



HAL
open science

Etude préliminaire évaluant l'impact d'une stratégie anesthésique sans morphinique, sur la reprise du transit, en chirurgie colorectale réglée carcinologique, par voie laparoscopique

Sylvain Roche

► **To cite this version:**

Sylvain Roche. Etude préliminaire évaluant l'impact d'une stratégie anesthésique sans morphinique, sur la reprise du transit, en chirurgie colorectale réglée carcinologique, par voie laparoscopique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932225

HAL Id: hal-01932225

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932225>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2017

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine
Spécialisée

par

Sylvain ROCHE

le 05 octobre 2017

**Etude préliminaire évaluant l'impact d'une stratégie anesthésique sans
morphinique, sur la reprise du transit, en chirurgie colorectale réglée
carcinologique, par voie laparoscopique.**

Membres du jury :

Présidente :

Mme Professeur Marie-Reine LOSSER

Juges :

M. Professeur Claude MEISTELMAN

M. Professeur Gérard AUDIBERT

M. Docteur Julien NADAUD



Président de l' Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL *Plan*

Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
 Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
 Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD
 Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
 Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER
 Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU
 Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL
 – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
 Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
 Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD
 Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON
 Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
 Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD -
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER 2^{ème}

sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER 3^{ème}

sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (*Réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY 3^{ème}

sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*) Professeur

Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; addictologie*)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN 4^{ème}

sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*) Professeur

Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*) Professeur

Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA 4^{ème} **sous-section :**

(*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*) Professeur

Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET 3^{ème} **sous-**

section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*) Professeur

Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY Professeure

Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY 2^{ème} **sous-section :**

(*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ;

transfusion) Docteure Aurore PERROT –

Docteur Julien BROSEUS **2^{ème} sous-section :**

(Cancérologie ; radiothérapie) Docteure

Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;

addictologie) Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur

Julien SCALA-BERTOLA **4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ;**

addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRÉNOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) *Brown University, Providence (U.S.A)* Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) *Vanderbilt*

University, Nashville (U.S.A) Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) *Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A) Université de*

Pennsylvanie (U.S.A) Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) *Université d'Helsinki (FINLANDE)* Professeur Duong Quang TRUNG (1997) *Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)* Professeur Daniel G. BICHET (2001) *Université de Montréal (Canada)* Professeur Marc LEVENSTON (2005) *Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007) *Université de Dundee (Royaume-Uni)* Professeur Yunfeng ZHOU (2009) *Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011) *Université de Washington (U.S.A)* Professeur Martin EXNER (2012) *Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

Remerciements

A Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER,

Vous, qui m'avez fait l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, et de votre soutien tout au long de cette expérience, et de mon internat.

A Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN,

Je vous remercie d'avoir accepté de me faire l'honneur de juger mon travail, et de votre implication tout au long de notre formation. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT,

Je vous remercie d'avoir accepté de me faire l'honneur de juger mon travail et de votre accompagnement tout au long de mon parcours. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Julien NADAUD,

Je te remercie d'avoir fait découvrir l'anesthésie sans morphique, de m'avoir formé, et dirigé tout au long de ce travail. Tu as été un directeur de thèse formidable.

A Monsieur le Docteur Christophe GOETZ,

Je vous remercie pour m'avoir accompagné et conseillé pour l'ensemble de ma partie méthodologique et statistique de ma thèse.

A ma femme Lianne FOX,

Sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Merci pour ton soutien indéfectible au quotidien.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIVOC : anesthésie intraveineuse avec objectif de concentration

ALR : Anesthésie loco régionale

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPA : acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

AMPc : adénosine mono phosphate cyclique

ASA : American Society of Anesthesiologists

ATP : adénosine tri phosphate

CCAM : classification commune des actes médicaux

EVA : échelle visuelle analogique

GX : glycine-xylidine

IASP : International Association for the Study of Pain

IL : Interleukine

IM : intramusculaire

IV : intraveineux

MAC : minimum alveolar concentration

MEGX : mono-éthyl-glycine-xylidine

NMDA : N-Methyl-D Aspartate

OFA : Opioid free anesthesia

PCA : patient controlled analgesia

PIT : poids idéal théorique

RFE : recommandations formalisées d'experts

SSPI : salle de surveillance post interventionnelle

TAP bloc : transvers abdominal plain bloc

SOMMAIRE

I. Introduction	17
1. Justification de l'étude	17
2. Utilisation historique des opioïdes en anesthésie	17
3. Nociception	19
a. Définition	19
b. Les voies de la nociception	19
4. L'enjeu du contrôle sympathique per opératoire.....	24
5. Pharmacologie et pharmacodynamie des principaux produits utilisés	28
6. Résumé des articles principaux.....	33
II. Article	36
III. Discussion	51
1. L'utilisation d'une stratégie anesthésique sans morphinique favorise un retour de transit précoce	51
2. L'utilisation d'une stratégie anesthésique sans morphinique est sécuritaire et qualitative	52
3. Limites de l'étude.....	55
4. Pratiques de l'OFA à l'étranger et en France	56
V. Conclusion	56
Bibliographie	
Annexes	
Annexe 1 : Données statistiques	61
Annexe 2 : Déroulement pratique d'une anesthésie en OFA	67

I. Introduction

1. Justification de l'étude

Actuellement, l'évolution de la prise en charge des patients chirurgicaux tend vers l'instauration de parcours de soins organisés et individualisés. Ces programmes de réhabilitation précoce, centrés autour du patient, visent à optimiser la prise en charge péri-opératoire.

Le temps d'hospitalisation est ainsi consacré à la chirurgie. Cette méthode est rendue possible par l'amélioration des techniques anesthésiques et chirurgicales.

Ces programmes de réhabilitation précoce ont été développés en particulier en chirurgie colorectale, par voie laparoscopique [1].

Leur objectif est de réduire les risques liés à l'hospitalisation, tels que le risque d'infections nosocomiales, les complications de décubitus et la dénutrition.

Sur le plan anesthésique, l'accent est essentiellement mis sur le rétablissement rapide d'un état vigile et sur le contrôle de la douleur au court et moyen terme, tout en prévenant l'apparition de douleurs chroniques. Or, l'utilisation des dérivés du fentanyl favorise la survenue d'effets secondaires peu compatibles avec une réhabilitation précoce. Les stratégies anesthésiques actuelles s'efforcent donc logiquement de réduire les doses de morphiniques [1].

Certaines équipes ont développé une approche anesthésique excluant l'utilisation d'opioïdes: l'opioïd free anesthesia (OFA). Toutefois, ces pratiques sont soutenues par peu de publications.

L'objectif de notre étude préliminaire est d'évaluer la faisabilité, la qualité et la sécurité de cette technique, ainsi que d'en cerner les limites, dans le cadre d'une chirurgie colorectale programmée carcinologique.

2. Utilisation historique des opioïdes en anesthésie

Historiquement, les premières anesthésies ne comportaient pas de morphinique :

En 1844, le Dr Horace Wells, chirurgien dentiste, conduit la première anesthésie générale en utilisant un agent hypnotique volatil seul: le protoxyde d'azote. L'engouement pour cette technique a permis l'essor de nouveaux types de chirurgies jusqu'ici impossibles. Rapidement de nouveaux hypnotiques dérivés de l'éther sont apparus. Toutefois, pour mener à bien ces anesthésies, de hautes doses d'hypnotiques fortement cardio dépresseur, devaient être administrées, au détriment de la stabilité hémodynamique générant une forte morbidité péri opératoire.

Il faudra attendre les années 1970, avec l'apparition du fentanyl, puis de ses dérivés pour développer une nouvelle stratégie anesthésique : l'anesthésie balancée. D'un point de vue pharmacologique, les opioïdes se fixent sur les récepteurs aux endorphines μ , κ , et δ . Ces récepteurs étant ubiquitaires au niveau du système nerveux central, l'éventail de leurs propriétés est très large : analgésie, sympatholyse, hypoventilation, relaxation musculaire, myosis. Leur utilisation a permis de réduire considérablement les doses d'hypnotiques, au détriment d'effets secondaires propres: diminution du débit cardiaque, retard de réveil, somnolence, dépression respiratoire, relaxation musculaire, rétention aigue d'urine, ralentissement du transit, constipation, nausées, vomissements, prurit, immunodépression, tachyphylaxie, douleurs chroniques. En cas de surdosage, les opioïdes entraînent un coma et un arrêt respiratoire.

L'utilisation des opioïdes [2] chez l'adulte et chez l'enfant [3] a permis un essor considérable de la chirurgie, en association avec un hypnotique, ils procurent une grande stabilité hémodynamique per opératoire, notamment via la réduction des doses d'hypnotiques et le contrôle du système nerveux sympathique. Cependant, ils peuvent être responsables

d'allongement de la durée d'hospitalisation, de ré-hospitalisation(s), ou de complications plus tardives, telles que les douleurs chroniques. [4]

Un questionnement sur l'utilisation des opioïdes en anesthésie nécessite intrinsèquement de faire une mise au point sur la douleur.

3. Nociception

a. Définition

L'une des définitions les plus citées de la douleur est celle de l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) [5]: « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ».

Cette définition implique donc un état de conscience suffisant pour traiter les stimuli nociceptifs. Dans le cadre d'une anesthésie, l'objectif est de maintenir un équilibre entre la nociception, provoqué par l'acte chirurgical et l'anti-nociception contrôlée par les opioïdes. Une expérience douloureuse, donc consciente, s'accompagne d'une réaction sympathique (tachycardie, hypertension, mydriase). De même, au cours d'une chirurgie, l'agression tissulaire est responsable des mêmes réactions sympathiques, source d'instabilité hémodynamique, dû à la persistance des stimuli nociceptifs. La conséquence thérapeutique est l'administration d'un sympatholytique, morphinique ou $\alpha 2$ agoniste selon le type d'anesthésie en cours.

b. Les voies de la nociception [6]

En périphérie, les stimuli nociceptifs activent les terminaisons libres des fibres amyéliniques C ou myélinisées A δ . Directement via des mécano et thermo récepteurs sur les fibres A δ ou indirectement sur les fibres C, via la réaction inflammatoire mettant en jeu de

nombreux récepteurs polymodaux (bradykinine, prostaglandine, VR1-proton, histamine, substance P...). Ces protoneurones se projettent dans la corne postérieure de la moelle, premier relais d'intégration et de contrôle central. A ce niveau, les acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate) et de nombreux neuropeptides (substance P, endorphines) modulent la transmission. C'est sur cette première synapse que les voies sympathiques se trouvent activées (voir figure n°1 ci-dessous).

