

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2020

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

EN ANESTHESIE-REANIMATION

par

Pierre Antoine PERREAU

Né le 27 novembre 1991 au Mans

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2020

**Evaluation d'un protocole d'anesthésie sans opiacé (OFA)
utilisant la dexmédétomidine en chirurgie lourde du rachis**

Une étude monocentrique de type avant/après

Président du jury : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Antoine BOS

Remerciements

Au Professeur Antoine ROQUILLY pour avoir accepté de présider ce jury. Chaque entretien avec toi m'a donné l'impression d'effectuer un petit pas de plus vers une vérité scientifique. Merci pour ton investissement considérable auprès des internes d'anesthésie réanimation. Merci de nous donner l'envie d'apprendre et de lire toujours plus.

Au Professeur Corinne LEJUS, pour ces années d'enseignement qui nous ont notamment appris la rigueur indispensable à l'exercice de notre métier. Je vous témoigne mon plus profond respect.

Au Professeur Hélène BELOEIL, pour avoir accepté de juger ce travail. Il existe peu de médecin ayant une expertise avancée sur l'OFA. Votre présence au sein du jury est donc pour moi un immense honneur.

A mon directeur de thèse, le Docteur Antoine BOS, pour son soutien sans faille tout au long du projet. Sans toi ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Ton implication dans la mise en place du protocole au bloc opératoire, ta disponibilité pour chercher des solutions aux problèmes et tes précieux conseils de rédaction ont été le ciment pour bâtir cette thèse. Sur un plan plus personnel, merci pour ton amitié et pour ces mémorables moments de décompression partagés en dehors de l'hôpital, dont beaucoup m'ont littéralement coupé le souffle !

Au Docteur William BARON, pour avoir insufflé une dynamique sans égale au bloc opératoire de Nantes en apportant ton expérience et tes connaissances sur l'OFA. Tu as été l'architecte des fondations de ce travail. Reçois pour cela toute ma gratitude.

A mes ami(e)s, mes co-internes, mes chefs, mes collègues infirmier(e)s et aide-soignant(e)s, à toutes ces belles rencontres au cours de mes études de médecine, pour avoir transformé ce parcours étudiant en parcours de vie d'une richesse inestimable.

Hugo (et bien-sûr Adeline !), je repense ému à tous ces instants de joies et de galères qui resteront gravés dans ma mémoire. Nico, Paul, Sarah, Antoine, ce groupe de grimpe qui a vite évolué en groupe d'amis fidèles, toujours partant pour plus de projets, pour plus de musique, pour plus de folies... Damien, Hakim, merci d'avoir partagé cette passion du monde sous-marin, entre deux inspirations. Romain, merci pour tes si bons conseils médicaux, littéraires et gastronomiques (je propose ici le concept de « soupe existentielle thérapeutique »)! Merci à l'équipe incroyable de Saint Nazaire, en particulier à Maud, Jérôme, avec qui il me tarde tant de refaire un « swim and beer », et à Pierre-Paul, qui m'a rappelé que la vie ne devait jamais cesser d'être une aventure! Je n'oublie pas non plus les chirurgiens : Luc, Xavier, Vincent, qui m'ont accueillis avec tant de bienveillance. Merci à Donatien, Maelle, Laurène, Ségolène, Fabien, Isabelle, Camille, Armel, Gauthier, Morgane, Anaïs, Lucas, Justine, Côme, Marie, Clément,... et à tous les autres internes que j'ai pu rencontrer, d'avoir illuminé mon quotidien ces dernières années.

A mes ami(e)s de plus longue date,

Perle, Tim, Marie-Lise, Pierre. Vous m'avez vu grandir bien avant la médecine et m'avez soutenu tout au long de ce long parcours, y compris dans les périodes où je me rendais peu disponible. Vous faites partie des piliers indispensables à mon équilibre.

A ma famille que j'aime profondément.

A mon père Patrick, qui m'a souvent donné la force de me dépasser et de surmonter nombre de difficultés. A ma mère, Florence, pour son écoute unique, pour ses conseils avisés, pour avoir toujours su trouver les mots justes quand il le fallait. A mon petit frère, Paul-Emile, qui me rend si fier de par son parcours et ses immenses qualités humaines. Nos différences sont un trésor inestimable dans lequel je puise sans cesse l'inspiration pour les choix de la vie. A mes grands-parents pour l'amour et l'attention qu'ils apportent à chacun de leur petits-enfants (et arrière petits-enfants !). A mes oncles, tantes, cousins et cousines qui m'ont permis de vivre une enfance si heureuse et n'ont cessé de m'accompagner depuis.

Enfin, à Audrey, pour notre amour inconditionnel.

Ce parcours est notre parcours avant tout, car nous avons marché ensemble d'un bout à l'autre du chemin. Tu es l'axe autour duquel je construis ma vie. Même si la distance, les concours, les gardes (et mon sale caractère ?) ont pu quelques fois nous faire vaciller, nous nous sommes toujours relevés plus forts ensuite. Je profite aujourd'hui pleinement du bonheur quotidien de vivre à tes côtés. Merci de partager ton énergie chaque jour. Merci pour nos projets, nos échanges, nos voyages, nos rigolades, nos idées farfelues. Merci pour ton soutien constant. Merci pour ta sensibilité et pour les innombrables attentions que tu as pour moi et pour les autres. Merci d'être là, tout simplement, et de me permettre de comprendre un peu mieux qui je suis.

M.O.A.

Table des Matières

Remerciements	2
Table des Matières	5
Liste des abréviations	6
Introduction	7
I. Fondement de l'utilisation des opiacés en anesthésie : concept d'anesthésie équilibrée... 7	
II. Effets indésirables des opiacés en période péri-opératoire.....	8
III. L'OFA : pharmacologie et réalisation pratique.....	13
V. Douleur postopératoire et Récupération Améliorée Après Chirurgie (RAAC) du rachis .	18
VI. Hypothèse et objectif	19
Matériels et méthodes	20
I. Type d'étude	20
II. Population.....	20
III. Phase avant : de janvier 2017 à décembre 2017 (groupe S)	21
IV. Phase après : de décembre 2017 à décembre 2018 (groupe O).....	21
V. Critères de jugement	26
VI. Collecte des données.....	26
VII. Analyse statistique	27
VIII. Ethique.....	27
Résultats	28
I. Population de l'étude	28
II. Critère de jugement principal.....	30
III. Critères de jugement secondaires	32
Discussion	37
I. Intérêt de la mise en place d'un protocole d'OFA : validité et limites de l'étude.....	37
II. Obstacles à la mise en pratique de l'OFA au bloc opératoire	39
III. Perspectives.....	43
Conclusion	48
Bibliographie	49
Résumé	63

Liste des abréviations

AINOC : Anesthésie INhalatoire à Objectif de Concentration

AIVOC : Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration

ASA : American Society of Anesthesiologists

BIS : Index Bi-Spectral

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EVA : Echelle Visuelle Analogique

HIO : Hyperalgésie Induite par les Opiacés

IADE : Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat

IV : Intra-Veineuse

IVSE : Intra-Veineuse à la Seringue Electrique

MAR : Médecin Anesthésiste Réanimateur

NVPO : Nausées et Vomissements Postopératoires

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

OFA : Opioid Free Anesthesia

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCA : Patient Controlled Analgesia

PTC : Post Tetanic Count

RAAC : Récupération Améliorée Après Chirurgie

SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

VVP : Voie Veineuse Périphérique

VS-AI : Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire

Introduction

Nous présenterons dans un premier temps le concept d'anesthésie balancée, à l'origine de l'utilisation des opiacés dans les pratiques actuelles d'anesthésie. Nous exposerons dans un deuxième temps les limites de l'utilisation des opiacés en anesthésie, en détaillant notamment leurs principaux effets indésirables. Sur la base de ces données, nous argumenterons enfin l'intérêt et les modalités d'un protocole d'anesthésie sans opiacé (OFA).

I. Fondement de l'utilisation des opiacés en anesthésie : le concept d'anesthésie balancée

L'objectif principal de l'anesthésie au bloc opératoire est d'assurer la stabilité des fonctions vitales tout au long du geste chirurgical. Avant l'introduction du concept d'anesthésie balancée, par Cécil Gray, en 1946¹, l'anesthésie générale reposait uniquement sur l'utilisation d'un hypnotique, ce qui était pourvoyeur d'une instabilité hémodynamique majeure. En effet, le stimulus chirurgical induit un stress sur l'organisme responsable d'une hyperactivité sympathique caractérisée par plusieurs manifestations cliniques telle que tachycardie, pic hypertensif et difficultés ventilatoires. Le contrôle de cette hyperactivité sympathique impliquait dans ce contexte d'augmenter la dose d'hypnotique et, de fait, d'en majorer les effets indésirables (dépression cardiovasculaire, sédation prolongée, toxicité hépatique, etc...). Le concept d'anesthésie balancée repose quant à lui sur l'administration conjointe de 3 classes médicamenteuses ayant chacune un objectif distinct. Les hypnotiques entraînent la perte de conscience, les curares la relaxation musculaire et les opiacés l'analgésie, permettant ainsi de limiter le retentissement du stress chirurgical sur

l'organisme. C'est à partir de 1962 que l'anesthésie balancée connaît son plein essor avec la commercialisation par Paul Janssens² d'un nouvel opiacé de synthèse, le fentanyl. L'anesthésie balancée deviendra alors progressivement le standard de l'anesthésie moderne. Aujourd'hui, le fentanyl et ses dérivés (sufentanil, alfentanil, remifentanil) sont en effet utilisés presque constamment lors d'une anesthésie générale.

Malgré le rationnel de l'administration des opiacés en anesthésie, leur utilisation n'est pourtant pas dénuée d'effets indésirables.

II. Effets indésirables des opiacés en période péri-opératoire

L'administration d'opiacés au cours d'une anesthésie induit une morbi-mortalité dont les manifestations les plus fréquentes sont la dépression respiratoire, les nausées et vomissements postopératoires, l'iléus et la rétention aiguë d'urine. Nous aborderons également dans ce chapitre les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie induite par les opiacés.

