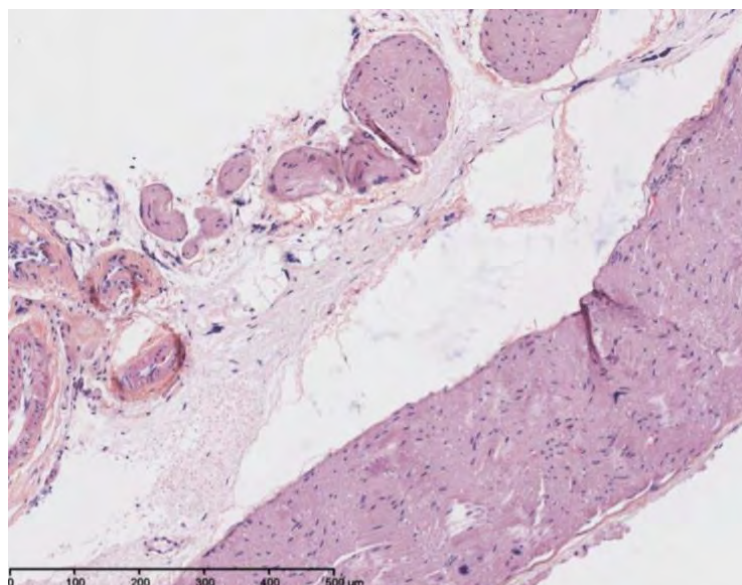
46. Chahar P, Cummings KC. Liposomal bupivacaine: a review of a new bupivacaine formulation. *J Pain Res* 2012; **5**: 257–64

ANNEXES

ANNEXE 1A. Analyse histologique neurale caractéristique d'une dégénérescence wallérienne modérée associée à une inflammation neurale modérée



ANNEXE 1B. Analyse histologique neurale à J28 révélant l'absence de dégénérescence wallérienne et d'inflammation neurale



ANNEXE 2. Exparel® en coupe transversale, d'après ⁴⁶. Chaque sphère liposomale est composée d'une structure en nid d'abeille avec de nombreuses chambres internes contenant de la bupivacaïne.



ANNEXE 3. Exparel en microscopie électronique, d'après ⁴⁶.



EFFETS DE LA DEXAMÉTHASONE SUR L'INFLAMMATION NEURALE INDUITE PAR LA BUPIVACAÏNE LIPOSOMALE

Une étude in-vivo sur modèle animal

RÉSUMÉ :

Introduction : La bupivacaïne liposomale (Exparel®) est un anesthésique local à libération prolongée utilisé en infiltration locale du site opératoire. L'objectif de cette étude animale était d'analyser la toxicité nerveuse et l'efficacité clinique de l'injection périmébrale d'Exparel® seule ou associée à de la dexaméthasone in-vivo.

Matériels et méthodes : 98 souris ont été incluses dans 7 groupes : Sham (n=14, sérum physiologique périmébral), B (n=14, bupivacaïne périmébrale), BDIP (n=14, bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone intrapéritonéale), BDPN (n=14, bupivacaïne périmébrale plus dexaméthasone périmébrale), E (n=14, Exparel® périmébral), EDIP (n=14 Exparel® périmébral plus dexaméthasone intrapéritonéale), EDPN (n=14 Exparel® périmébral plus dexaméthasone périmébrale). La durée des blocs sensitifs et moteurs était évaluée toutes les 30 minutes chez 49 souris (7 souris aléatoirement sélectionnées dans chaque groupe). À 14 ou 28 jours, toutes les souris étaient sacrifiées et un prélèvement de nerf sciatique était réalisé pour analyse histologique.

Résultats : La durée des blocs moteurs était significativement différente entre les groupes : 90 min [60-120], 120 min [90-150], 120 min [120-150], 120 min [90-150], 180 min [150-210] et 180 min [150-210] pour les groupes B, BDIP, BDPN, E, EDIP, et EDPN respectivement ($p < 0.05$). La durée des blocs sensitifs était significativement différente avec 240 min [210-270], 300 min [240-360], 360 min [270-390], 360 min [270-390], 360 min [270-390], et 420 min [390-480] pour les groupes B, BDIP, BDPN, E, EDIP et EDPN respectivement ($p < 0.05$). Une inflammation neurale a été observée plus fréquemment chez les souris du groupe B au 14^{ème} jour ($p = 0.04$), et les souris du groupe E au 28^{ème} jour ($p = 0.001$). L'administration de dexaméthasone (périnerveuse ou systémique) diminue l'inflammation liée à la bupivacaïne, alors que seule la dexaméthasone périmébrale limite l'inflammation due à l'Exparel® au 28^{ème} jour ($p < 0.05$). La dégénérescence wallérienne n'était pas différente entre les groupes ($p = NS$).

Conclusion : L'adjonction systémique ou périmébrale de dexaméthasone prolonge la durée du bloc et semble avoir un effet protecteur sur l'inflammation neurale induite par la bupivacaïne à moyen terme. L'administration périmébrale de dexaméthasone prolonge la durée du bloc et prévient l'inflammation neurale tardive induite par l'Exparel®.

TITRE EN ANGLAIS: Perineural dexamethasone attenuates liposomal bupivacaine-induced neural inflammation in-vivo.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : anesthésie locorégionale, bupivacaïne liposomale, dexaméthasone, in-vivo, neurotoxicité

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 : Docteur Fabrice FERRÉ