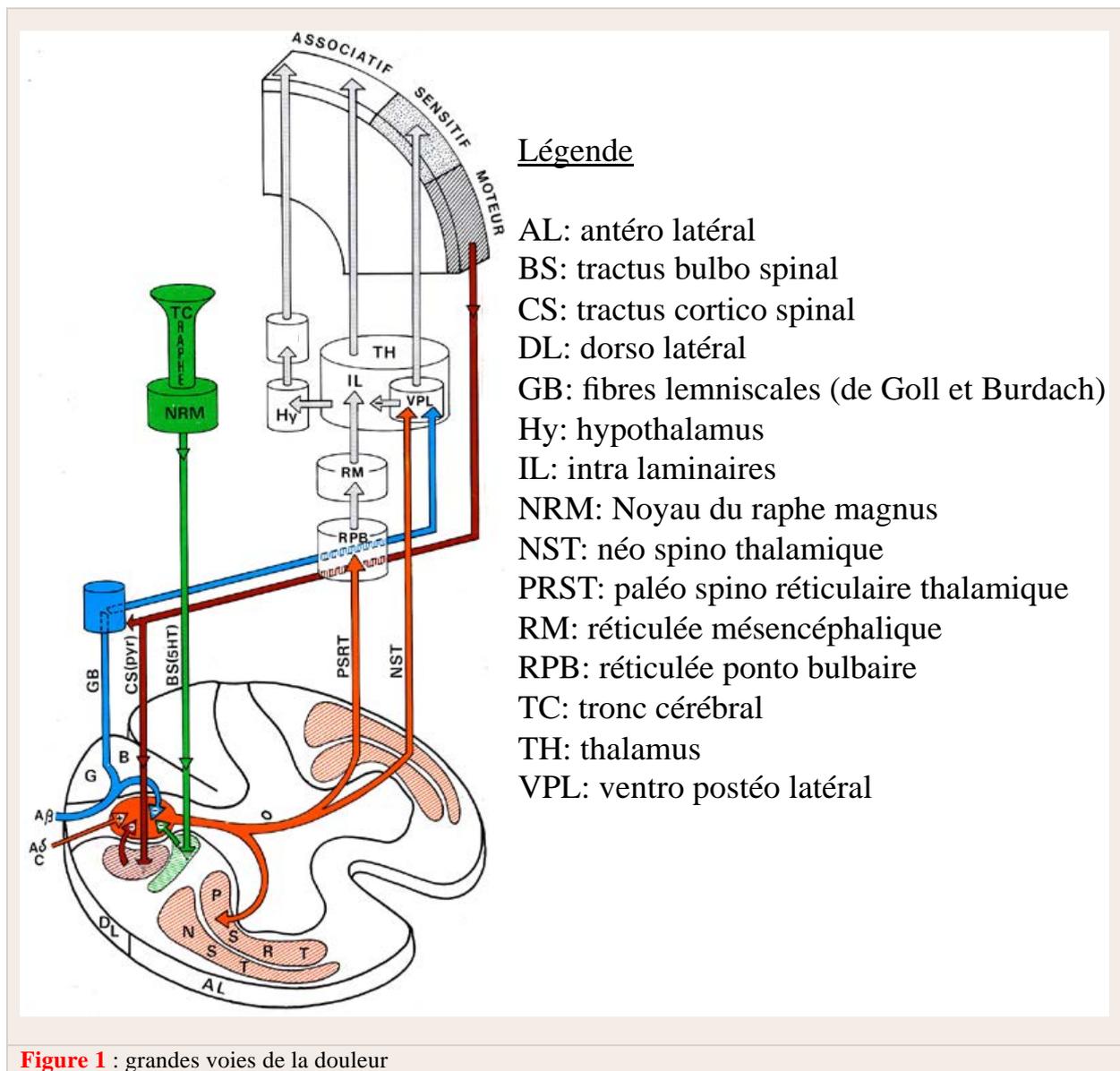


Figure 1 : grandes voies de la douleur

Le deutoneurone décusse et se projette alors sur les cibles supra spinales via les faisceaux paléo-spino-réticulaire thalamique (voie médiale lente se projetant sur les structures rhombencéphalique, mésencéphalique puis diencéphalique) et spino-thalamique (voie latérale rapide) se distribuant directement sur le thalamus. Les structures particulièrement impliquées sont : la substance réticulée (seconde interface entre le système nerveux autonome et les afférences sensitives), la substance grise périaqueducale et le thalamus.

Toutes ces afférences se projettent *in fine* sur le thalamus. Pour les voies médianes de manière somatotopique (via les noyaux ventro postéro latéraux) ce troisième neurone se projette ensuite sur les aires somesthésiques. Pour les voies latérales, la projection est non spécifique (noyaux intra laminaires thalamiques), les faisceaux de ces neurones se projetant à leur tour sur l'hypothalamus, le striatum et l'amygdale. Cette dernière voie non spécifique serait à l'origine des réactions émotionnelles et neuroendocriniennes liées à la douleur.

Les rétrocontrôles négatifs

De multiples mécanismes modulent la transmission des messages à tous les niveaux, ce sont sur ces rétrocontrôles négatifs que l'effet des opioïdes s'exerce :

- A l'étage spinal s'exerce le phénomène dit du *gate control*. L'activation d'afférences cutanées via les fibres A α et β , responsables du tact épicrotique, inhibe directement les fibres C et A δ . Un inter neurone porteur de récepteurs μ , sensible aux endorphines endogènes et exogènes renforce la modulation inhibitrice de cette première synapse.
- Les inhibitions supra spinales, issues du tronc cérébral, reposent sur l'activation de fibres descendantes bulbo spinales qui libèrent principalement de la sérotonine, de la noradrénaline ou, indirectement des opioïdes endogènes au

niveau spinal. C'est sur ces fibres que s'exerce l'activité des opioïdes exogènes, mais aussi des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline utilisés pour traiter les douleurs chroniques.

Une utilisation intensive des opioïdes est responsable d'une down régulation massive de ces récepteurs. Les stimuli nociceptifs empruntent alors des afférences alternatives. [7]

La voie du récepteur N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA)

Le récepteur NMDA [7] est essentiellement présent dans le cortex préfrontal, l'hippocampe et la corne dorsale de la moelle épinière. Il s'agit d'un récepteur post-synaptique canal calcique, activé par le glutamate et la glycine. Il est responsable de la détection de la sommation post synaptique. Pour s'activer, il nécessite la présence de glutamate (ou de glycine) et d'une dépolarisation post-synaptique associée (récepteur AMPA). Cette dernière chasse l'ion magnésium obstruant son canal et laisse entrer le calcium, modifiant l'excitabilité du neurone sur le long terme. Ces caractéristiques sont résumées dans la figure n°2 suivante :

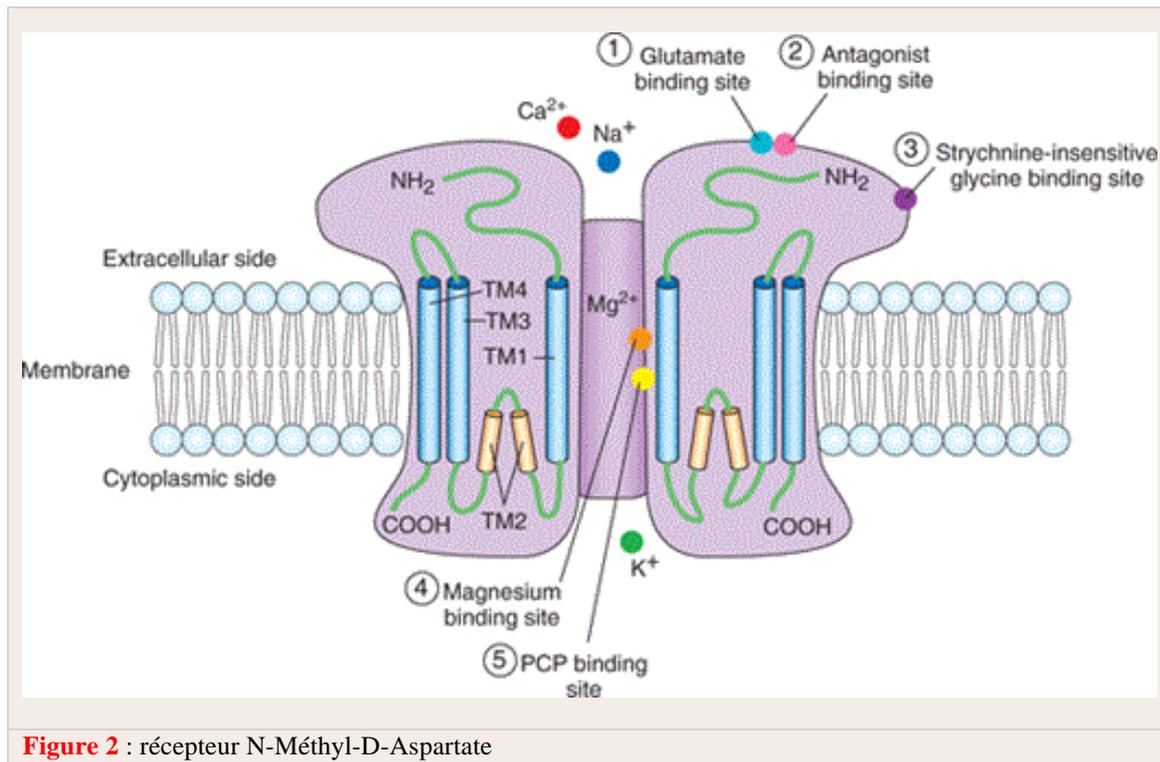


Figure 2 : récepteur N-Méthyl-D-Aspartate

Ce récepteur est inhibé par la kétamine et le magnésium. La down régulation des récepteurs μ lors de fortes concentrations d'opioïdes, conduit à la sur-activation des afférences nociceptives alternes passant par les fibres C, sur lesquelles se trouvent ces récepteurs NMDA. Ces derniers sont responsables d'une sensibilisation centrale de la douleur (effet wind-up). En effet, leur activation au niveau de la jonction post synaptique entre le premier et le deuxième neurone des voies de la nociception, va s'exprimer par une sommation des potentiels d'action et conduire à une hyperalgésie, dans un territoire sensitif pouvant être à distance de la lésion initiale [7].

Les agonistes des récepteurs μ , bien que très efficaces sur la stabilité hémodynamique per opératoire, semblent donc insuffisants pour assurer un blocage complet des stimuli nociceptifs en per et post opératoire, et ce sans créer de réactions de tolérance et d'hyperalgésie secondaire.

4. L'enjeu du contrôle sympathique per opératoire

Le contrôle du système nerveux sympathique est donc la pierre angulaire de la stabilité hémodynamique per opératoire, mais il conditionne aussi la qualité de l'analgésie post opératoire. Les opioïdes remplissent parfaitement cette fonction. Mais peut on s'en passer afin de s'affranchir de leurs effets secondaires ? Nous disposons effectivement, de thérapeutiques alternatives :

- Par voie intra veineuse, il existe deux voies possibles :
 - Bloquer directement le système sympathique au niveau central ou périphérique.
 - Bloquer indirectement les effets de l'activation du système sympathique.
- Par la réalisation d'une anesthésie locorégionale responsable de l'interruption de l'influx nerveux.

Les bloqueurs directs du système sympathique

Les récepteurs α et β adrénergiques fonctionnent en tandem. Le récepteur α est subdivisé en $\alpha 1$ (excitateur) et $\alpha 2$ inhibiteur (idem pour les récepteurs β). Leurs ligands endogènes sont les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, et dopamine). Leur effet dépend donc de leur répartition sur un tissu, et du rapport $\alpha 1 / \alpha 2$ (ou $\beta 1 / \beta 2$). Ces particularités de subdivision notamment au niveau cardio vasculaire, pulmonaire et oculaire, sont exploitées en thérapeutique courante (exemple figure n°3 ci-dessous) [8].

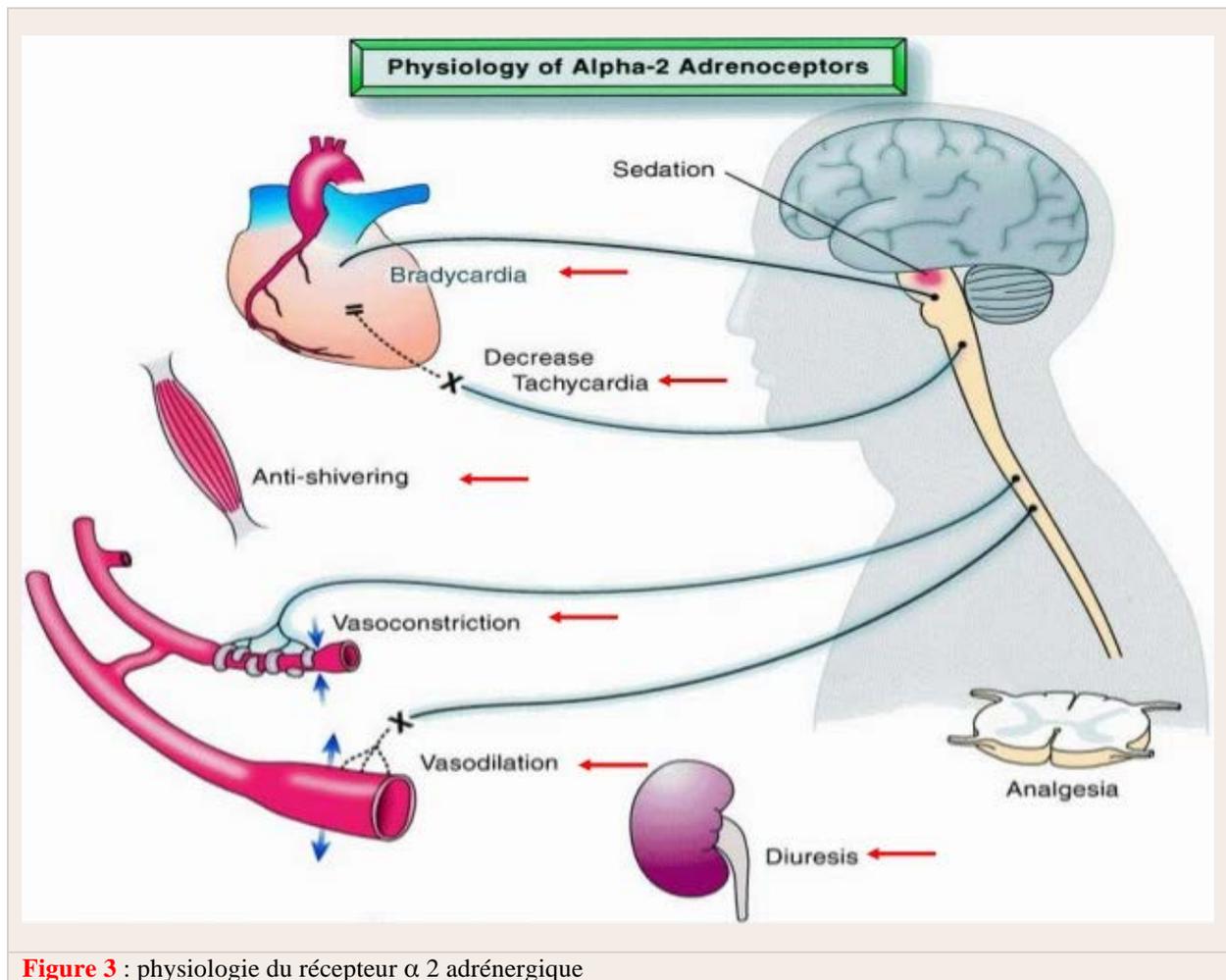


Figure 3 : physiologie du récepteur $\alpha 2$ adrénergique

Nous allons nous intéresser particulièrement aux récepteurs $\alpha 2$ et $\beta 1$.