1) Dépression respiratoire

Lutter contre la survenue de l'insuffisance respiratoire postopératoire liée aux opiacés reste aujourd'hui un enjeu majeur de la prise en charge anesthésique, car elle est associée à une morbidité-mortalité importante³. En effet, l'insuffisance respiratoire induite par les opiacés survient dans 3 à 17% des cas selon le type de chirurgie⁴.

Sur le plan pharmacologique, le système des opiacés comporte 3 types de récepteurs (μ , δ et κ) disséminés dans l'ensemble du système nerveux central. Or, la stimulation des récepteurs μ induit également une hypoventilation, indissociable de l'effet analgésique recherché⁵.

En période postopératoire, le risque de dépression respiratoire est directement lié aux modalités d'anesthésie. L'augmentation des doses d'opiacés pendant la période péri-opératoire ainsi que l'utilisation d'hypnotiques à élimination longue sont effectivement associés à la survenue plus fréquente de dépression respiratoire⁶.

Certains patients, comme ceux atteints de syndrome d'apnée obstructif du sommeil, sont particulièrement à risque de présenter ces complications respiratoires en période postopératoire (hypoventilation, apnée, désaturation)⁷. Le développement de stratégies anesthésiques alternatives permettant de diminuer la consommation d'opiacés et donc les complications respiratoires pourrait donc s'avérer bénéfique chez ces patients.

2) Nausées et vomissement postopératoires (NVPO), iléus et rétention urinaire

Les opiacés altèrent la motilité du tube digestif et sont pourvoyeurs de rétention urinaire.

Les NVPO sont une complication fréquente de l'anesthésie. Ils surviennent après une anesthésie générale chez 20 à 50% des patients⁸ et sont à l'origine d'inconfort et de douleurs abdominales. Dans certains cas, ils peuvent majorer une hypertension intracrânienne ou intra oculaire ou encore être responsables d'un saignement ou d'un lâchage de suture. Il est démontré que l'utilisation d'opiacés dans la période péri-opératoire est un facteur favorisant majeur des NVPO⁹.

L'iléus postopératoire est défini comme un ralentissement ou un arrêt du transit après une intervention chirurgicale. Son incidence peut atteindre jusqu'à 30% selon le type de chirurgie¹⁰. Il concerne par exemple 10% des patients après une chirurgie du rachis¹¹. L'administration d'opiacés est là encore un facteur de risque majeur de l'apparition d'un iléus postopératoire, avec un effet dose-dépendant¹². La stimulation agoniste des

récepteurs aux opiacés μ et κ exprimés au niveau des neurones de la sous-muqueuse digestive et des plexus mésentériques entraîne en effet une diminution du péristaltisme et des sécrétions du tractus gastro-intestinal¹³. De plus, l'impact médico-économique de l'iléus postopératoire est important. A titre d'exemple, en chirurgie digestive, il s'accompagne d'un allongement du séjour hospitalier moyen de 35% et d'une augmentation des coûts liés aux soins de plus de 45%¹⁴.

L'incidence de la rétention urinaire postopératoire est mal connue en raison de l'absence de définition standardisée. Plusieurs facteurs de risque sont cependant bien identifiés, parmi lesquels l'utilisation des opiacés, avec un effet dose-dépendant¹⁵.

3) Tolérance et hyperalgésie

L'utilisation postopératoire des opiacés induit deux effets paradoxaux liés aux phénomènes de neuro-adaptation : la tolérance et l'hyperalgésie induite par les opiacés (HIO)¹⁶. Nous définirons ces deux phénomènes qui sont à l'origine du cercle vicieux existant entre douleur postopératoire et administration d'opiacés.

La tolérance, ou tachyphylaxie, est un phénomène pharmacologique par lequel l'exposition répétée à une substance induit une diminution de son effet sur l'organisme. Autrement dit, il sera nécessaire d'utiliser des doses de plus en plus élevées au fur et à mesure du temps pour obtenir un même effet. Au niveau cellulaire, ce phénomène s'explique par une inactivation (internalisation, phosphorylation) ou une down-régulation des récepteurs aux opiacés¹⁷.

L'HIO est un phénomène clinique défini comme une sensibilité accrue de l'organisme à la douleur. La réponse à un stimulus douloureux est ainsi amplifiée. Par

extension, l'HIO comprend aussi le phénomène d'allodynie, c'est-à-dire une douleur induite par un stimulus normalement non douloureux.

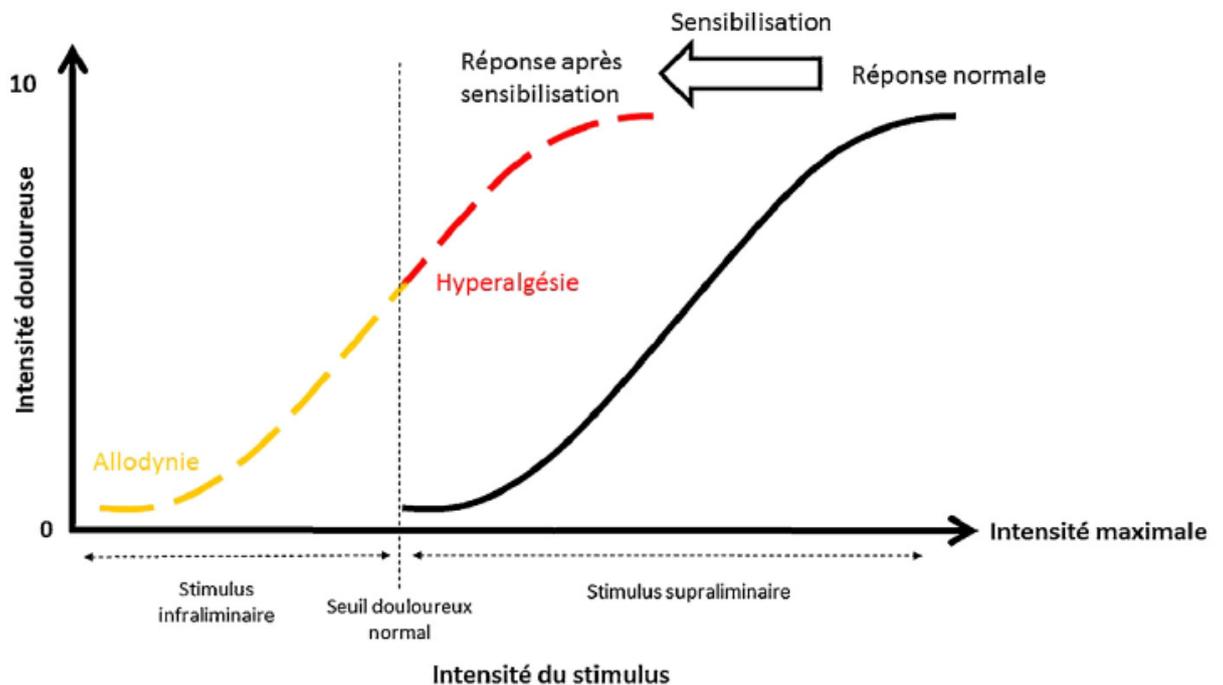


Schéma 1 : Phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie¹⁸

La courbe « réponse normale » (trait plein noir) représente la relation entre l'intensité d'un stimulus et l'intensité de la réponse douloureuse. Après sensibilisation, on observe que la courbe est décalée vers la gauche (courbe pointillée). Dans l'hyperalgésie (en rouge) l'intensité du stimulus atteignant le seuil douloureux produit une douleur plus intense. Dans l'allodynie (en orange), une intensité de stimulus inférieure au seuil douloureux produit des douleurs.

Parmi les opiacés de synthèse utilisés en peropératoire, le rémifentanil est considéré comme particulièrement pourvoyeur d'HIO, comme le montre la méta-analyse de Fletcher en 2014¹⁹. La physiopathologie de l'HIO est complexe et n'est que partiellement élucidée. Les opiacés pourraient stimuler, via les récepteurs μ , de nombreuses voies de signalisation alternatives pouvant être à l'origine du phénomène¹⁷. On citera notamment le rôle des récepteurs synaptiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA), présents dans la moelle épinière, dont l'inhibition prévient le développement de l'HIO²⁰. D'autres voies de signalisation

conduisant à l'expression de peptides comme la dynorphine, de facteurs de croissance comme le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) et de cytokines pro-inflammatoires pourraient être impliquées¹⁷.

Dès 1999, Chia et. al montrent que l'administration d'une dose peropératoire élevée de fentanyl est corrélée à une consommation plus importante de fentanyl en postopératoire²¹, ce qui correspond à la traduction clinique de ces deux phénomènes de tolérance et d'HIO. Soulignons qu'en pratique clinique, il est difficile de distinguer tolérance et HIO lors de l'évaluation de la douleur post-opératoire aiguë.

Ces phénomènes de tolérance et d'HIO complexifient donc la gestion de la douleur postopératoire en plaçant le patient au cœur d'un cercle vicieux où l'administration de fortes posologies d'opiacés participe elle-même indirectement à la douleur du patient, conduisant à majorer d'autant plus les doses d'opiacés et leurs effets adverses (schéma 2).