Le récepteur $\alpha 2$ est un récepteur couplé à une protéine G inhibitrice de l'adénylcyclase dont l'activation a pour conséquence une diminution de l'AMPc intracellulaire. [8]

Au niveau du système sympathique, il est majoritairement pré-synaptique.

Son activation aura donc pour conséquences une diminution de la sécrétion de noradrénaline, d'insuline, de rénine, et une contraction de certaines fibres musculaires lisses vasculaires non innervées (cette notion est résumée dans la figure n°4) [8] :

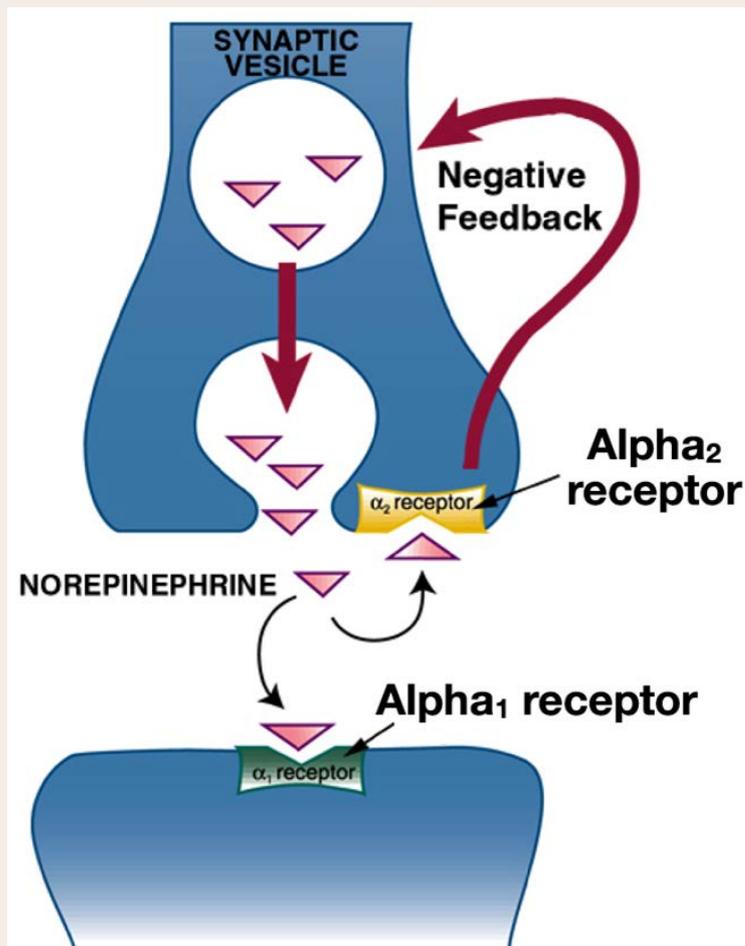


Figure 4 : activation du récepteur α_2

Au niveau du système nerveux central le récepteur α_2 est majoritaire. Son activation provoquera une sédation, une baisse du tonus sympathique et une réduction de la sécrétion de glandes exocrines (salive) [8].

La dexmedetomidine et la clonidine sont tous les deux des agonistes sélectifs du récepteur α_2 . Toutefois, leur affinité α_2/α_1 est sensiblement différente, la clonidine a une affinité α_2/α_1 à 200/1 tandis que l'affinité de la dexmedetomidine est à 1600/1.

Le blocage du récepteur β 1, peut être réalisé par un β -bloquant. L'esmolol est un β bloquant d'ultra courte durée d'action (9min) cardio sélectif β 1. Sa demie vie très courte, en fait un produit de choix en anesthésie. Son utilisation permet de réguler les réactions sympathiques résiduelles. Il a déjà été démontré que son utilisation permet de réduire : les doses d'opioïdes, les nausées et vomissements post opératoires et qu'il possède un effet antalgique propre [9].

Les bloqueurs indirects

Ils sont de deux ordres : ceux inhibant les réactions sympathiques résiduelles comme la nicardipine, et les anti hyperalgésiques.

Les anti hyperalgésiques ont une temporalité double : assurer le blocage des stimuli nociceptifs per et en post opératoire. Ils se conçoivent dans le cadre d'une analgésie multimodale, volontiers associés à l'anesthésie locorégionale.

Les principaux agents intraveineux utilisés sont :

- La kétamine et le magnésium inhibant la voie du récepteur NMDA.
- La lidocaïne dont le mode d'action, mal connu, serait d'antagoniser les canaux sodium voltage dépendant neuronaux et de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6 [10].

L'anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale est indiquée dans la prévention de la sensation de douleur et agit par blocage réversible et temporaire de la conduction nerveuse. Son action est limitée par la systématisation fonctionnelle neuronale. Le mécanisme d'action primaire des anesthésiques locaux est le blocage des canaux sodiques voltage et temps dépendant. Ils modifient le potentiel d'action, empêchant la pénétration du Na^+ à l'intérieur de la fibre

(réduction progressive de l'amplitude du potentiel d'action, ralentissement de sa vitesse de conduction et élévation du seuil de dépolarisation) et en diminuant la conduction de l'influx le long de la fibre nerveuse (allongement de la période réfractaire).

5. Pharmacologie et pharmacodynamie des principaux produits utilisés

Dexmedetomidine

La dexmedetomidine est un agoniste sélectif du récepteur α_2 . Les effets sympatholytiques sont dus à la diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Les effets sédatifs sont liés à une diminution de la stimulation du locus coeruleus situé dans le tronc cérébral. Les effets cardio vasculaires dépendent de la dose et de la vitesse de perfusion. Avec des vitesses de perfusion plus lentes, les effets centraux sont dominants et entraînent la diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Avec des doses plus élevées, les effets périphériques vaso constricteurs prédominent entraînant une augmentation des résistances vasculaires systémiques.

La dexmedetomidine a une demi vie courte ($t_{1/2 \alpha}$) d'environ six minutes. L'estimation moyenne de la demi vie terminale ($t_{1/2 \beta}$) est d'environ 1,9 à 2,5 heures. La clairance plasmatique est estimée à environ 43 litres par heure. La pharmacocinétique est linéaire pour des doses allant de 0,2 à 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Il n'y a pas d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours, au delà aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible [11].

La Dexmedetomidine est éliminée en grande partie par métabolisation hépatique selon trois réactions N-Glucuronidation directe, N-méthylation et oxydation catalytique par le cytochrome P450.

Ces métabolites présentent une activité pharmacologique négligeable. [11]

En cas d'insuffisance rénale aucun ajustement thérapeutique ne doit être effectué. Toutefois, en cas d'insuffisance hépatique il est recommandé de diminuer les doses. La dose maximale de 1,4 microgrammes/kg/h ne devra pas être dépassée.

Contrairement aux Etats-Unis, à ce jour la dexmedetomidine n'a pas l'AMM en France en anesthésie.

Clonidine

La clonidine est un agoniste partiel des récepteurs $\alpha 2$ centraux. Il agit notamment sur le centre bulbaire du contrôle de la tension artérielle dont il abaisse le tonus sympathique. Cette action centrale se traduit sur le plan clinique par une baisse tensionnelle dose dépendante. Au niveau périphérique la clonidine provoque une réduction des résistances vasculaires notamment au niveau rénal, diminue la fréquence cardiaque tout en conservant les circuits réflexes permettant d'adapter la tension artérielle aux variations physiologiques de l'organisme de sorte que les mouvements du corps sont peu modifiés et que les symptômes orthostatiques sont légers et rares. L'effet cardio vasculaire dépend de la voie et de la vitesse d'administration. La perfusion rapide induit une réponse hémodynamique bi-phasique avec une augmentation initiale des pressions systoliques et diastoliques précédant la chute de celles-ci. L'augmentation initiale et transitoire est due à une activation des récepteurs $\alpha 2$ vasculaires périphériques.

Dans la fourchette de dose allant de 100 à 600 μg , les principaux paramètres pharmacocinétiques sont proportionnels à la dose. Il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique. La clonidine se distribue largement dans les tissus (taux de liaison aux protéines plasmatiques 30 à 40%). Elle se distribue principalement dans le cerveau en passant la barrière hémato encéphalique. La demi vie plasmatique de la clonidine est en moyenne de

13h (10 à 20h). Elle peut s'allonger en cas de perturbation grave de la fonction rénale. Son élimination est à 65% par voie urinaire et 20% sont excrétés dans les selles, sous forme majoritairement inchangée [12].

En cas d'insuffisance rénale sévère il est donc recommandé de diminuer les doses.

Lidocaïne intraveineuse

La lidocaïne interagit directement avec les canaux sodiques potentiel-dépendants, le principal mécanisme d'action impliquerait une interaction avec un ou plusieurs sites de liaison plus spécifiques et mal connus à l'intérieur du canal sodique. La conséquence est un blocage de la perméabilité au sodium des membranes excitables. Elle agit ainsi sur le fonctionnement de certains organes dans lesquels il y a une conduction ou une transmission de signaux nerveux tels que le système nerveux central ou le système cardiovasculaire. Elle traverse aisément la barrière hémato encéphalique.

Après une dose intraveineuse, les concentrations plasmatiques baissent rapidement avec une demi-vie initiale inférieure à 30 minutes et une demi-vie d'élimination de 1 à 2 heures. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 66%.

La lidocaïne est principalement éliminée par métabolisation au niveau hépatique. Celle-ci consiste essentiellement en une désalkylation mettant en jeu le cytochrome P450.

Les principaux métabolites formés sont actifs, le MEGX (mono-éthyl-glycine-xylidine) et le GX (glycine-xylidine). Environ 75% de ces métabolites sont excrétés dans les urines. Seulement 3% de la lidocaïne inchangée est retrouvée dans les urines.

Il existe une relation étroite entre le dosage de la lidocaïne, la concentration plasmatique et les symptômes de toxicité. Les symptômes de toxicité apparaissent à mesure que la concentration en lidocaïne augmente, des troubles initiaux de goût métallique,

d'agitation, d'engourdissement buccal, des étourdissements et des acouphènes (taux sériques de 3-6µg/mL). Avec des niveaux plus élevés, des tremblements musculaires, des troubles visuels et des troubles de la parole apparaissent (taux sériques de 5-9µg/mL). Les convulsions et la perte de conscience surviennent lorsque les taux sériques sanguins atteignent 8 à 14µg/mL. L'arrêt cardiaque se produit à des niveaux supérieurs à 26µg/mL. [13]

Kétamine

La kétamine est un anesthésique général non barbiturique, d'action rapide, administrable par voie IV ou IM. Il entraîne une anesthésie particulière, dite dissociative, par diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus) et par augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée. La kétamine est très liposoluble et faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 à 30%). Le métabolisme de la kétamine est hépatique (cytochrome P-450), elle est rapidement transformée en nor-kétamine (par N-déméthylation), métabolite actif qui sera éliminé plus lentement par excrétion urinaire. La demi-vie ($t_{1/2} \alpha$ 10 à 15 minutes) plasmatique terminale est d'environ 3 heures chez l'Homme. L'insuffisance rénale avancée augmente tout de même la concentration plasmatique de l'ordre de 20% [14].

Magnésium

Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire après le potassium. Comme ce dernier, c'est un ion essentiellement intracellulaire dont la concentration varie entre 0,1 et 3 mmol.L-1. L'organisme contient environ 16 mmol.kg-1 de magnésium soit 24 g; 60 à 70% du magnésium total est situé dans l'os qui constitue une réserve mobilisable. Seul 1% du contenu total en magnésium est présent dans les espaces extracellulaires; sa concentration plasmatique

est de $0,9 \pm 0,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ dont 60% correspond à la forme libre, non liée aux protéines, et aux anions. L'équilibre entre les apports et les pertes de magnésium est assuré principalement par les variations de la réabsorption tubulaire rénale.