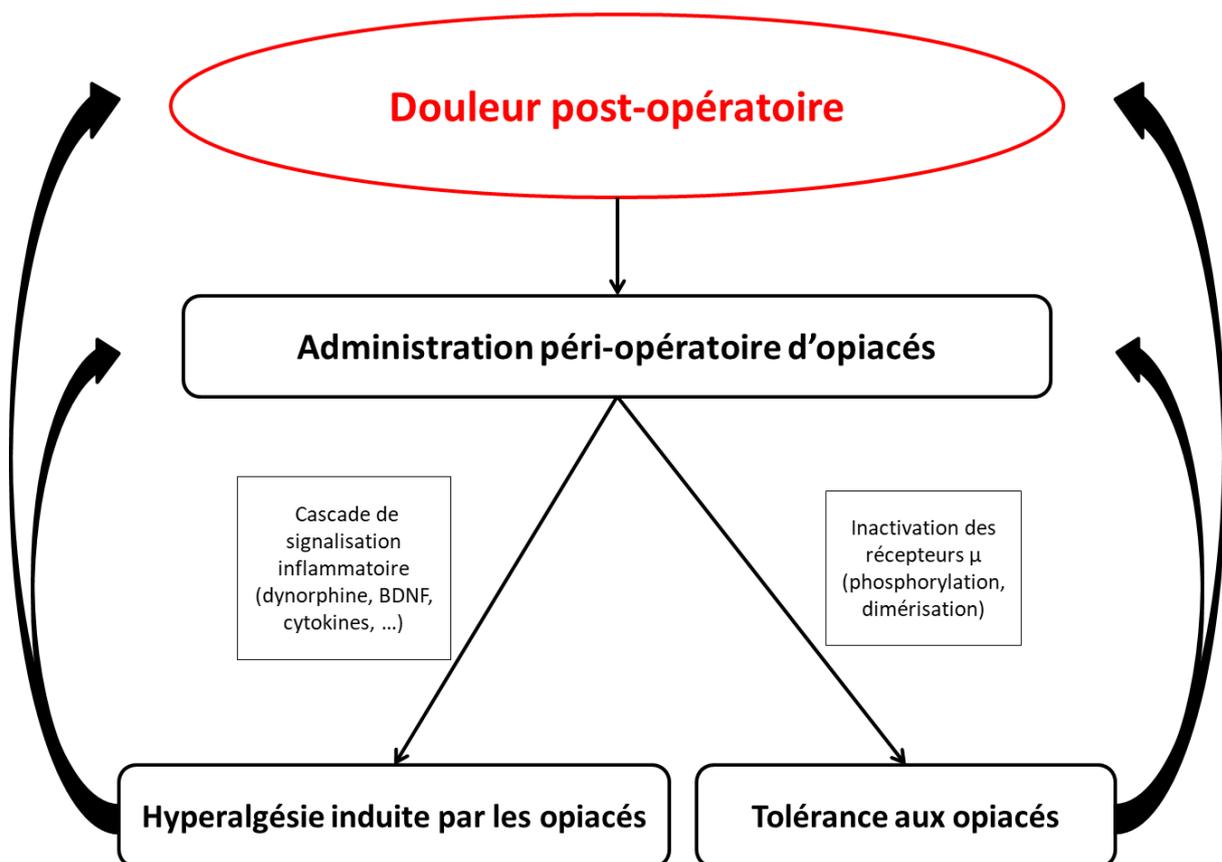


Schéma 2 : Cercle vicieux douleur postopératoire/opiacés/HIO et tolérance

Malgré leur effet analgésique puissant, les opiacés sont donc à l'origine de nombreux effets indésirables. Ainsi, la dynamique actuelle vise à limiter l'utilisation des opiacés en période péri-opératoire en développant des stratégies alternatives : il s'agit de l'anesthésie sans opiacé (OFA).

Les objectifs de l'OFA sont, tout en assurant une stabilité hémodynamique peropératoire, de diminuer les douleurs postopératoires, de faciliter la réhabilitation postopératoire précoce après une chirurgie et d'éviter les effets indésirables des opiacés.

III. L'OFA : pharmacologie et réalisation pratique

Mettre en place un protocole d'OFA sans utilisation d'opiacé en peropératoire tout en assurant la stabilité des paramètres hémodynamiques nécessite donc un médicament qui inhibe la réponse de l'organisme au stimulus chirurgical. La dexmédétomidine, dont nous présenterons les caractéristiques, remplit cette fonction. Il s'agit de la véritable clé de voûte permettant de mettre en œuvre un protocole d'OFA. Nous détaillerons également les autres molécules permettant de diminuer l'administration d'opiacés dans la période péri-opératoire : la kétamine, la lidocaïne et le sulfate de magnésium.

1) Dexmédétomidine

La dexmédétomidine obtient l'autorisation de mise sur le marché en Europe en 2011 dans l'indication : « sédation en unité de soins intensifs ». Ses propriétés sympatholytiques ouvrent cependant de grandes perspectives en anesthésie, plus spécifiquement dans le cadre de l'OFA.

La dexmédétomidine est un α_2 -agoniste d'action centrale. Sa liaison avec les récepteurs α_2 -adrénergiques, présents sur le système nerveux central et périphérique, inhibe la libération

endogène de noradrénaline et bloque ainsi la réponse sympathique. Elle atténue donc les variations de pression artérielle et de fréquence cardiaque liées à un stimulus douloureux²². Il existe également un effet sédatif utilisant des voies similaires au sommeil physiologique (inhibition du locus coeruleus)²³, et un effet analgésique probable²⁴. Sur le plan hémodynamique, la dexmédétomidine entraîne une diminution de la pression artérielle et une bradycardie. La durée d'action est relativement courte, la demi-vie d'élimination étant de 2h²⁵. La dexmédétomidine est métabolisée au niveau hépatique par la voie du cytochrome P450, puis les métabolites inactifs sont éliminés principalement par voie urinaire. Les principales contre-indications sont les blocs de conduction cardiaques de haut grade non appareillés et l'hypotension non contrôlée.

En soins intensifs, il existe de nombreuses données sur l'utilisation de la dexmédétomidine. L'administration IVSE peut être indiquée en première intention pour obtenir une sédation légère. L'un des intérêts en serait de limiter l'apparition d'un délirium, complication fréquente en soins intensifs²⁶.

En anesthésie, il est montré depuis les années 1990 que l'utilisation de la dexmédétomidine lors d'une anesthésie générale permet de réduire les posologies d'hypnotiques²⁷. En 2013, Schnabel et al. montrent que l'administration peropératoire de dexmédétomidine comparée à un placebo diminue la douleur et la consommation postopératoire d'opiacés ainsi que l'incidence des NVPO²⁸. Seules quelques études évaluent cependant la dexmédétomidine dans des protocoles d'anesthésie sans opiacé. Une première étude randomisée inclut 41 patients de chirurgie digestive sans retrouver de différence de stabilité hémodynamique peropératoire entre le groupe recevant du sufentanil et le groupe recevant la dexmédétomidine²⁹. En chirurgie du rachis, la dexmédétomidine est comparée au fentanyl dans une étude de 2008 incluant 50 patients. Les deux groupes ont une stabilité

hémodynamique peropératoire similaire, mais le groupe dexmédétomidine présente moins de NVPO ainsi qu'un recours plus tardif aux opiacés en postopératoire³⁰. Les patients obèses sont particulièrement exposés aux complications respiratoires induites par les opiacés. Une étude pilote menée sur 20 patients en chirurgie bariatrique compare 2 groupes recevant soit de la dexmédétomidine, soit du fentanyl, en association avec du desflurane. Le groupe recevant la dexmédétomidine présente des scores de douleur inférieurs en postopératoire et une consommation diminuée de morphine³¹. Enfin, une étude plus large conduite en 2014 sur 124 patients en chirurgie bariatrique compare un protocole d'OFA utilisant propofol, kétamine et dexmédétomidine à un second protocole classique utilisant sévoflurane et fentanyl. Elle conclue à une réduction significative des NVPO dans le groupe OFA³².

Les données disponibles comparant la dexmédétomidine aux opiacés en peropératoire sont donc encourageantes mais peu nombreuses. D'autres molécules sont par ailleurs connues pour permettre une épargne péri-opératoire en opiacés.

2) Kétamine

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA. Elle fait partie de l'arsenal thérapeutique utilisé pour l'analgésie péri-opératoire. Sa capacité à lutter contre l'HIO est mise en évidence dans l'étude randomisée de Joly et al. , réalisée sur 75 patients³³. Dans cette étude, l'hyperalgésie induite par une dose élevée de rémifentanyl est prévenue par l'administration de kétamine peropératoire. Une méta-analyse portant sur 47 études randomisées réalisée en 2011 par Laskowski et al. montre que l'administration peropératoire de kétamine réduit la consommation d'opiacés en postopératoire. Cet effet est d'autant plus significatif pour les interventions douloureuses comme la chirurgie thoracique ou la chirurgie orthopédique majeure³⁴. La kétamine semble également diminuer

les variations de la pression artérielle liées au stimulus chirurgical³⁵. Les effets indésirables de la kétamine sont limités. Il s'agit d'hallucinations et de cauchemars, qui surviennent essentiellement pour des doses supérieures à 0,5 mg/kg.

Ces constatations ont permis de recommander l'administration de kétamine au cours des chirurgies pourvoyeuses de douleurs aiguës intenses ou de douleurs chroniques postopératoires³⁶ selon le schéma suivant : 0,5 mg/kg en bolus après l'induction, suivie d'une administration IVSE de 0,125 à 0,25 mg/kg/h.

3) Lidocaïne intraveineuse

La lidocaïne est un anesthésique local de la famille des amino-amides. Il existe une littérature abondante montrant que son administration intraveineuse au court d'une chirurgie abdominale ou rachidienne réduit la douleur et la consommation d'opiacés en postopératoire³⁷. Elle accélère également la reprise du transit, facilite la réhabilitation postopératoire et diminue ainsi la durée d'hospitalisation^{38,39}.

Les mécanismes d'action de la lidocaïne intraveineuse sont multiples. Le blocage de plusieurs canaux ioniques dont les canaux sodiques voltage-dépendants pourrait expliquer ses propriétés analgésique et anti-inflammatoire. Il existe aussi une inhibition indirecte des récepteurs NMDA par une voie différente de celle de la kétamine⁴⁰.

Les recommandations actuelles proposent d'administrer la lidocaïne intraveineuse chez les patients opérés d'une chirurgie abdomino-pelvienne ou rachidienne selon le schéma suivant : un bolus de 1 à 2 mg/kg suivi d'une administration continue de 1 à 2 mg/kg/h³⁶.