Le magnésium est indispensable aux réactions impliquant l'adénosine triphosphate (ATP), en effet dans sa forme intracellulaire active, l'ATP correspond *in vivo* à un complexe Mg-ATP. Le magnésium intervient aussi dans l'activité de nombreuses ATPases, le déficit cellulaire en magnésium aboutit à une inhibition de ces activités ATPasiques, entraînant une diminution de l'activité de l'adénylcyclase de la cellule, et donc d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc en activant une protéine kinase, joue un rôle majeur dans la modulation des phénomènes de contraction-relaxation du cardiomyocyte et de la cellule musculaire lisse vasculaire.

Aux doses pharmacologiques, il se comporte donc comme un inhibiteur calcique. Cette action est partiellement responsable des effets hémodynamiques (effet inotrope négatif) observés expérimentalement. A cette action anticalcique s'ajoute un effet direct sur l'appareil contractile ; le magnésium inhibe de façon compétitive la fixation du calcium sur le myocyte. En pratique clinique on observe un effet de potentialisation des curares [15]. Enfin, l'inhibition de la libération des médiateurs adrénrgiques participe aussi aux effets hémodynamiques globaux. Au niveau du cœur, l'effet inotrope négatif du magnésium est compensé par une vasodilatation périphérique et une tachycardie qui aboutissent à une conservation voire une augmentation du débit cardiaque.

Sur les récepteurs de type NMDA, le magnésium exerce un effet inhibiteur et potentialise l'effet d'autres antagonistes comme la kétamine [16] [17].

6. Résumé des articles principaux

A ce jour, peu d'articles scientifiques évaluent une stratégie anesthésique sans morphinique. Une analyse de la littérature rapporte de nombreux articles évaluant indépendamment chaque produit toujours en association avec des opioïdes. Toutefois, seulement 4 études et quelques communications scientifiques [18] [19] [20] évaluent une stratégie anesthésique sans opioïde.

Feld *et al.* publient en 2006 [21], dans le *journal of clinical anesthesia* une étude randomisée en ouvert portant sur l'évaluation de l'efficacité d'une stratégie anesthésique sans morphinique en chirurgie bariatrique. Cette étude comporte deux cohortes de 10 patients chacun. L'une recevant de la dexmedetomidine, l'autre du fentanyl à la place. L'entretien de l'anesthésie était réalisé par du desflurane. Cette étude a mis en évidence une diminution des MAC de desflurane ainsi qu'une diminution des douleurs post opératoire. Toutefois, il était constaté une plus grande quantité d'hypotensions et de bradycardies per opératoire.

Mansour *et al.* [22] publient en 2013 dans le *saudi journal of anesthesia*, une étude randomisée contrôlée en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité d'une anesthésie sans morphinique avec un critère de jugement composite hémodynamique (pouls, tension artérielle, systolique, diastolique et moyenne) chez des patients bénéficiant d'une sleeve-gastrectomie. Deux cohortes étaient randomisées. Une sans opioïdes (13 patients) et une avec opioïdes (15 patients).

Le groupe OFA bénéficiait d'une induction propofol, kétamine à dose analgésique et de curares. Tandis que le groupe avec morphiniques était induit avec une association propofol, fentanyl, curares. L'entretien était réalisé au sévoflurane, et avec une perfusion continue de

kétamine ou des boli itératifs de fentanyl selon la cohorte. Cette étude ne retrouvait pas de différence statistiquement significative portant sur le critère composite hémodynamique.

En 2014 Ziemann-Gimmel *et al.* [23] publient dans le *british journal of anaesthesia*, une étude prospective randomisée, évaluant l'impact d'une stratégie d'OFA sur les nausées et vomissements, en post opératoire de chirurgie bariatrique (by-pass laparoscopique).

Deux cohortes de patients sont décrites, une classique de 59 patients et une OFA de 60 patients. La cohorte classique bénéficiait d'une anesthésie induction propofol/ fentanyl/curare. L'entretien était réalisé par un halogéné, en association avec des bolus itératifs de fentanyl. La cohorte OFA bénéficiait d'une induction, puis d'un entretien par dexmedetomidine / propofol. Un bolus de kétamine était effectué avant l'incision. Tous recevaient une triple prévention anti émétique (scopolamine, Dexaméthasone, ondastéron). Une analgésie par AINS et kétamine était réalisée.

Une réduction de 17% des nausées vomissements est observée en faveur du groupe OFA.

En 2014, Mefkur *et al.* [24] publient dans la revue *resvista brasileira de anestesiologia*, une étude prospective randomisée en double aveugle évaluant l'intérêt de l'OFA sur la douleur post opératoire, dans les suites d'une cholécystectomie par voie laparoscopique en ambulatoire.

Deux cohortes de patients étaient effectuées comportant 40 patients par groupe. La stratégie anesthésique de la cohorte OFA consistait en une dose de charge lors de l'induction de dexmedetomidine (0,6mcg/kg en 10 minutes) suivi d'une administration continue (0,3mcg/Kg/h interrompue lors de la fermeture cutanée), l'induction proprement dite était effectuée par du propofol (1,5mg/kg) et de la lidocaïne (1,5mg/kg). L'entretien était réalisé

par une association de propofol (3-12mg/kg/h) et de lidocaïne (2mg/kg/h). La lidocaïne était arrêtée après l'extraction de la vésicule biliaire.

La cohorte opioïdes suivait le même schéma, mais la dexmedetomidine était remplacée par du fentanyl en dose de charge (2mcg/kg) puis relayé par du rémifentanyl en entretien (0,25mcg/kg/min). La lidocaïne était remplacée par une solution saline. Lors de cette anesthésie en double aveugle, le praticien, n'avait le droit que de modifier les doses de propofol. Une réduction de l'intensité douloureuse était alors retrouvée dans le groupe OFA, associée à une plus faible consommation de fentanyl post opératoire sur les deux premières heures, sans différence significative sur la consommation totale.

II. Article

Etude préliminaire évaluant l'impact d'une stratégie anesthésique sans morphinique, sur la reprise du transit en chirurgie colorectale réglée carcinologique, par voie laparoscopique

Introduction

Actuellement, l'évolution de la prise en charge des patients chirurgicaux tend vers l'instauration de parcours de soins organisés et individualisés. Ces programmes de réhabilitation précoce, centrés autour du patient, visent à optimiser la prise en charge péri-opératoire.

Ces programmes de réhabilitation précoce ont été développés en particulier en chirurgie colorectale par voie laparoscopique [1]. L'objectif de ces programmes est de réduire les risques liés à l'hospitalisation, tels que le risque d'infections nosocomiales, les complications de décubitus, la dénutrition.

Sur le plan anesthésique, l'accent est mis essentiellement sur le rétablissement rapide d'un état vigile, et sur le contrôle de la douleur au court et moyen terme, tout en prévenant l'apparition de douleurs chroniques. Or, l'utilisation des dérivés du fentanyl est grande pourvoyeuse d'effets secondaires peu compatibles avec une réhabilitation précoce [2]. Les stratégies anesthésiques actuelles s'efforcent donc logiquement de réduire les doses de morphiniques [1]. Certaines équipes ont développé dans cet esprit, une approche anesthésique excluant totalement l'utilisation d'opioïdes per opératoire: l'opioïd free anesthesia (OFA).

Cette technique anesthésique propose de contrôler la balance entre : la nociception provoqué par l'acte chirurgical accompagnée de ses stimuli sympathique, et l'anti-nociception bloquée non plus par un opioïde, mais par une association de thérapeutiques incluant un $\alpha 2$ agoniste comme la dexmedetomidine, une anesthésie locorégionale, de la lidocaïne par voie intraveineuse et de la kétamine à visée anti hyperalgésique.

Cet étroit contrôle par opérateur du système nerveux sympathique est la pierre angulaire de la stabilité hémodynamique, mais il conditionne aussi la qualité de l'analgésie post opératoire.

Toutefois aujourd'hui, cette stratégie anesthésique est soutenue par peu de publications. Il existe seulement 4 études et quelques communications scientifiques [3] [4] [5] qui évaluent une stratégie anesthésique sans opioïdes. Les critères d'évaluations de ces études portent sur la diminution de la consommation d'halogénés [6], la stabilité hémodynamique [7], les nausées et vomissements post opératoire [8], et la qualité de l'analgésie [9].

Nous avons donc conduit une étude préliminaire dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité, la qualité et la sécurité de cette technique, ainsi que d'en cerner les limites, dans le cadre d'une chirurgie colorectale programmée carcinologique.

Matériel et Méthodes

L'étude évaluait rétrospectivement le bénéfice d'une anesthésie sans morphinique sur le délai de reprise de transit, entre des patients ayant bénéficiés d'une stratégie anesthésique sans morphinique et une cohorte témoin appariée dans le cadre d'une chirurgie carcinologique colorectale par voie laparoscopique. Une anesthésie sans morphinique était définie par l'association: d'un $\alpha 2$ agoniste clonidine ou dexmedetomidine, d'une anesthésie locorégionale, de la perfusion continue d'un anti-hyperalgésique : xylocaïne et kétamine, et l'utilisation d'un hypnotique intra veineux (propofol) ou inhalé (halogéné).

La stratégie anesthésique des patients témoins devait comporter : un morphinique intraveineux (sufentanil ou rémifentanil), une anesthésie locorégionale (transverse abdominal plain bloc (TAP bloc), cathéter d'infiltration péri cicatriciel, analgésie péridurale), et l'utilisation d'un hypnotique intra veineux (propofol) ou inhalé (halogéné).

Mode de recherche des sujets et recueil de données

L'utilisation nominative des ampoules de dexmedetomidine permettait d'extraire des listes de consommable des pharmacies du CHR de Metz-Thionville pour l'ensemble des patients ayant bénéficiés de cette thérapeutique au bloc opératoire. L'analyse des dossiers informatique de ces patients a permis d'identifier ceux ayant bénéficiés d'une chirurgie colorectale carcinologique programmée. Le mode de recherche des sujets s'est fait au département d'informations médicales par extraction des codes de classification commune des actes médicaux (CCAM) correspondants. L'appariement sur l'âge et le sexe a été effectué manuellement. Après extraction des dossiers d'anesthésie n'ont été retenues chez les témoins, que les stratégies anesthésiques respectant la RFE de 2014 de chirurgie colorectale. La période de l'étude s'étendait de 2015 à 2016.

Méthode et critères d'appariements des sujets, codification CCAM

Les témoins ont été appariés en deux témoins pour un cas selon le type de chirurgie, l'âge (± 10 ans) le sexe et le score ASA. Les actes chirurgicaux suivants ont été considérés comme comparables sur le plan de leur présentation clinique, de leur évolution ainsi que de leurs complications post-opératoires. La prise en charge anesthésique pour l'ensemble de ces chirurgies ne différait pas. Les codes CCAM utilisés étaient: HJFA004 (Résection rectosigmoïdienne avec anastomose colorectale infrapéritonéale, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie), HHFA010 (Colectomie gauche sans libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie), HHFA002 (Colectomie gauche avec libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie), HJFA017 (Résection rectosigmoïdienne par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie, avec anastomose coloanale

par voie anale), HHFA008 (Colectomie droite avec rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie), enfin HHFA028 (Coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion retenus étaient les suivants: patients ayant bénéficiés d'une chirurgie colorectale carcinologique réglée par voie laparoscopique et ayant reçu une anesthésie sans morphinique en utilisant un α 2 agoniste (dexmedetomidine). Nous avons exclus de l'étude : les patients ayant reçu des dérivés du fentanyl en per opératoire ainsi que les patients impossibles à apparier.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par le statisticien du département d'information médicale et de la plate forme d'appui à la recherche clinique du CHR de Metz-Thionville. Le degré de significativité était fixé à $p < 0,5$. Les résultats sont présentés en médiane (1^{er} – 3^{ème} quartile) pour les variables continues. Les variables discrètes sont présentées en fréquence sous forme de pourcentage. Le test exact de Fischer a été réalisé pour les variables qualitatives. Le test non paramétrique de Wilcoxon était effectué pour les variables quantitatives.