4) Sulfate de magnésium (MgSO₄)

Il existe plusieurs preuves de l'efficacité analgésique postopératoire du MgSO₄, qui agit lui aussi comme un inhibiteur non compétitif des récepteurs NMDA. La dernière méta-analyse publiée en 2015 par Guo et al. inclut 27 études randomisées. Elle conclut à une différence significative sur la douleur postopératoire en faveur du MgSO₄, en particulier en chirurgie orthopédique et en chirurgie cardiaque⁴¹. Il est également possible que le MgSO₄ favorise la stabilité hémodynamique peropératoire en limitant les variations de fréquence cardiaque³⁵. A noter enfin que l'administration conjointe de sulfate de magnésium et de curare peut s'accompagner d'une prolongation de la durée du blocage neuromusculaire⁴², ce qui rend de fait indispensable le monitoring peropératoire de la curarisation.

5) Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les AINS appartiennent à la famille des antalgiques de palier 1 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Leur action passe par une inhibition de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines. Un protocole d'analgésie multimodal incluant les AINS s'accompagne en effet d'une diminution des effets indésirables liés aux opiacés⁴³. La méta-analyse de Zhang et. al effectuée sur 408 patients montre par exemple une diminution des scores de douleur postopératoire et une épargne en opiacés après une chirurgie du rachis⁴⁴. De plus, les effets indésirables liés à l'administration postopératoire d'AINS sont peu nombreux. Il est en effet prouvé qu'ils n'augmentent ni le risque d'hémorragie du site opératoire, ni le risque d'ulcère gastroduodéal chez le sujet de moins de 75 ans⁴⁵. Le risque d'insuffisance rénale postopératoire n'est également pas majoré par l'administration d'AINS chez les patients ayant une fonction rénale normale préalablement à la chirurgie⁴⁶. Enfin, l'effet analgésique des AINS semble d'autant plus important lorsqu'ils sont administrés avant

l'intervention⁴⁷. Les AINS font donc partie de l'arsenal thérapeutique d'une analgésie postopératoire multimodale.

En conclusion, dexmédétomidine, kétamine, lidocaïne, sulfate de magnésium et AINS permettent de limiter l'administration d'opiacés en période péri-opératoire. Ces médicaments présentent donc les propriétés requises pour s'intégrer de manière complémentaire dans un protocole d'OFA.

V. Douleur postopératoire et Récupération Améliorée Après Chirurgie (RAAC) du rachis

La chirurgie lourde du rachis est particulièrement pourvoyeuse de douleur postopératoire. En effet, l'analyse de 179 procédures chirurgicales par Gerbershagen et al. montre que les arthrodèses lombaires et la chirurgie de la scoliose sont classées parmi les 6 chirurgies les plus douloureuses⁴⁸. En effet, l'incision chirurgicale est large et s'étend généralement sur plusieurs dermatomes. La dissection, notamment au niveau du périoste richement innervé, génère également un signal nociceptif intense. Par ailleurs, les microtraumatismes radiculaires peropératoires induisent une inflammation périneurale qui entraîne des douleurs neuropathiques. Enfin, la cascade inflammatoire liée à la libération d'une « soupe » de médiateurs (kallikreine, bradykinine, sérotonine, substance P, histamine) participe aux phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie⁴⁹.

Par ailleurs, la majorité des patients bénéficiant d'une chirurgie lourde du rachis souffrent déjà de dorso-lombalgie chronique avant l'intervention. Plus de 50% de cette population consomme des opiacés au long cours⁵⁰. La tolérance élevée de ces patients aux opiacés complexifie encore plus la prise en charge de la douleur postopératoire.

Le concept de réhabilitation postopératoire précoce, ou Récupération Améliorée Après Chirurgie (RAAC) est introduit par Henrik Kehlet en 1997⁵¹. Le principe est de supprimer les facteurs limitant l'autonomie des patients opérés afin de réduire l'impact de l'intervention et ainsi de permettre un retour rapide à l'autonomie préopératoire. Cela repose entre autre sur l'utilisation de techniques chirurgicales moins invasives, une prise en charge multimodale de la douleur, une mobilisation rapide des patients après l'intervention et l'optimisation de la nutrition péri-opératoire. La mise en place de procédures de RAAC en chirurgie lourde du rachis a démontré des effets bénéfiques comme la diminution de la morbidité postopératoire, une meilleure satisfaction des patients, une diminution de la durée d'hospitalisation et une diminution des coûts de santé⁵².

Dans cette optique de RAAC, limiter les effets indésirables des opiacés, tout en proposant une prise en charge optimale de la douleur postopératoire, est primordial.

VI. Hypothèse et objectif

Le traitement de la douleur postopératoire est un enjeu majeur en anesthésie. L'utilisation systématique des opiacés, bien qu'efficace sur la douleur aiguë, entraîne également de nombreux effets indésirables, ce qui a conduit à l'émergence du concept d'OFA.

Notre hypothèse est que la mise en place d'un protocole d'OFA en chirurgie rachidienne permettrait de diminuer la consommation postopératoire d'opiacés et donc leurs effets indésirables. L'objectif principal de cette étude avant-après est d'évaluer la faisabilité et l'impact d'une stratégie d'OFA chez des patients bénéficiant d'une chirurgie lourde du rachis.

Matériels et méthodes

I. Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de type avant-après, évaluant l'efficacité et la sécurité d'un protocole d'OFA mis en place en décembre 2017. Aucune modification de prise en charge n'était imposée par l'étude. Un groupe contrôle (groupe S), avant mise en place du protocole, a été comparé à un second groupe ayant bénéficié d'un protocole d'OFA (groupe O).

II. Population

Nous avons inclus dans notre étude les patients de plus de 15 ans opérés d'une chirurgie programmée du rachis en orthopédie, au CHU de Nantes. Les patients étaient opérés sous anesthésie générale au Plateau Technique Médico-Chirurgical de l'Hôtel-Dieu. Les données saisies concernaient des patients opérés entre janvier 2017 et décembre 2018. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient identiques aux critères d'éligibilité au protocole d'OFA :

- Durée prévisible de chirurgie supérieure à 120 minutes.
- Absence de contre-indication à la dexmédétomidine : allergie, bloc de conduction de haut grade non appareillé, insuffisance hépatique définie par un TP inférieur à 50%, hypotension non contrôlée avant l'induction
- Absence de critère d'exclusion : chirurgie urgente, grossesse évolutive

III. Phase avant : de janvier 2017 à décembre 2017 (groupe S)

Jusqu'en décembre 2017, aucun protocole d'anesthésie spécifique à la chirurgie du rachis n'existait. Le choix des médicaments administrés en per opératoire était entièrement laissé à l'appréciation de l'anesthésiste en charge du patient. Le sufentanil en continu ou en bolus était largement utilisé en peropératoire, selon les pratiques habituelles de notre centre. La titration de morphine en SSPI était généralement effectuée jusqu'à l'obtention d'une douleur d'intensité légère correspondant à un score inférieur à 3/10 sur une échelle numérique. La méthode d'analgésie postopératoire n'était pas standardisée, cependant une PCA morphine était prescrite dans la majorité des cas.

IV. Phase après : de décembre 2017 à décembre 2018 (groupe O)

1) Mise en place du protocole d'OFA :

Le protocole d'OFA mis en place en chirurgie du rachis a été validé collégalement au sein de l'équipe d'anesthésie. Il a fait l'objet d'une procédure écrite accessible par tout anesthésiste sur la base de données partagée du CHU. Le protocole, accompagné d'un schéma, était également affiché en salle d'intervention (annexe 5). Entre novembre 2017 et janvier 2018, plusieurs sessions de formation destinées principalement aux infirmiers et aux médecins anesthésistes ont été réalisées (agenda des formations en annexe 3). Le contenu de ces formations visait à expliquer le rationnel du protocole et à détailler précisément sa réalisation pratique (préparation des drogues d'anesthésie, monitoring du patient, gestion des complications peropératoires et postopératoires). Chaque session se terminait par une séance de questions-réponses entre infirmiers et médecins anesthésistes.

2) Description du protocole d'OFA (schéma 3) :

L'éligibilité au protocole d'OFA était déterminée selon les paramètres suivants :

- Durée prévisible de chirurgie supérieure à 120 minutes.
- Absence de contre-indication à la dexmédétomidine : allergie, bloc de conduction de haut grade non appareillé, insuffisance hépatique définie par un TP inférieur à 50%, hypotension non contrôlée avant l'induction.
- Absence de critère d'exclusion : chirurgie urgente, grossesse évolutive.

a) Induction de l'anesthésie :

Dès l'arrivée du patient en salle d'intervention une voie veineuse périphérique avec prolongateur 3 voies type *Octopus*[®] était posé. Un monitoring standard comportant la mesure de la saturation pulsée en oxygène (SpO₂), de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle était mis en place. Un monitoring par Index Bi-Spectral était également mis en place avant l'induction. Une dose de charge de 1µg/kg de dexmédétomidine était administrée en IVSE sur 20 minutes. L'imprégnation en dexmédétomidine était jugée suffisante lorsque l'on constatait une diminution de la fréquence cardiaque de plus de 10% par rapport à la fréquence cardiaque à l'entrée en salle d'intervention. L'induction de l'anesthésie générale était ensuite réalisée avec un bolus de propofol (1-2 mg/kg), de kétamine (0,5 mg/kg) et de lidocaïne (1,5 mg/kg). La curarisation était possible, mais non imposée par le protocole. Le monitoring de la curarisation était effectué le cas échéant par mesure du train de quatre (TOF) ou « Post Tetanic Count » (PTC) lorsque le TOF était égal à 0.

b) Monitoring peropératoire :