Résultats

Description de la population

Sur l'ensemble de la population ayant eu une traçabilité nominative des ampoules de dexmedetomidine (23 patients) sur la période d'étude, 9 ont rencontré les critères d'inclusion,

les autres ayant bénéficiés d'une anesthésie sans morphinique pour d'autres indications chirurgicales (orthopédie, gastrectomie). Après extraction et l'analyse des feuilles d'anesthésie, 2 patients ont reçu une injection intraveineuse de sufentanil (5µg) et ont été exclus. Par ailleurs, ils présentaient des caractéristiques démographiques ne permettant pas un appariement (âge et type de chirurgie). L'ensemble de nos patients présentait un score ASA côté à 2. Seulement une patiente sur 7 était une femme, l'ensemble de ces résultats sont décrits dans le tableau n°1.

Tableau 1 : Les caractéristiques de la population étudiée sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
Age (ans)	64 (55–73)	63 (54–72)	0,76
Sexe (Féminin)	1/7	2/14	1
Poids (kg)	86 (73–99)	76 (55–97)	0,31
IMC (kg/m²)	28,2 (23,4–33)	26,3 (20,3–32,3)	0,37
ASA 2	7 (100)	14 (100)	1
Score d'apfel	2 (1–3)	2 (1–3)	0,77
Antécédents cardio- vasculaires	2 (29)	9 (64)	0,24
Antécédents pulmonaires	2 (29)	7 (50)	0,64
Antécédents uro- néphrologiques	0 (0)	1 (7)	0,99
Antécédents neurologiques	1 (14)	4 (29)	0,25

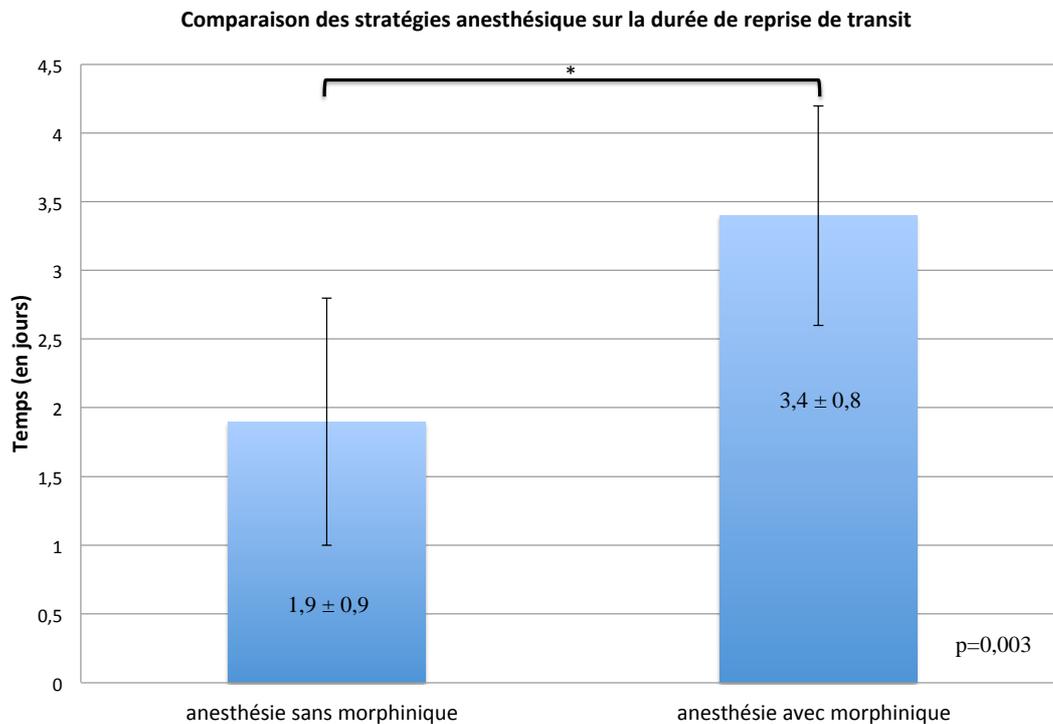
*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

L'ensemble de nos patients a bénéficié d'une colectomie à visé carcinologique initiée par voie laparoscopique. Le type histologique était un adénocarcinome Lieberkühnien dans la grande majorité des cas (5/7 pour les cas, 14/14 pour les témoins). Deux chirurgies ont été converties en laparotomie dans les deux groupes (p=0,57). De même, trois ont nécessité la mise en place d'une colostomie dans les deux groupes (p=0,35). La durée moyenne de la chirurgie était de 226 ± 75 minutes dans le groupe cas versus 231 ± 105 minutes pour le groupe témoin (p=0,76). La durée moyenne de l'anesthésie était de 348 ± 198 minutes dans le groupe cas versus 293 ± 115 minutes pour le groupe témoin (p=0,71).

Résultat principal

Le délai avant reprise du transit dans le groupe de patients ayant bénéficiés d'une stratégie anesthésique sans morphinique était de $1,9 \pm 0,9$ jours versus $3,4 \pm 0,8$ jours chez les patients ayant bénéficiés d'une anesthésie classique (p=0,003). Ces résultats sont présentés dans la figure n°1 suivante.



Autres résultats

Le détail des stratégies anesthésiques est décrit dans le tableau 3 situé en annexe. Pour l'ensemble des patients ayant reçu de la dexmedetomidine, la dose moyenne était de $263 \pm 159 \mu\text{g}$ soit $0,8 \pm 0,2 \mu\text{g/kg/h}$ de temps chirurgical. Les patients du groupe contrôle ont reçu en moyenne $60 \pm 24 \mu\text{g}$ de sufentanil.

Sur le plan hémodynamique, les caractéristiques d'utilisation des traitements vaso actifs sont décrites dans le tableau 4. On constate une utilisation accrue des traitements vaso constricteurs pour le groupe témoin $p=0,04$.

Tableau 4 : L'utilisation des traitements vaso-actif est décrite dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
Nicardipine	1 (14)	0 (0)	0,33
dose (mg)	0,5	0 \pm 0	-
Éphédrine	0 (0)	5 (36)	0,04
Phényléphrine	0 (0)	3 (21)	0,04
Atropine	1 (14)	0 (0)	0,04
Aucun vasopresseur	6 (86)	6 (43)	0,04

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Sur le plan antalgique, tous les patients (sauf 1 chez les témoins) ont eu une ALR. Le détail est résumé dans le tableau n°7 situé en annexe. Sur le plan du réveil et de la qualité de l'analgésie les résultats sont décrits dans les tableaux n°8 et n°9 présents en annexe. On constate que quelque soit l'anesthésie reçue le temps passé en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI), les échelles visuelles analogiques (EVA), le temps mis avant d'atteindre d'Aldrete côté à 9 et le recours aux antalgiques d'urgence ne sont pas statistiquement significatifs. En ce qui concerne la prévention des nausées vomissements post opératoires, les stratégies de prévention étaient hétérogènes et ne permettaient pas de conclure. Quelque soit la cohorte étudiée, le volume de cristalloïdes perfusé n'était pas statistiquement significatif (tableau n°5 en annexe). Enfin, la durée de prescription était allongée de l'ensemble des traitements antalgiques prescrits en post opératoire, sans atteindre le seuil de significativité (tableau n°12).

Discussion

L'utilisation d'une stratégie anesthésique sans morphinique favorise un retour de transit précoce.

Le résultat principal de cette étude met en évidence que les patients bénéficiant d'une anesthésie sans morphinique ont un retour de transit plus précoce. En l'absence d'études antérieures évaluant spécifiquement cette stratégie anesthésique, nous ne pouvons que comparer ces résultats avec des études proches, notamment celles ayant conduites à réduire les quantités de morphinique per opératoires, dans le cadre d'une réhabilitation précoce en chirurgie digestive. Ces études évaluent individuellement une pratique d'anesthésie standardisée, versus une stratégie d'épargne morphinique par utilisation de lidocaïne [10], de l'anesthésie locorégionale [11], ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien [12].

De plus, l'ensemble de nos patients témoins ont bénéficiés d'une ALR ce qui nous a permis d'étudier réellement l'impact de notre stratégie anesthésique et ce avec des facteurs confondants minimaux.

Enfin, nos résultats suggèrent qu'une anesthésie sans morphinique pourrait avoir toute sa place dans une filière de réhabilitation précoce ou très précoce. En effet, la prévention de la dénutrition est un des facteurs centraux de la prise en charge oncologique. De ce fait, un retour de transit rapide réduit la période de jeûne et l'alimentation hypocalorique post-opératoire.

L'utilisation d'une stratégie anesthésique sans morphinique est sécuritaire et qualitative

En per opératoire

Sur le plan hémodynamique nos données mettent en évidence un plus faible recours aux traitements vasopresseurs. Ces données sont en accord avec l'étude de Mansour *et al.* [7]. Toutefois, ces résultats sont à nuancer, l'étude n'était pas calibrée pour rechercher à mettre en avant une meilleure stabilité hémodynamique. Et ce d'autant que l'hypnotique varie entre les cas (propofol utilisé en anesthésie intraveineuse avec objectif de concentration) et les témoins pour lesquels des halogénés étaient largement utilisés, ce qui introduit un biais ne nous permettant pas de conclure de façon pertinente sur ce résultat secondaire.

Sur le plan organisationnel, l'étude n'a pas mis en évidence de durée d'anesthésie significativement plus longue quelque soit la technique utilisée et ce malgré les contraintes d'administration de la dexmedetomidine requérant une perfusion continue au préalable de 20 à 30 minutes. En pratique, la mise en place d'une voie veineuse périphérique dès l'entrée au bloc opératoire associé immédiatement à la

perfusion de la dexmedetomidine permet de ne pas allonger de manière inconsidérée le temps d'induction. Au cours de l'année d'étude, le temps anesthésique s'est réduit au fur et à mesure de l'expérience des praticiens.

De plus, sur nos relevés de feuilles d'intervention, l'entrée en salle, la pré-oxygénation, l'induction, la réalisation d'une ALR, du champ opératoire et de l'installation, l'incision et donc la stimulation chirurgicale n'interviennent généralement pas avant une heure. Ce qui permet à la perfusion de dexmedetomidine d'être pleinement efficace à ce moment.

En post opératoire précoce

En SSPI, la rapidité de réveil des patients ne différait pas, quelque soit le mode d'anesthésie choisi. Même si le délai pour obtenir un score d'Aldrete côté à 9 était plus long pour les patients ayant reçus de la dexmedetomidine (résultats non significatifs). De même, ces résultats sont à nuancer car l'étude n'est pas construite pour comparer la durée passée en salle de réveil des patients. De plus, un des cas a vu une hypertension per opératoire traité par l'administration de hautes doses de propofol (perfusion de 6 grammes de propofol durant l'intervention) responsable de l'élargissement de notre écart type. Toutefois, la durée avait tendance à se raccourcir au fur et à mesure que l'équipe anesthésique gagnait en expérience quant à la gestion fine de ces nouveaux traitements, pour aboutir *in fine* à des extubations sur table opératoire et à des scores d'Aldrete côtés à 9 en moins de 30 minutes pour les derniers patients de la série.

Enfin, après extubation, les scores d'évaluation visuelle analogiques étaient comparables dans les deux groupes avec une tendance à l'utilisation d'antalgiques de secours beaucoup plus fréquents pour les patients ayant reçu des morphiniques per opératoires. Ces résultats sont en accord avec la littérature en ce qui concerne la

stratégie d'épargne morphinique et les réactions d'hyperalgésie post opératoire [9]. Ces résultats sont à nuancer avec les mêmes limitations que les précédentes.

En ce qui concerne les nausée-vomissements post opératoires, l'incidence de l'événement était trop faible pour en tirer un quelconque résultat. De plus, l'utilisation des stratégies de prévention des NVPO a été largement utilisée dans le groupe OFA (100% des cas) tandis que chez les témoins seulement 50% des patients en ont bénéficiés. Toutefois, l'absence d'utilisation de drogues émétisantes (propofol intraveineux en mode AIVOC et absence de morphinique) versus halogénés et l'utilisation des morphiniques laisserait supposer une plus grande incidence des nausées vomissements dans le groupe des témoins. L'analyse de la littérature a déjà mis en évidence un bénéfice sur les NVPO en faveur des anesthésies sans morphinique par Ziemann-Gimmel *et al.* [8].

En post opératoire tardif

En post opératoire tardif, nos données suggérèrent un raccourcissement des durées d'hospitalisation ainsi que des prescriptions d'antalgiques. Ceci est probablement en rapport avec une reprise du transit et donc une réhabilitation plus précoce. Toutefois, le faible effectif ne permettait pas un degré de significativité suffisant. En outre, un raccourcissement du délai d'hospitalisation semble difficile à mettre en évidence de prime abord car il implique une modification de la filière et des procédures de prise en charge médico-chirurgicale ayant pour objectif une réhabilitation ultra-précoce : analgésie efficace, nutrition, kinésithérapie, éducation thérapeutique, transfert à domicile ou en centre de convalescence. De plus, du fait du caractère rétrospectif et limité dans le temps de l'étude, nous n'avons pas pu évaluer l'incidence des douleurs chroniques.