Au cours de l'intervention, les objectifs de BIS étaient fixés entre 30 et 60. Les objectifs de pression artérielle, de fréquence cardiaque étaient laissés au libre choix de l'anesthésiste. Aucun médicament vasopresseur (éphédrine, phényléphrine, noradrénaline) n'était contre-indiqué. L'administration d'atropine était possible en cas de bradycardie jugée sévère par l'anesthésiste. Le monitoring de la ventilation comprenait la SpO₂, le capnogramme, la mesure des volumes inspiratoires et expiratoires et la mesure des pressions de crête et de plateau. En cas de maintien de la curarisation, l'objectif de réponses au TOF était fixé entre 0 et 2 réponses. En cas de TOF égal à 0, l'objectif du PTC était supérieur à 2 réponses. Une décurarisation était réalisée en fin d'intervention après l'obtention de 4 réponses TOF par prostigmine (0,04 µg/kg) et atropine (0,02 µg/kg).

c) Entretien de l'anesthésie :

Afin d'éviter une accumulation et un retard de réveil, la dexmédétomidine IVSE était poursuivie selon une décroissance par palier horaire jusqu'à la dose de 0,5 µg/kg/h, soit 1,5 µg/kg/h après l'intubation, puis 0,8 µg/kg/h après 1h de chirurgie, puis 0,5 µg/kg/h, comme détaillé dans le schéma 3. La dexmédétomidine était interrompue 45 minutes avant la fin de la chirurgie. La kétamine était poursuivie en IVSE à la posologie de 0,25/kg/h et interrompue également 45 minutes avant la fin de la chirurgie. La lidocaïne était poursuivie à la posologie de 1,5 mg/kg/h jusqu'à la sortie de salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). 3g de MgSO₄ étaient administrés en IVSE sur 60 minutes au début de la procédure. Le choix de l'hypnotique d'entretien (propofol AIVOC ou sévoflurane) était laissé à l'appréciation de l'anesthésiste en charge du patient. Les antalgiques de palier 1 (paracétamol et kétoprofène)

étaient administrés dès le début de l'intervention. Aucun opiacé n'était administré tout au long de la procédure.

d) Analgésie postopératoire :

Les antalgiques de palier 1 et 2 (paracétamol, kétoprofène, acupan ou tramadol) étaient prescrits de manière systématique. Les antalgiques de palier 3 (actiskenan, oxynormoro) étaient prescrits per os en cas de douleur persistante malgré les autres antalgiques.

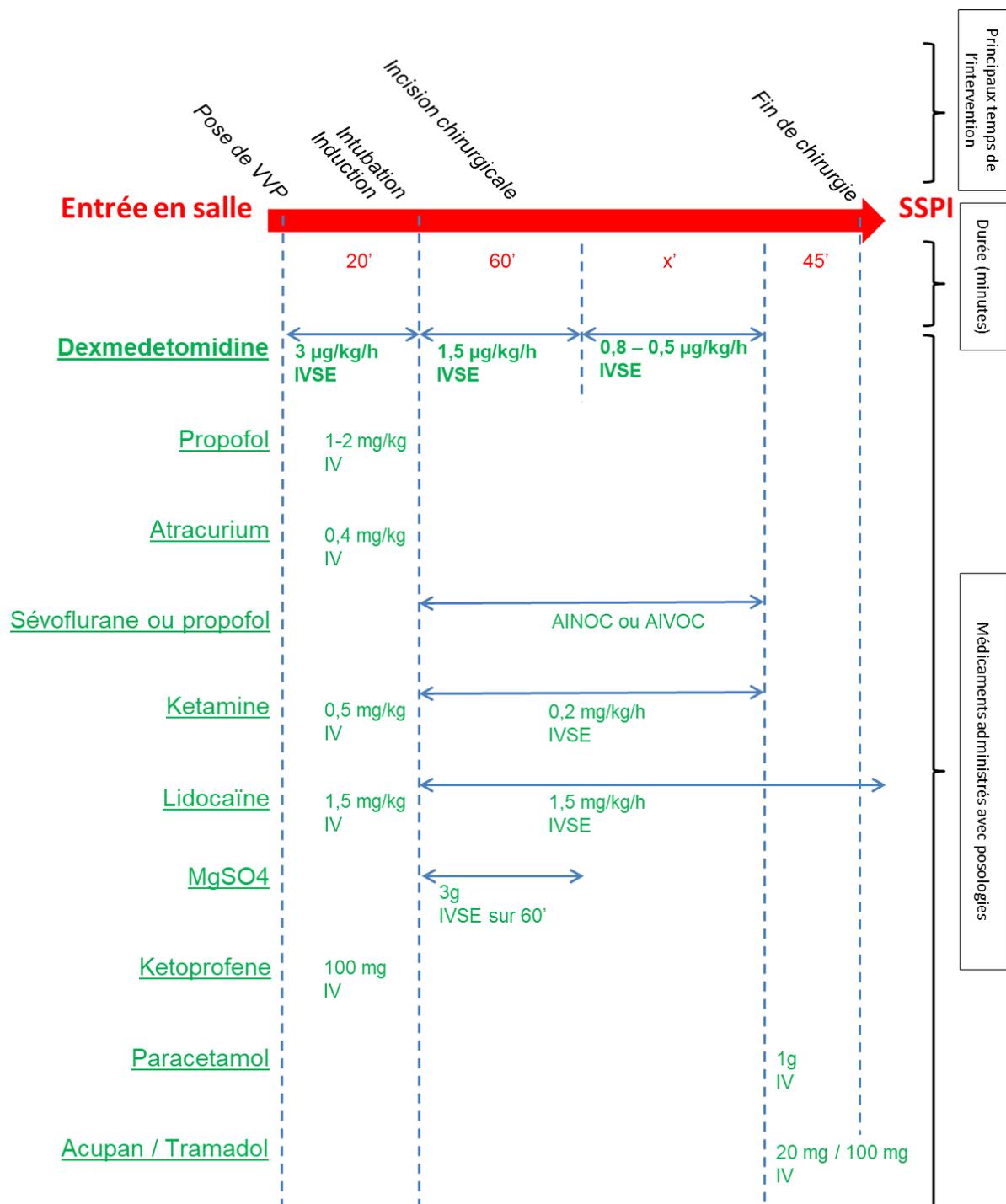


Schéma 3 : protocole d'OFA appliqué en phase « après »

V. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude était la consommation hospitalière post opératoire cumulée de morphinique (exprimée en équivalent morphine IV) durant les 8 jours postopératoires.

Les critères de jugement secondaires étaient le délai entre l'entrée en salle d'intervention et l'incision chirurgicale, l'administration peropératoire de vasopresseurs (éphédrine, phényléphrine, noradrénaline), l'administration peropératoire d'atropine, le délai d'extubation, la première et la dernière EVA en SSPI, la titration de morphine en SSPI, la durée de séjour en SSPI, le délai avant le premier levé, le délai avant la reprise de transit, l'administration postopératoire d'antiémétiques et la durée d'hospitalisation.

VI. Collecte des données

Les données recueillies concernaient uniquement la période d'hospitalisation. Les données préopératoires ont été obtenues via la consultation d'anesthésie accessible sur le logiciel « Pégase[®] » et la consultation de chirurgie disponible dans le logiciel « Millenium[®] ».

Nous avons recueilli pour chaque patient inclus les données suivantes : le sexe, l'âge, le score ASA, l'intitulé de la chirurgie, la prise de traitements antalgiques préalablement à l'intervention et la durée d'hospitalisation prévue par le chirurgien.

Les données peropératoires et de SSPI ont été obtenues à l'aide du logiciel d'anesthésie « Pégase[®] ». Nous avons recueilli le délai entre l'entrée en salle du patient et l'incision, la durée totale de la chirurgie, les traitements administrés en salle d'intervention (sufentanil, dexmédétomidine, lidocaïne, kétamine, sulfate de magnésium, antalgiques de palier I et II, éphédrine, phényléphrine, noradrénaline, atropine), la quantité de saignement,

la quantité d'opiacés administrée en SSPI, la première EVA en SSPI et l'EVA à la sortie de SSPI.

Les données postopératoires ont été récupérées dans le dossier médical du patient. Nous avons recueilli la quantité d'opiacés administrée chaque jour dans le service, l'administration d'antiémétiques, le délai avant le premier levé, le délai avant la reprise du transit et la durée réelle d'hospitalisation. Afin de pouvoir comparer la quantité d'opiacé administrée, les données étaient converties en équivalence « morphine intraveineuse », selon le tableau d'équianalgésie visible en annexe 1.

VII. Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées en moyennes (+/- DS). Les variables nominales ont été exprimées en pourcentage (%). En analyse univariée, nous avons utilisé le test de Student pour les valeurs continues et le test du Chi 2 pour les valeurs nominales.

Un p inférieur à 0,05 était considéré comme significatif. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel « *GRAPHPAD PRISM*[®] version 6 ».

VIII. Ethique

Cette étude a été validée par le Comité d'Ethique de Recherche en Anesthésie-Réanimation (ref. IRB 00010254 – 2019 - 181). Du fait de son caractère rétrospectif, elle ne soulevait pas de problème éthique particulier et ne relevait pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine. Aucun consentement n'était donc nécessaire. L'ensemble des patients du CHU ont toutefois reçu une information sur l'utilisation potentielle de leurs données médicales à des fins de recherche clinique et avait la possibilité de s'y opposer.

Résultats

I. Population de l'étude

Au total, sur la période de janvier 2017 à décembre 2018, 101 patients ont été inclus dans l'étude. 50 patients ont été inclus dans le groupe recevant une anesthésie standard utilisant le sufentanil (groupe S) et 51 patients ont été inclus dans le groupe recevant le protocole d'OFA (groupe O). 1 patient a été exclu du groupe O suite à la perte accidentelle des données peropératoires.

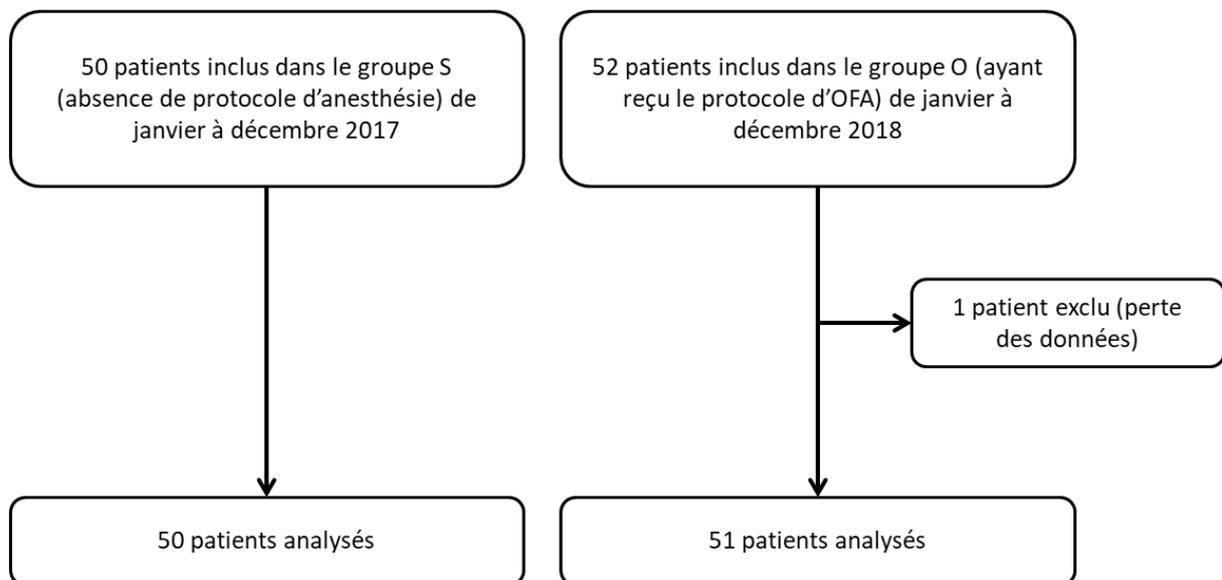


Schéma 4 : Diagramme de flux

La comparaison des caractéristiques des patients des deux groupes (table 1) ne retrouvait pas de différence d'âge ni de sexe. Le score de comorbidité ASA était également comparable, avec une majorité de patients ASA 1 ou 2 (96% dans le groupe S et 100% dans le groupe O). La consommation préopératoire d'analgiques était similaire. 8% des patients dans le groupe S consommaient déjà des analgiques de palier 3 préalablement à la chirurgie, versus 11% dans le groupe O. 18% des patients du groupe S ont bénéficié d'une chirurgie rachidienne étendue sur plus de 3 niveaux, contre 37% des patients dans le groupe O ($p = 0,04$). La durée moyenne de la chirurgie était de 154 (+/-68) minutes dans le groupe S contre 184 (+/-81) minutes dans le groupe O ($p = 0,04$).

	S (n = 50)	O (n = 51)	p
Âge moyen en années \pm SD	51 \pm 14	47 \pm 17	0,2739
Sexe			
Hommes (%)	22 (44)	24 (47)	0,3344
Femmes (%)	28 (56)	27 (53)	0,3344
Score ASA			
ASA 1 (%)	26 (52)	23 (45)	0,4877
ASA 2 (%)	22 (44)	28 (55)	0,3220
ASA 3 (%)	2 (4)	0 (0)	0,1491
Consommation préopératoire d'analgiques			
Pallier 1 (%)	23 (46)	23 (45)	1
Pallier 2 (%)	13 (26)	13 (25)	1
Pallier 3 (%)	8 (16)	11 (21)	0,6119
Antiépileptique (%)	11 (22)	11 (21)	1
Nombre de niveaux opérés			
1 niveau (%)	32 (64)	24 (47)	0,5700
2 niveaux (%)	9 (18)	8 (16)	0,7957
3 niveaux ou plus (%)	9 (18)	19 (37)	0,0448
Durée moyenne de chirurgie en minutes \pm SD	154 \pm 68	184 \pm 81	0,0464

Table 1 : Caractéristiques des patients dans les groupes S et O

II. Critère de jugement principal : consommation de morphine dans la période postopératoire

La consommation hospitalière cumulée de morphine dans les 8 jours postopératoires était de 57 (+/-5,2) mg dans le groupe S contre 17,3 (+/-3,8) mg dans le groupe O ($p < 0,0001$) (figure 1).

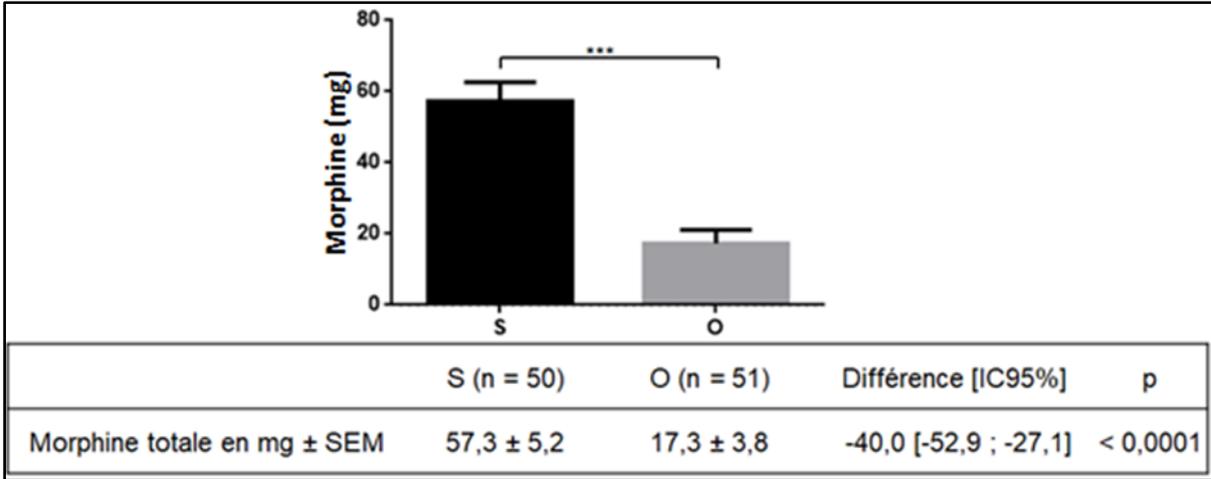


Figure 1 : Consommation hospitalière postopératoire cumulée de morphine

*** : $p < 0,0001$

Cette différence était plus marquée en postopératoire précoce, dans les 3 premiers jours suivant l'intervention (figure 2).

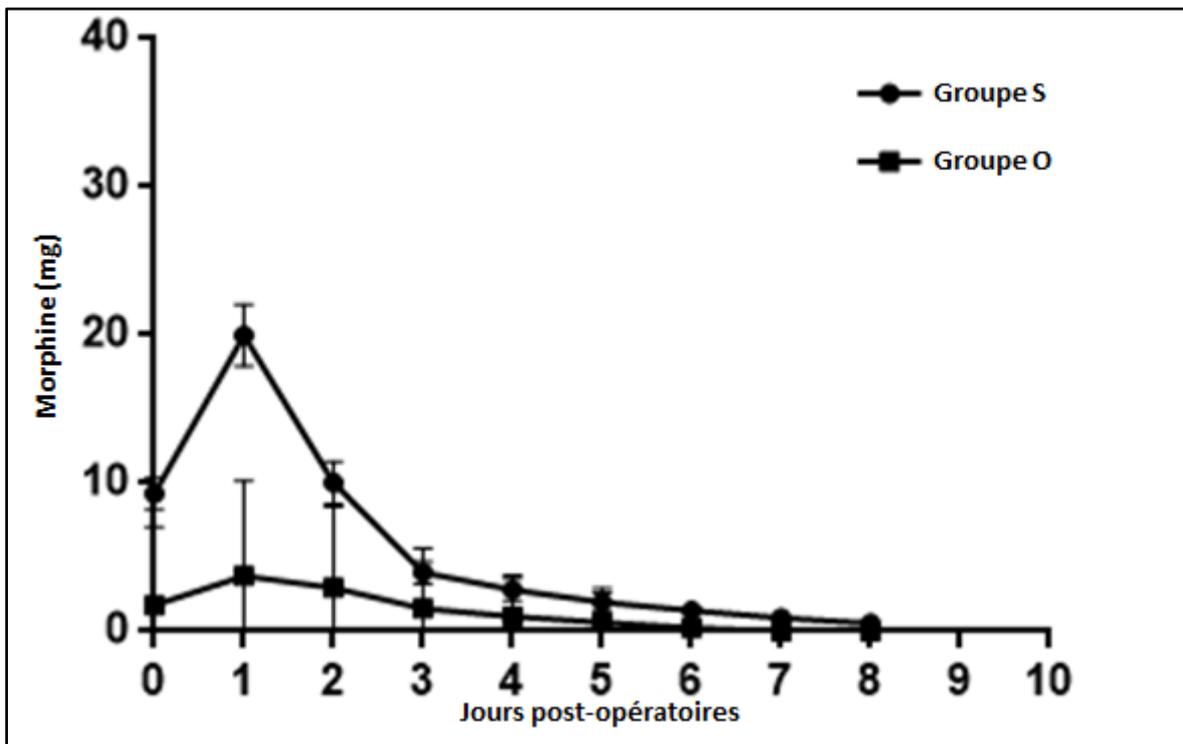


Figure 2 : consommation hospitalière postopératoire de morphine jour par jour
Chaque point représente la consommation moyenne de morphine au jour donné +/- erreur standard (SEM)

III. Critères de jugement secondaires

1) Retentissement hémodynamique

L'administration peropératoire de vasopresseurs n'était pas différente dans les deux groupes (figure 3). Les patients du groupe S ont reçu en moyenne 13,3 (+/- 1,6) mg d'éphédrine, contre 15,2 (+/- 1,8) mg dans le groupe O (p = 0,45). Les patients du groupe S ont reçu en moyenne 216 (+/- 74) µg de phényléphrine contre 124 (+/- 39) µg dans le groupe O (p = 0,27). Aucun patient n'a reçu de noradrénaline. 1 patient de chaque groupe a reçu de l'atropine pour bradycardie.