Limites de l'étude

Sans perdre de vue le fait que cette étude est un travail préliminaire, de nombreuses limites et biais sont à souligner : Premièrement, l'écart de durée de la reprise de transit avec une anesthésie comportant des morphiniques était important. Malgré un très faible effectif, une différence significative a pu être mise en évidence. Pour limiter les biais chez les témoins, un appariement selon la méthode du deux pour un a été effectué. Deuxièmement, nous nous sommes intéressés à une population très spécifique pour n'évaluer qu'un des aspects du bénéfice d'une anesthésie sans morphinique, en effet du fait du caractère rétrospectif de l'étude, il était aisé de retrouver la date de reprise de transit de notre effectif.

Conclusion

Cette étude rétrospective n'est qu'une étude préliminaire évaluant le bénéfice d'une anesthésie sans morphinique allant bien au delà de l'épargne morphinique préconisé dans le cadre d'une réhabilitation rapide. Nous avons pu mettre en évidence une importante réduction de la durée de reprise de transit en chirurgie colorectale carcinologique programmée. L'anesthésie sans morphinique est en train de se développer et elle semble bien adaptée à la tendance actuelle de réhabilitation rapide mais cette pratique manque encore de rationnel scientifique. Notre étude s'inscrit parmi les premières évaluations de cette technique et ouvre la voie à la publication d'études prospectives de plus grande envergure qui devront évaluer la sécurité, la qualité et l'impact de l'anesthésie sur l'apparition de douleurs chroniques.

Bibliographie

- [1] Alfonsi, P., K. Slim, M. Chauvin, P. Mariani, J.-L. Faucheron, and D. Fletcher. "Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée." *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 33, no. 5 (May 2014): 370–84. doi:10.1016/j.annfar.2014.03.007.
- [2] Oderda, Gary M, R.Scott Evans, James Lloyd, Arthur Lipman, Connie Chen, Michael Ashburn, John Burke, and Matthew Samore. "Cost of Opioid-Related Adverse Drug Events in Surgical Patients." *Journal of Pain and Symptom Management* 25, no. 3 (March 2003): 276–83. doi:10.1016/S0885-3924(02)00691-7.
- [3] Mulier, JP. "Pourquoi et Comment Éviter Les Opioides En Anesthésie Ambulatoire? « Le Opioid Paradox En Anesthésie »,» 2014.
- [4] Sultana, Adrian, and MD FRCP Glasg FANZCA. "Opioid Free Anesthesia and Analgesia in the Bariatric Patient." *Anesthesiology* 8 (2015): 11.
- [5] Plunkett, Anthony, Michael Fahlgren, Brian McLean, and Derick Munday. "Opioid-Free Balanced Anesthesia for Cervical Ganglionectomy Subsequent to Recent Ultra Rapid Opioid Detoxification." *Pain Medicine* 10, no. 4 (May 2009): 767–70. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00610.x.
- [6] Feld, James M., William E. Hoffman, Martin M. Stechert, Ian W. Hoffman, and Ranga C. Ananda. "Fentanyl or Dexmedetomidine Combined with Desflurane for Bariatric Surgery." *Journal of Clinical Anesthesia* 18, no. 1 (February 2006): 24–28. doi:10.1016/j.jclinane.2005.05.009.
- [7] Mansour, MohamedAhmed, Ahmed AbdelaalAhmed Mahmoud, and Mohammed Geddawy. "Nonopioid versus Opioid Based General Anesthesia Technique for Bariatric Surgery: A Randomized Double-Blind Study." *Saudi Journal of Anaesthesia* 7, no. 4 (2013): 387. doi:10.4103/1658-354X.121045.
- [8] Ziemann-Gimmel, P., A. A. Goldfarb, J. Koppman, and R. T. Marema. "Opioid-Free Total Intravenous Anaesthesia Reduces Postoperative Nausea and Vomiting in Bariatric Surgery beyond Triple Prophylaxis." *British Journal of Anaesthesia* 112, no. 5 (May 1, 2014): 906–11. doi:10.1093/bja/aet551.
- [9] Bakan, Mefkur, Tarik Umutoglu, Ufuk Topuz, Harun Uysal, Mehmet Bayram, Huseyin Kadioglu, and Ziya Salihoglu. "Opioid-Free Total Intravenous Anesthesia with Propofol, Dexmedetomidine and Lidocaine Infusions for Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Study." *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 65, no. 3 (May 2015): 191–99. doi:10.1016/j.bjane.2014.05.001.
- [10] Kaba, Abdourahamane, Stanislas R. Laurent, Bernard J. Detroz, Daniel I. Sessler, Marcel E. Durieux, Maurice L. Lamy, and Jean L. Joris. "Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy." *Anesthesiology* 106, no. 1 (January 2007): 11-18-6.
- [11] McDonnell, John G., Brian O'Donnell, Gerard Curley, Anne Heffernan, Camillus Power, and John G. Laffey. "The Analgesic Efficacy of Transversus Abdominis Plane Block after Abdominal Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial." *Anesthesia and Analgesia*

104, no. 1 (January 2007): 193–97.

doi:10.1213/01.ane.0000250223.49963.0f.

- [12] Marret, Emmanuel, Okba Kurdi, Paul Zufferey, and Francis Bonnet. “Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Patient-Controlled Analgesia Morphine Side Effects: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Anesthesiology* 102, no. 6 (June 2005): 1249–60.

III. Discussion

1. L'utilisation d'une stratégie anesthésique sans morphinique favorise un retour de transit précoce

Le résultat principal de cette étude met en évidence que les patients bénéficiant d'une anesthésie sans morphinique ont un retour de transit plus précoce. En l'absence d'études antérieures évaluant spécifiquement cette stratégie anesthésique, nous ne pouvons que comparer ces résultats avec des études proches, notamment celles ayant conduit à réduire les quantités de morphiniques per opératoires dans le cadre d'une réhabilitation précoce en chirurgie digestive. Ces études évaluent individuellement une pratique d'anesthésie standardisée, versus une stratégie d'épargne morphinique par utilisation de lidocaïne [25], de l'anesthésie locorégionale [26], ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien [27].

De plus, l'ensemble des patients témoins a bénéficié d'une ALR ce qui nous a permis d'étudier réellement l'impact de la stratégie sans opioïde et ce avec des facteurs confondants minimaux.

Enfin, nos résultats suggèrent qu'une anesthésie sans morphinique pourrait avoir toute sa place dans une filière de réhabilitation précoce ou très précoce. En effet, la prévention de la dénutrition est un des facteurs centraux de la prise en charge oncologique. De ce fait, un retour de transit rapide réduit la période de jeûne et l'alimentation hypocalorique post-opératoire.

2. L'utilisation d'une stratégie anesthésique sans morphinique est sécuritaire et qualitative

En per opératoire

Sur le plan hémodynamique les résultats mettent en évidence un plus faible recours aux traitements vasopresseurs. Ces données sont en accord avec l'étude de Mansour *et al.* [22]. Toutefois, ces résultats sont à nuancer, notre étude n'était pas calibrée pour rechercher à mettre en avant une meilleure stabilité hémodynamique. Et ce d'autant que l'hypnotique varie entre les cas (propofol utilisé en anesthésie intraveineuse avec objectif de concentration) et les témoins pour lesquels des halogénés étaient largement utilisés, ce qui introduit un facteur confondant ne nous permettant pas de conclure de façon pertinente sur ce résultat secondaire.

En ce qui concerne l'utilisation des anti hypertenseurs, l'incidence d'utilisation trop faible dans le groupe cas ne permet pas d'en tirer une quelconque information. Son utilisation s'est justifié dans un contexte d'hypertension artérielle per opératoire (tension systolique >160mmHg) sans réaction sympathique associée (myosis serré aréactif, fréquence cardiaque inchangée).

Sur le plan organisationnel, notre étude n'a pas mis en évidence de durée d'anesthésie significativement plus longue quelque soit la technique utilisée malgré les contraintes d'administration de la dexmedetomidine requérant une perfusion continue au préalable de 20 à 30 minutes. En pratique, la mise en place d'une voie veineuse périphérique dès l'entrée au bloc opératoire associé immédiatement à la perfusion de la dexmedetomidine permet de ne pas allonger de manière inconsidéré le temps d'induction. Au cours de l'année d'étude, le temps anesthésique s'est réduit au fur et à mesure de l'expérience des praticiens.

L'utilisation quotidienne et récurrente d' α 2 agoniste permet d'optimiser au mieux le temps d'induction. Pour palier cette contrainte, certains centres, notamment Belges, ont choisis de perfuser la dexmedetomidine dès l'arrivée du patient en salle d'accueil du bloc opératoire. Devant l'absence de données relatives à la sécurité dans ce contexte là, ce n'est pas l'option que nous avons choisie.

De plus, sur les relevés de feuilles d'intervention, l'entrée en salle, la pré-oxygénation, l'induction, la réalisation d'une ALR, du champ opératoire et de l'installation, l'incision et donc la stimulation chirurgicale n'interviennent généralement pas avant une heure. Ce qui permet à la perfusion de dexmedetomidine d'être pleinement efficace à ce moment.

En post opératoire précoce

En SSPI, la rapidité de réveil des patients ne différait pas, quelque soit le mode d'anesthésie choisi. Même si le délai pour obtenir un score d'Aldrete côté à 9 était plus long pour les patients ayant reçus de la dexmedetomidine (résultats non significatifs). De même, ces résultats sont à nuancer car l'étude n'est pas construite pour comparer la durée du séjour en salle de réveil des patients. De plus, un des patients des cas a vu une hypertension per opératoire traité par l'administration de hautes doses de propofol (perfusion de 6 grammes de propofol durant l'intervention) responsable de l'élargissement de l'écart type. Malgré cela, le délai pour obtenir un score d'Aldrete côté à 9 avait tendance à se raccourcir au fur et à mesure que l'équipe anesthésique gagnait en expérience quant à la gestion fine de ces nouveaux traitements, pour aboutir *in fine* à des extubations sur table opératoire et à des scores d'Aldrete côtés à 9 en moins de 30 minutes pour les derniers patients de la série.

Enfin, après extubation, les scores d'évaluation visuelle analogiques étaient comparables dans les deux groupes avec une tendance à l'utilisation d'antalgiques de secours beaucoup plus fréquente pour les patients ayant reçu des morphiniques per opératoires. Ces résultats sont en accord avec la littérature en ce qui concerne la stratégie d'épargne morphinique, et les réactions d'hyperalgésie post opératoire [24]. Ces résultats sont à nuancer avec les mêmes limites que les précédentes.

En ce qui concerne les nausée-vomissements post opératoires, l'incidence de l'évènement était trop faible pour en tirer un quelconque résultat. Il y a eu seulement un évènement dans le groupe des témoins et aucun dans le groupe OFA. De plus, des stratégies de prévention des NVPO ont été largement utilisées dans le groupe OFA (100% des cas) tandis que chez les témoins, seulement 50% des patients en ont bénéficiés. L'absence d'utilisation de drogues émétisantes (propofol intraveineux en mode AIVOC, absence de morphinique) versus halogénés et utilisation des morphiniques laisserait supposer une plus grande incidence des nausées vomissements dans le groupe des témoins. L'analyse de la littérature a déjà mis en évidence un bénéfice sur les NVPO en faveur des anesthésies sans morphinique par Ziemann-Gimmel *et al.* [23].

En post opératoire tardif

En période post opératoire tardive, nos données suggèrent un raccourcissement des durées d'hospitalisation et des prescriptions d'antalgiques. Ceci est probablement en rapport avec une reprise du transit et donc une réhabilitation plus précoce. Toutefois, le faible effectif ne permettait pas d'atteindre un degré de significativité suffisant. En outre, un raccourcissement du délai d'hospitalisation semble difficile à mettre en évidence de prime abord car il implique une modification des procédures de prise en charge médico-chirurgicale ayant pour objectif une réhabilitation ultra-précoce : analgésie efficace,

nutrition, kinésithérapie, éducation thérapeutique, transfert à domicile ou en centre de convalescence. De plus, du fait du caractère rétrospectif et de la durée de notre étude, nous n'avons pas pu évaluer l'incidence des douleurs chroniques.

Enfin, sur le plan des complications médico-chirurgicales, le faible effectif ne nous a pas permis de mettre en évidence une différence significative, notamment sur le plan infectieux qui pourrait être imputée à l'immunodépression morphino-induite.