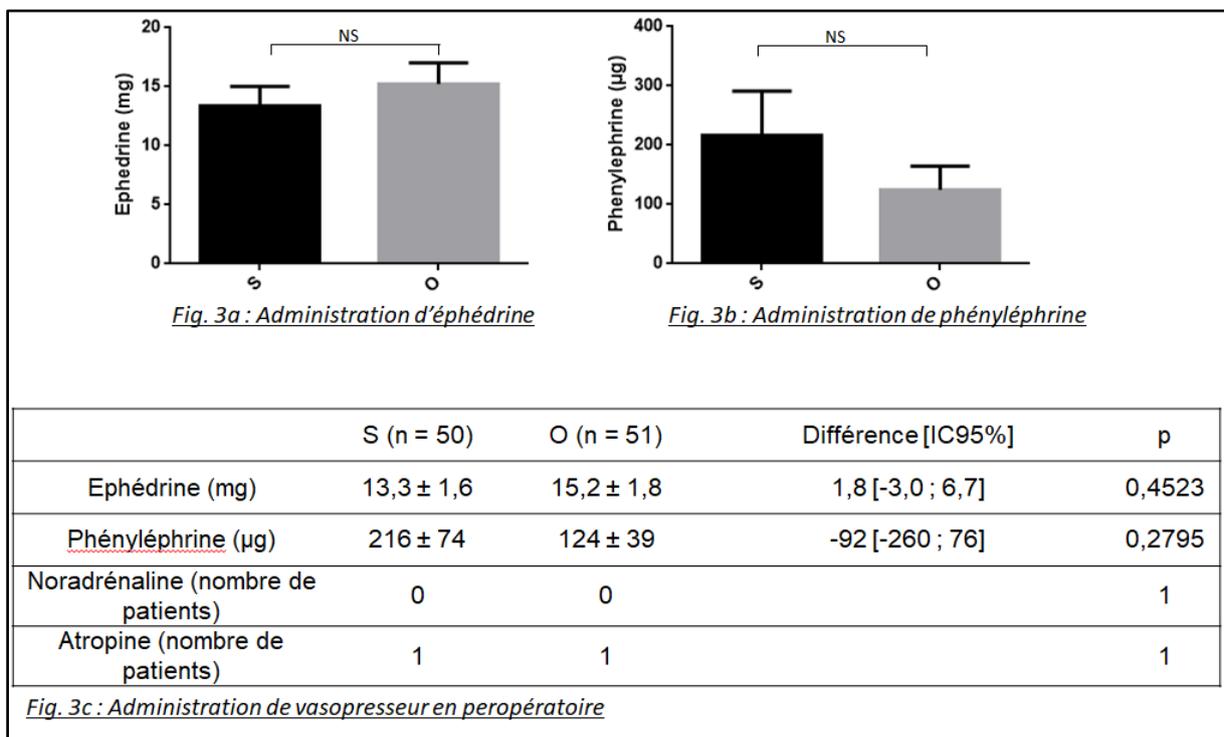


Figure 3 : Administration peropératoire de vasopresseurs

NS : non significatif

2) Données de SSPI

Le délai moyen d'extubation dans le groupe S était de 23,7 (+/- 2,2) minutes versus 24,1 (+/-3,6) minutes dans le groupe O (p = 0,93). La durée de séjour en SSPI dans le groupe S était de 142,3 (+/- 6,4) minutes contre 142 (+/- 7,9) minutes dans le groupe O (p = 0,97). La titration en morphine réalisée en SSPI était en moyenne de 6,2 (+/- 0,6) mg dans le groupe S et de 3,1 (+/- 0,5) mg dans le groupe O (p < 0,0004). Parallèlement, on ne relevait pas de différence sur l'évaluation de la douleur par échelle numérique à l'arrivée et à la sortie de SSPI (p = 0,19) (figure 4).

	S (n = 50)	O (n = 51)	Différence [IC95%]	p
Délais d'extubation moyen (min) ± SEM	23,7 ± 2,2	24,1 ± 3,6	0,3 [-8,2 ; 8,9]	0,9342
Durée de séjour moyen en SSPI (min) ± SEM	142,3 ± 6,4	142,0 ± 7,9	-0,2 [-20,6 ; 20,0]	0,9767
Titration de morphine (mg) ± SEM	6,2 ± 0,6	3,1 ± 0,5	-3,1 [-4,7 ; -1,4]	0,0004
Première EVA en SSPI (/10) ± SEM	4,4 ± 0,3	4 ± 0,3	-0,3 [-1,3 ; 0,6]	0,448
Dernière EVA en SSPI (/10) ± SEM	3,3 ± 0,2	2,8 ± 0,2	-0,5 [-1,3 ; 0,2]	0,191

Figure 4 : Données de SSPI

3) Réhabilitation postopératoire dans le service de chirurgie

Chez les patients du groupe S, le premier lever était effectué 1,5 (+/-0,1) jour en moyenne après l'intervention contre 0,8 (+/- 0,08) jour dans le groupe O (p = 0,0004). Le délai de reprise du transit après la chirurgie était également plus long dans le groupe S que dans le groupe O, respectivement de 2,4 (+/- 0,1) jours contre 1,7 (+/- 0,1) jour (p = 0,0008). L'administration d'antiémétiques était de 30% dans le groupe S contre 15,7% dans le groupe O (p = 0,08). La durée totale d'hospitalisation passait de 6,4 (+/- 0,2) jours dans le groupe S à 5,1 (+/- 0,3) jours dans le groupe O (p = 0,0034). Lorsque l'on a comparé la durée réelle d'hospitalisation avec la durée prévue par le chirurgien en consultation, les patients du groupe S restaient en moyenne hospitalisés une journée supplémentaire alors que les patients du groupe O restaient hospitalisés pour la durée prévue (p = 0,0001).

	S (n = 50)	O (n = 51)	Différence [IC95%]	p
Délai 1er lever (jours) ± SEM	1,5 ± 0,1	0,8 ± 0,08	-0,6 [-0,9 ; -0,2]	0,0004
Délai reprise de transit (jours) ± SEM	2,4 ± 0,1	1,7 ± 0,1	-0,6 [-1,0 ; -0,2]	0,0008
Administration d'antiémétiques (%)	30	15,7	-14 [-20 ; 30]	0,0863
Durée d'hospitalisation (jours) ± SEM	6,4 ± 0,2	5,1 ± 0,3	-1,2 [-2,1 ; -0,4]	0,0034
Différence durée réelle / prévue (jours) ±SEM	1 ± 0,2	-0,3 ± 0,2	-1,4 [-2,2 ; -0,7]	0,0001

Figure 5 : Impact de l'OFA sur la récupération postopératoire

4) Application pratique du protocole d'OFA

Le délai moyen entre l'arrivée en salle d'intervention et l'incision chirurgicale était de 64 (+/- 2) minutes dans le groupe S et 72 (+/- 2) minutes dans le groupe O, soit une différence moyenne de 8 (+/- 3) minutes ($p = 0,02$).

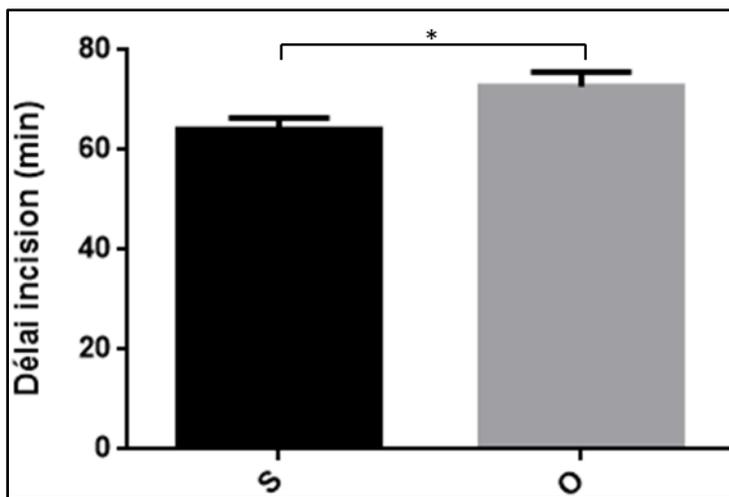


Figure 6 : Délai moyen entre l'entrée en salle d'intervention et l'incision chirurgicale

* : $p < 0,05$

Tous les patients du groupe S ont reçu du sufentanil en peropératoire. La posologie moyenne administrée était de 0,46 (+/-0,02) µg/kg/h. A contrario, aucun patient du groupe O n'a reçu de sufentanil, ni aucun autre opiacé de synthèse au cours de l'intervention. L'ensemble des patients du groupe O a reçu de la dexmédétomidine à la posologie moyenne de 1,86 (+/- 0,14) µg/kg/h. La posologie moyenne de lidocaïne administrée dans le groupe S était de 0,12 (+/- 0,06) mg/kg/h contre 1,95 (+/- 0,09) mg/kg/h dans le groupe O (p < 0,0001). La posologie moyenne de kétamine était également plus basse dans le groupe S que dans le groupe O (0,05 (+/- 0,01) mg/kg/h contre 0,23 (+/- 0,01) mg/kg/h, p < 0,0001). 6% des patients du groupe S ont reçu du sulfate de magnésium contre 78% des patients du groupe O (p < 0,0001). La totalité des patients des deux groupes a reçu au moins un antalgique de palier I ou II. On note que l'administration de kétoprofène était plus fréquente dans le groupe O (96% vs 76%, p < 0,01).