3. Limites de l'étude

Sans perdre de vue le fait que notre étude est un travail préliminaire, de nombreuses limites et biais sont à souligner :

L'écart de durée de la reprise de transit avec une anesthésie comportant des morphiniques était important. De ce fait malgré un très faible effectif, une différence significative a pu être mise en évidence. Pour limiter les biais chez les témoins, un appariement selon la méthode du deux pour un a été effectué.

Nous nous sommes intéressés à une population très spécifique pour n'évaluer qu'un des aspects du bénéfice d'une anesthésie sans morphinique, en effet du fait du caractère rétrospectif de notre étude, il était aisé de retrouver la date de reprise de transit de notre effectif. Pour évaluer pleinement l'ensemble des bénéfices d'une OFA sur le plan de la stabilité hémodynamique, de la rapidité du réveil, des nausées vomissements post opératoires, de la qualité d'analgésie, de l'incidence des douleurs chroniques et des complications, seul une étude prospective randomisée et contrôlée permettra de répondre à l'ensemble de ces questions.

4. Pratiques de l'OFA à l'étranger et en France

A ce jour, il n'existe que quelques centres dans le monde à pratiquer l'OFA. En Belgique, le centre hospitalier de Bruxelles a ouvert la voie le premier avec les Dr De Kock et Lavandhomme [28]. Ils ont été pionniers dans l'utilisation des $\alpha 2$ agoniste en utilisant la clonidine. Aujourd'hui, JP Mulier (MD PhD) du centre hospitalier de Bruges poursuit cet héritage en communiquant sur cette pratique [18], et publiant sa première méta analyse en chirurgie bariatrique [29].

Aux USA, l'utilisation plus ancienne de la dexmedetomidine notamment en réanimation a permis plus facilement l'utilisation des $\alpha 2$ agoniste en anesthésie. L'intérêt de l'OFA se fait plus dans un contexte d'addiction aux opioïdes de la population générale, responsable de nombreux décès par overdose d'opiacés de synthèse ou d'opioïdes, en ascension croissante depuis 2014 (33000 décès en 2014 à 62500 en 2016) [30].

En France, le CHU de Rennes pratique l'OFA sous l'égide du Pr Estèbe au quotidien et propose de former les anesthésistes demandeurs. De même, le Dr Fuzier de l'institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole, applique l'OFA en association aux techniques d'ALR dans la gestion de la douleur cancéreuse.

IV. Conclusion

Dans cette étude préliminaire évaluant le bénéfice d'une anesthésie sans morphinique allant bien au delà de l'épargne morphinique préconisé dans le cadre d'une réhabilitation rapide, nous avons pu mettre en évidence une importante réduction de la durée de reprise de transit en chirurgie colorectale carcinologique programmée. L'anesthésie sans morphinique est en train de se développer et elle semble bien adaptée à la tendance actuelle de réhabilitation rapide mais cette pratique manque encore de

rationnel scientifique. Notre étude s'inscrit parmi les premières évaluations de cette technique et ouvre la voie à la publication d'études prospectives de plus grande envergure qui devront évaluer la sécurité, la qualité et l'impact de l'anesthésie sur l'apparition de douleurs chroniques.

Bibliographie

- [1] Alfonsi, P., K. Slim, M. Chauvin, P. Mariani, J.-L. Faucheron, and D. Fletcher. "Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée." *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 33, no. 5 (May 2014): 370–84. doi:10.1016/j.annfar.2014.03.007.
- [2] Anand, K. J., W. G. Sippell, and A. Aynsley-Green. "Pain, Anaesthesia, and Babies." *Lancet (London, England)* 2, no. 8569 (November 21, 1987): 1210.
- [3] Aubry, U., G. Carignan, D. Charette, M. Keeri-Szanto, and J. P. Lavallee. "Neuroleptanalgesia with Fentanyl-Droperidol: An Appreciation Based on More than 1000 Anaesthetics for Major Surgery." *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 13, no. 3 (May 1966): 263–71.
- [4] Oderda, Gary M, R.Scott Evans, James Lloyd, Arthur Lipman, Connie Chen, Michael Ashburn, John Burke, and Matthew Samore. "Cost of Opioid-Related Adverse Drug Events in Surgical Patients." *Journal of Pain and Symptom Management* 25, no. 3 (March 2003): 276–83. doi:10.1016/S0885-3924(02)00691-7.
- [5] International association for the study of pain <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>
- [6] Volkow, Nora D., and A. Thomas McLellan. "Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies." *The New England Journal of Medicine* 374, no. 13 (March 31, 2016): 1253–63.
- [7] Guirimand, F., X. Dupont, L. Brasseur, M. Chauvin, and D. Bouhassira. "The Effects of Ketamine on the Temporal Summation (Wind-up) of the R(III) Nociceptive Flexion Reflex and Pain in Humans." *Anesthesia and Analgesia* 90, no. 2 (February 2000): 408–14.
- [8] Gertler, R., H. C. Brown, D. H. Mitchell, and E. N. Silvius. "Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent." *Proceedings (Baylor University. Medical Center)* 14, no. 1 (January 2001): 13–21.
- [9] López-Álvarez, Servando, Monica Mayo-Moldes, Matilde Zaballos, Belen García Iglesias, and Rafael Blanco-Dávila. "Esmolol versus Ketamine-Remifentanyl Combination for Early Postoperative Analgesia after Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Trial." *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'anesthésie* 59, no. 5 (May 2012): 442–48. doi:10.1007/s12630-012-9684-x.
- [10] Yardeni, Israel Z., Benzion Beilin, Eduard Mayburd, Yuri Levinson, and Hanna Bessler. "The Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine on Postoperative Pain and Immune Function." *Anesthesia and Analgesia* 109, no. 5 (November 2009): 1464–69. doi:10.1213/ANE.0b013e3181bab1bd
Yardeni, Israel Z., Benzion Beilin, Eduard Mayburd, Yuri Levinson, and Hanna Bessler. "The Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine on Postoperative Pain and Immune Function." *Anesthesia and Analgesia* 109, no. 5 (November 2009): 1464–69. doi:10.1213/ANE.0b013e3181bab1bd.
- [11] Weerink, Maud A. S., Michel M. R. F. Struys, Laura N. Hannivoort,

- Clemens R. M. Barends, Anthony R. Absalom, and Pieter Colin. "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine." *Clinical Pharmacokinetics*, January 19, 2017. doi:10.1007/s40262-017-0507-7.
- [12] Pichot, C., D. Longrois, M. Ghignone, and L. Quintin. "Dexmédétomidine et clonidine : revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrénergiques dans la sédation en réanimation." *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 31, no. 11 (November 2012): 876–96. doi:10.1016/j.annfar.2012.07.018.
- [13] Hans GA, Lauwick SM, Kaba A, Bonhomme V, Struys MM, Hans PC, Lamy ML, Joris JL: Intravenous lidocaine infusion reduces bispectral index-guided requirements of propofol only during surgical stimulation. *Br J Anaesth* 2010, 105(4):471-479.
- [14] Mion, Georges. "Kétamine: Hypnotique, Analgésique et Anti-Hyperalgésique," SFAR 2015.
- [15] Hans, Grégory A., Besongo Bosenge, Vincent L. Bonhomme, Jean F. Brichant, Ingrid M. Venneman, and Pol C. Hans. "Intravenous Magnesium Re-Establishes Neuromuscular Block after Spontaneous Recovery from an Intubating Dose of Rocuronium: A Randomised Controlled Trial." *European Journal of Anaesthesiology* 29, no. 2 (February 2012): 95–99.
- [16] Herroeder, Susanne, Marianne E. Schönherr, Stefan G. De Hert, and Markus W. Hollmann. "Magnesium--Essentials for Anesthesiologists." *Anesthesiology* 114, no. 4 (April 2011): 971–93. doi:10.1097/ALN.0b013e318210483d.
- [17] Fawcett, W. J., E. J. Haxby, and D. A. Male. "Magnesium: Physiology and Pharmacology." *British Journal of Anaesthesia* 83, no. 2 (August 1999): 302–20.
- [18] Mulier, JP. "Pourquoi et Comment Éviter Les Opioides En Anesthésie Ambulatoire? « Le Opioid Paradox En Anesthésie », " 2014.
- [19] Sultana, Adrian, and MD FRCP Glasg FANZCA. "Opioid Free Anesthesia and Analgesia in the Bariatric Patient." *Anesthesiology* 8 (2015): 11.
- [20] Plunkett, Anthony, Michael Fahlgren, Brian McLean, and Derick Munday. "Opioid-Free Balanced Anesthesia for Cervical Ganglionectomy Subsequent to Recent Ultra Rapid Opioid Detoxification." *Pain Medicine* 10, no. 4 (May 2009): 767–70. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00610.x.
- [21] Feld, James M., William E. Hoffman, Martin M. Stechert, Ian W. Hoffman, and Ranga C. Ananda. "Fentanyl or Dexmedetomidine Combined with Desflurane for Bariatric Surgery." *Journal of Clinical Anesthesia* 18, no. 1 (February 2006): 24–28. doi:10.1016/j.jclinane.2005.05.009.
- [22] Mansour, MohamedAhmed, Ahmed AbdelaalAhmed Mahmoud, and Mohammed Geddawy. "Nonopioid versus Opioid Based General Anesthesia Technique for Bariatric Surgery: A Randomized Double-Blind Study." *Saudi Journal of Anaesthesia* 7, no. 4 (2013): 387. doi:10.4103/1658-354X.121045.
- [23] Ziemann-Gimmel, P., A. A. Goldfarb, J. Koppman, and R. T.

- Marema. "Opioid-Free Total Intravenous Anaesthesia Reduces Postoperative Nausea and Vomiting in Bariatric Surgery beyond Triple Prophylaxis." *British Journal of Anaesthesia* 112, no. 5 (May 1, 2014): 906–11. doi:10.1093/bja/aet551.
- [24] Bakan, Mefkur, Tarik Umutoglu, Ufuk Topuz, Harun Uysal, Mehmet Bayram, Huseyin Kadioglu, and Ziya Salihoglu. "Opioid-Free Total Intravenous Anesthesia with Propofol, Dexmedetomidine and Lidocaine Infusions for Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Study." *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 65, no. 3 (May 2015): 191–99. doi:10.1016/j.bjane.2014.05.001.
- [25] Kaba, Abdourahamane, Stanislas R. Laurent, Bernard J. Detroz, Daniel I. Sessler, Marcel E. Durieux, Maurice L. Lamy, and Jean L. Joris. "Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy." *Anesthesiology* 106, no. 1 (January 2007): 11-18-6.
- [26] McDonnell, John G., Brian O'Donnell, Gerard Curley, Anne Heffernan, Camillus Power, and John G. Laffey. "The Analgesic Efficacy of Transversus Abdominis Plane Block after Abdominal Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial." *Anesthesia and Analgesia* 104, no. 1 (January 2007): 193–97. doi:10.1213/01.ane.0000250223.49963.0f.
- [27] Marret, Emmanuel, Okba Kurdi, Paul Zufferey, and Francis Bonnet. "Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Patient-Controlled Analgesia Morphine Side Effects: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Anesthesiology* 102, no. 6 (June 2005): 1249–60.
- [28] De Kock, M., P. Lavandhomme, and J. L. Scholtes. "Intraoperative and Postoperative Analgesia Using Intravenous Opioid, Clonidine and Lignocaine." *Anaesthesia and Intensive Care* 22, no. 1 (February 1994): 15–21.
- [29] Singh, Preet Mohinder, Rajesh Panwar, Anuradha Borle, Jan P. Mulier, Ashish Sinha, and Basavana Goudra. "Perioperative Analgesic Profile of Dexmedetomidine Infusions in Morbidly Obese Undergoing Bariatric Surgery: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis." *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery* 13, no. 8 (August 2017): 1434–46. doi:10.1016/j.soard.2017.02.025.
- [30] Samuels, David, Abdullah Abou-Samra, Prachiti Dalvi, Devanand Mangar, and Enrico M. Camporesi. "Opioid-Free Anesthesia Results in Reduced Post-Operative Opioid Consumption." *Of 3* (2017): 2.

Annexes

Annexe 1 : Données statistiques

Tableau 1 : Les caractéristiques de la population étudiée sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
Age (ans)	64 (55–73)	63 (54–72)	0,76
Sexe (Féminin)	1/7	2/14	1
Poids (kg)	86 (73–99)	76 (55–97)	0,31
IMC (kg/m ²)	28,2 (23,4–33)	26,3 (20,3–32,3)	0,37
ASA 2	7 (100)	14 (100)	1
Score d'apfel	2 (1–3)	2 (1–3)	0,77
Antécédents cardio-vasculaires	2 (29)	9 (64)	0,24
Antécédents pulmonaires	2 (29)	7 (50)	0,64
Antécédents uro-néphrologiques	0 (0)	1 (7)	0,99
Antécédents neurologiques	1 (14)	4 (29)	0,25

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 2 : Les caractéristiques chirurgicales sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
Laparoscopie	7 (100)	14 (100)	1
Conversion en laparotomie	2 (29)	2 (14)	0,57
Stomie	3 (43)	3 (21)	0,35
Durée chirurgie (min)	226 ± 75	231 ± 105	0,76
Durée anesthésie (min)	348 ± 198	293 ± 115	0,71

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 3 : Les stratégies anesthésiques sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
Nb ampoules Dexmedetomidine par personne	2 ± 0,6	0 ± 0	-
dose de Dexmedetomidine (µg)	263 ± 159	0 ± 0	-
dose moyenne µg/kg/h temps chirurgical	0,8 ± 0,2	0 ± 0	-
<i>Hypnotiques</i>			
Propofol	7 (100)	1 (7)	>0,001
Sevoflurane	0 (0)	13 (93)	>0,001
Propofol (mg)	1720 ± 229	0 ± 0	-
Sufentanil (µg)	0 (0)	14 (100)	>0,001
Dose (µg)	0 ±	60 ± 24	-
protocole kétamine (2,5mg/ml) / lidocaïne (20mg/ml)	7 (100)	9 (64)	0,12
quantité totale utilisée (ml)	29 ± 15	5 ± 11	0,004
quantité de kétamine (mg)	73 ± 38	38 ± 41	0,09
Qt kétamine/h chirurgicale	19 ± 5	10 ± 10	0,04
quantité de lidocaïne (mg)	580 ± 302	75 ± 185	<0,001
Qt lidocaïne/h chirurgicale	149 ± 37	25 ± 58	<0,001
Magnésium	3 (43)	0 (0)	0,03
quantité utilisée (g)	1,3 ± 1,6	0 ± 0	-
<i>Curares</i>			
Rocuronium	5 (71)	11 (79)	0,99
quantité utilisée (mg)	104 ± 72	75 ± 54	0,13
Cisatracrium	2 (29)	3 (21)	0,99
quantité utilisée (mg)	15 ± 27	8 ± 17	0,13

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 4 : L'utilisation des traitements vaso-actif est décrite dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
Nicardipine	1 (14)	0 (0)	0,33
dose (mg)	0,5	0 ± 0	-
Éphédrine	0 (0)	5 (36)	0,04
Phényléphrine	0 (0)	3 (21)	0,04
Atropine	1 (14)	0 (0)	0,04
Aucun vasopresseur	6 (86)	6 (43)	0,04

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 5 : La stratégie de prévention des NVPO est décrite dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
prévention NVPO	7 (100)	7 (50)	0,04
Dexaméthasone	6 (86)	2 (14)	0,01
Dexaméthasone et Dropéridol	1 (14)	3 (21)	0,01
Dropéridol	0 (0)	2 (14)	0,01
Aucune	0 (0)	7 (50)	0,01
Volume de cristalloïdes perfusé en ml	2429 ± 345	2661 ± 830	0,73

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 6 : Les stratégies d'antalgiques IV sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
Antalgiques IV	7 (100)	14 (100)	
paracetamol	7 (100)	13 (93)	0,99
AINS	7 (100)	1 (7)	<0,001
nefopam	6 (86)	9 (64)	0,61
tramadol	4 (57)	11 (79)	0,35
morphine	2 (29)	3 (21)	0,99
Aucun	0 (0)	1 (7)	0,99
PCA post opératoire	2 (29)	3 (21)	0,99

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 7 : La répartition des types d'ALR est décrite dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
ALR	7 (100)	13 (93)	0,99
TAP bloc	3 (43)	4 (29)	0,64
Péridurale	0 (0)	2 (14)	0,53
Cathéter péri-cicatriciel	5 (71)	6 (43)	0,36
Infiltration	1 (14)	2 (14)	1
Aucune	0 (0)	1 (7)	0,99

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 8 : Le temps passé en SSPI est décrit dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
temps passé en SSPI (min)	131 ± 97	116 ± 38	0,5
Aldrete score à 9/10 (en x min)	81 ± 106	43 ± 26	0,55
NVPO	0 (0)	1 (7)	0,99
drogue utilisée : metoclopramide	0 (0)	1 (7)	0,99
EVA H+10min post extubation	1 ± 2	2 ± 4	0,33
EVA H+20min	1 ± 2	2 ± 3	0,37
EVA H+30min	1 ± 2	1 ± 3	0,58
EVA H+40min	1 ± 1	2 ± 3	0,24
EVA H+50min	0 ± 0	1 ± 3	0,35
EVA H+1heure	0 ± 1	1 ± 2	0,99

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 9 : Le recours aux antalgiques de secours est décrit dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
Antalgiques de secours utilisés ?	1 (14)	8 (57)	0,16
Morphine	0 (0)	4 (29)	0,27
Morphine PCA	0 (0)	2 (14)	0,27
Nefopam	0 (0)	1 (7)	0,27
Profenid	2 (29)	1 (7)	0,27
aucun	5 (71)	6 (43)	0,27
quantité de morphine consommée	2 ± 3	4 ± 6	0,47

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 10 : Les effets secondaires de la stratégie anesthésique sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
retard de réveil	1 (14)	0 (0)	0,36
nausées, vomissements	1 (14)	1 (7)	0,99
hyperalgie	2 (29)	7 (50)	0,64
aucun effet secondaire anesthésique	4 (57)	7 (50)	0,99
délai avant transit (j)	1,9 ± 0,9	3,4 ± 0,8	0,003

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 11 : Les complications post opératoires sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
hémorragie	1 (14)	0 (0)	0,36
sepsis	0 (0)	3 (21)	0,52
aucune complication chirurgicale	6 (86)	11 (79)	0,99
autres complications	0 (0)	0 (0)	1

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Tableau 12 : La durée d'administration post opératoire des traitements antalgiques est décrite dans le tableau ci-dessous :

	Cas	Témoin	p*
	Médiane (écart type) ou n (%), n = 7	Médiane (écart type) ou n (%), n = 14	
durée paracétamol (jour)	5,6 ± 1,5	8,9 ± 3,9	0,07
durée AINS	0,1 ± 0,4	0 ± 0	0,19
durée tramadol	2,3 ± 2,5	3,4 ± 1,8	0,27
durée nefopam	0,4 ± 1,1	2 ± 1,8	0,04
durée PCA	0,4 ± 1,1	0,4 ± 0,9	0,99
quantité de morphine (mg)	0 ± 0	0 ± 0	-
durée intervention-sortie	6,9 ± 2,9	11,8 ± 6,2	0,12
temps en jour: retour de transit- sortie	5 ± 2,8	8,4 ± 6,3	0,48

*test exact de Fischer (variables qualitatives) ou test non paramétrique de Wilcoxon (variables quantitatives).

Les données sont présentées sous forme de moyenne et écart type, ou effectif (pourcentage).

Annexe 2 : Déroulement pratique d'une anesthésie en OFA

1. Le choix de l'α 2 agoniste

- Chirurgie de durée prévisible inférieure à 1,5 heure : dexmedetomidine
- Chirurgie de durée prévisible supérieure à 1,5 heure et stimulation intense : dexmedetomidine
- Chirurgie de durée prévisible supérieure à 1,5 heure et stimulation modérée à faible: clonidine

2. Conduite pratique d'une anesthésie sans morphinique

- Pas de différence sur les objectifs de prise en charge.
- Monitoring de la profondeur par PSI® de Massimo (effet d'épargne hypnotique pouvant aller jusqu'à 90% pour les halogénés, et 30% pour le propofol en AIVOC).

Induction :

- Dexmedetomidine : dose de charge : 0,5 à 1 µg/kg calculée sur le poids idéal théorique (PIT) en 20 min, ou clonidine de 1 à 4 µg/kg calculée sur le PIT en 20 min
- Lidocaïne 1,5 mg/kg PIT
- Kétamine 0,25 à 0,5 mg/kg PIT
- Propofol 2,5 mg/kg PIT
- Curare à posologie habituelle pour l'intubation orotrachéale

Entretien :

- Chirurgie < **1,5h** : cholécystectomie, by-pass
 - Desflurane
 - Curare
 - Lidocaïne kétamine
- Chirurgie > **1,5h** : colectomie, chirurgie pancréatique
 - Desflurane / propofol AIVOC
 - Curare
 - Lidocaïne IVSE : 2mg/kg/h, Kétamine IVSE : 0,25 mg/kg/h pendant 4h, puis demi dose en débit continu
 - Dexmedetomidine IVSE : 0,3 à 1 µg/kg/h calculée sur le PIT

Réveil :

- Dexmedetomidine IVSE, arrêt 30 à 40 min avant la fin de l'intervention
- Halogénés, et propofol AIVOC, arrêt selon la chronologie habituelle.

Place des adjuvants :

- Dexaméthasone : 0,1 à 0,2 mg/Kg
- MgSO4 : 40 mg/kg PIT en 20 min
- Vasodilatateurs (nicardipine)
- Béta bloqueurs

Protocole d'analgésie :

- Réalisation de bloc analgésique
- Paracétamol 1g
- Nefopam 20mg
- AINS en l'absence de contre indications

3. Conduite à tenir en cas d'hypertension et/ou de tachycardie

En cas d'hypertension (tension artérielle systolique supérieure à 140mmHg et/ou diastolique supérieur à 90mmHg) et de tachycardie (fréquence supérieure à 110 battements par minute) :

- Vérifier la profondeur de l'anesthésie.
- Contrôler le diamètre pupillaire (reflet de la sympatholyse) :
 - en cas de mydriase majorer les doses d' α 2 agonise par l'augmentation de la vitesse de la dexmedetomedine IVSE, ou une réinjection IV à dose réduite selon les mêmes modalités que pour l'induction.
 - En cas de myosis : antihypertenseur, ou β -bloquant.

VU

NANCY, le 07 septembre 2017
Le Président de Thèse

Professeur Marie-Reine LOSSER

NANCY, le 15 septembre 2017
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10 015

NANCY, le 21 septembre 2017

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La prise en charge chirurgicale des patients tend de plus en plus vers une réhabilitation rapide. Les stratégies anesthésiques ont donc évoluées vers une épargne morphinique, afin de diminuer leurs effets secondaires, avec une approche excluant l'utilisation d'opioïdes: l'opioïd free anesthesia (OFA). Notre étude préliminaire évalue rétrospectivement la faisabilité, la qualité et la sécurité de l'OFA dans le cadre d'une chirurgie programmée et en cerne les limites.

Méthode : Cette étude rétrospective cas témoin a inclus 7 patients répondant aux critères d'inclusion ayant bénéficiés d'une OFA avec utilisation d'un $\alpha 2$ agoniste central, dans le cadre d'une chirurgie colorectale laparoscopique programmée. Un appariement des sujets avec une cohorte témoin (n=14) a eu lieu en deux pour un selon l'âge (± 10 ans), le sexe et le type de chirurgie. Le critère de jugement principal était le délai de reprise du transit évalué en jours. L'ensemble des témoins a bénéficié d'une épargne morphinique avec la réalisation d'un bloc antalgique selon les recommandations de réhabilitation rapide.

Résultats : Il s'agit de patients très majoritairement masculins âgés de 64 (55–73) ans, ASA 2, similaires au groupe témoin. Le délai de reprise du transit dans le groupe OFA était très largement raccourci de $1,9 \pm 0,9$ jours versus $3,4 \pm 0,8$ jours chez les patients témoin ($p=0,003$). Les objectifs secondaires comme les nausées vomissements post opératoires, la qualité d'analgésie, et la durée d'hospitalisation n'atteignaient pas un degré de significativité. Le recours à un traitement vasopresseur était diminué dans le groupe OFA.

Conclusion : Le résultat principal de cette étude montre que les patients bénéficiant d'une OFA ont une reprise de transit plus précoce, ce qui s'inscrit bien dans la réhabilitation rapide. Cette étude préliminaire encourage à évaluer une stratégie anesthésique OFA par des études prospectives multicentriques pour trouver sa place dans la prise en charge péri opératoire.

Preliminary study on the impact of an opioid-free anesthesia strategy on bowel function recovery, after elective laparoscopic surgery for a colorectal cancer

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

MOTS CLES: anesthésie sans morphinique, ileus, alpha 2 agoniste, dexmetedomidine

INTITULÉ ET ADRESSE:

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