	S (n = 50)	O (n = 51)	p
Drogues administrées			
Sufentanil (%)	50 (100)	0 (0)	< 0,0001
Dexmedetomidine (%)	0 (0)	51 (100)	< 0,0001
Kétamine (%)	48 (96)	51 (100)	0,14
Lidocaïne (%)	4 (8)	51 (100)	< 0,0001
MgSO4 (%)	3 (6)	40 (78)	< 0,0001
Paracétamol (%)	50 (100)	50 (98)	0,31
Kétoprofène (%)	38 (76)	49 (96)	< 0,01
Acupan (%)	15 (30)	31 (61)	< 0,01
Tramadol (%)	37 (74)	26 (51)	0,01
Posologies d'entretien moyennées sur la durée de chirurgie			
Sufentanil (µg/kg/h) ± SEM	0,46 ± 0,02	0	< 0,0001
Dexmedetomidine (µg/kg/h) ± SEM	0	1,86 ± 0,14	< 0,0001
Kétamine (mg/kg/h) ± SEM	0,05 ± 0,01	0,23 ± 0,01	< 0,0001
Lidocaïne (mg/kg/h) ± SEM	0,12 ± 0,06	1,95 ± 0,09	< 0,0001

Table 2 : Médicaments réellement administrés en peropératoire

En cas de bolus initial réalisé à l'induction, ce dernier est retiré du calcul des posologies d'entretien

Discussion

Nous ferons tout d'abord la synthèse des principaux résultats de notre étude en évoquant les éléments nouveaux qu'elle apporte, mais également ses limites. Nous détaillerons ensuite quels peuvent être les freins à la mise en place d'un protocole d'OFA au bloc opératoire. Nous aborderons enfin les perspectives de recherche nombreuses sur les modalités et les champs d'application de l'OFA.

I. Intérêt de la mise en place d'un protocole d'OFA : validité et limites de l'étude

Dans notre étude, la mise en place d'un protocole d'OFA chez des patients bénéficiant d'une chirurgie lourde du rachis permettait de diviser par 3 la consommation de morphine durant les 8 premiers jours postopératoires, en comparaison à un schéma d'anesthésie standard. L'analyse de la consommation de morphine jour par jour montre une différence d'autant plus marquée dans les 72 premières heures. Ces résultats suggèrent donc que l'OFA est un atout précieux dans la prise en charge de la douleur aiguë postopératoire. La diminution de la consommation postopératoire d'opiacés dans le groupe OFA réduisait également la survenue de leurs effets indésirables. Nous avons ainsi observé dans ce groupe une reprise de transit accélérée et une tendance à la diminution des NVPO. En outre, le lever plus précoce des patients et la diminution de la durée d'hospitalisation après la mise en place du protocole d'OFA sont les signes d'un retour plus rapide à l'autonomie. Ces constatations nous permettent donc de penser que l'OFA participe pleinement à une stratégie de RAAC. Bien que ces résultats soient très prometteurs, ils

doivent malgré tout être interprétés en gardant à l'esprit un certain nombre de limites de notre étude.

Sur le plan méthodologique tout d'abord, le recueil des données était effectué de manière rétrospective, selon le principe d'une évaluation des pratiques professionnelles. Nous avons cependant très peu de données manquantes, ce qui limite les biais inhérents à ce type d'étude. Un seul patient a en effet été exclu du groupe O, suite à la perte accidentelle des données peropératoire. Par ailleurs, la comparaison des groupes montre que les patients présentaient des caractéristiques similaires, limitant ainsi les facteurs confondants. On relève tout de même une différence qui concerne la durée de la chirurgie, plus élevée en moyenne de 30 minutes dans le groupe O. Cette différence peut s'expliquer par une proportion légèrement plus importante de chirurgie étendue du rachis (3 niveaux ou plus) dans le groupe O.

Une autre limite est la voie d'administration différente des opiacés entre les deux groupes en postopératoire. La plupart des patients du groupe S recevaient initialement les opiacés par voie intraveineuse sous la forme d'une PCA (49 patients sur les 50 patients inclus), avec un relais per os au premier ou au deuxième jour postopératoire, selon les pratiques habituelles de notre centre à cette période. Les patients du groupe O recevaient les opiacés par voie orale, sur demande. Cette modification d'administration des opiacés a été intégrée dans le protocole d'OFA selon les recommandations de bonnes pratiques publiées en 2016 privilégiant la voie orale³⁶. Pour limiter ce biais de confusion, nous avons recueillis plusieurs marqueurs indirects qui informent sur la qualité de l'analgésie postopératoire. Ainsi, la baisse de la titration de morphine en SSPI avec des EVA identiques et la réduction du délai avant le premier lever sont les témoins d'une analgésie adaptée au cours de la période postopératoire dans le groupe O.

Dans l'analyse des effets indésirables postopératoires liés aux opiacés, nous n'avons pas présenté de données concernant la survenue d'insuffisance respiratoire induite par les opiacés. Cela peut être expliqué par 2 raisons. D'une part, les paramètres de surveillance respiratoire clinico-biologique (fréquence respiratoire, SpO₂, capnie) n'étaient pas recueillis de manière systématique dans le service de chirurgie et étaient donc rarement disponibles dans le dossier médical des patients. D'autre part, un nombre de patients plus élevé aurait probablement été nécessaire pour l'analyse de cet effet indésirable, dont l'incidence est de 7% en chirurgie orthopédique⁴. Ce risque d'insuffisance respiratoire lié aux opiacés pourrait cependant facilement être mesuré au sein d'une étude prospective de plus grande ampleur.

Ainsi, en dépit de ses limites, notre étude montre qu'un protocole d'OFA semble pleinement s'intégrer dans une démarche de RAAC en réduisant la douleur postopératoire et en limitant les effets indésirables liés à la consommation d'opiacés. Il faut cependant souligner qu'il peut exister plusieurs difficultés à mettre en pratique l'OFA au bloc opératoire. Nous avons pu en expérimenter quelques-unes au moment de la mise en place du protocole.

II. Obstacles à la mise en pratique de l'OFA au bloc opératoire

1) OFA et « douleur » peropératoire : un changement de paradigme en anesthésie

Les protocoles d'OFA impliquent de remettre en question le concept même de douleur chez un patient sous anesthésie générale. Dans le langage courant au bloc opératoire, on dénomme probablement par excès « douleur » un ensemble de manifestations qui correspondent en fait à la réaction sympathique de l'organisme induite

par le stimulus chirurgical. On entend ainsi souvent à propos d'un patient sous anesthésie générale qu'il a « mal » lorsque l'on observe des perturbations de nos paramètres de surveillance telles que la tachycardie ou l'hypertension artérielle. Or, ce raisonnement est probablement en partie erroné. En effet, d'après la définition de l'« International Association for the Study of Pain » (IASP), la douleur est « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable ». Autrement dit, le ressenti d'une douleur implique obligatoirement une perception consciente de celle-ci par le patient. Il serait donc inadapté de parler de douleur sous anesthésie générale, dès l'instant où la narcose est suffisamment profonde. Par conséquent, intégrer un monitoring de la profondeur de l'anesthésie par BIS au cours d'un protocole d'OFA semble pertinent. Ainsi, lorsque l'on s'affranchit du risque de douleur perçue par le patient sous anesthésie générale, l'objectif de l'analgésie peropératoire n'est plus que d'assurer l'équilibre entre les systèmes sympathiques et parasympathiques, afin de maintenir une stabilité hémodynamique. Nos résultats suggèrent qu'un protocole d'OFA permet tout aussi bien de remplir cet objectif qu'une anesthésie standard utilisant un opiacé.

2) Nécessité de formation des équipes

L'anesthésie sans opiacé implique d'importants changements dans la gestion des médicaments en peropératoire. La première étape de la mise en place de notre protocole d'OFA a donc été de former les équipes soignantes, peu habituées à l'utilisation de la dexmédétomidine au bloc opératoire. Cette étape incontournable de formation, à destination des médecins et infirmiers anesthésistes, a permis d'explicitier le rationnel de notre protocole et de détailler sa mise en œuvre pratique : administration de la dexmédétomidine en continu, sans bolus, sur voie veineuse périphérique dédiée, posologies

au cours de l'intervention, effets indésirables attendus et conduites à tenir, modalités d'analgésie en SSPI, etc... On pourrait également souligner que l'OFA nécessite une logistique plus complexe que l'anesthésie standard avec opiacés (nécessité d'attendre une imprégnation en dexmédétomidine avant l'induction, préparation d'au moins 4 pousse-seringues électriques par patient). Une fois de plus, la formation préalable des soignants et l'affichage du protocole détaillé en salle d'intervention permettent de faciliter l'apprentissage du protocole par les équipes de soin. En effet, nos résultats montrent que le délai entre l'entrée en salle d'intervention et l'incision n'était augmenté que de 8 minutes dans le groupe O, pour des chirurgies durant plusieurs heures.

3) Sécurité du protocole d'OFA

Une des réserves au moment de la mise en place du protocole d'OFA concernait les effets hypotenseurs de la dexmédétomidine au cours de chirurgies rachidiennes déjà à risque. En effet, l'installation en décubitus ventral peut entraîner à elle-seule une baisse du retour veineux, de la précharge du ventricule gauche et donc du débit cardiaque. De plus, cette chirurgie est potentiellement hémorragique, l'hypovolémie pouvant alors compromettre le maintien d'une hémodynamique stable. Néanmoins, dans ce contexte de chirurgie à risque, les patients du groupe O ne présentaient pas d'instabilité hémodynamique comparativement aux patients du groupe S, comme en témoigne l'administration similaire de vasopresseurs dans les deux groupes. Nous n'avons par ailleurs relevé qu'une bradycardie nécessitant l'administration d'atropine dans chaque groupe.

La seconde inquiétude concernait le risque de mémorisation postopératoire. Les posologies d'hypnotiques (propofol, sevoflurane) utilisés pour l'entretien de l'anesthésie étaient en effet diminuées dans le groupe O, la dexmédétomidine ayant un effet hypnotique

propre⁵³. Là encore, pour limiter ce risque au maximum, nous avons intégré dans notre protocole un monitoring de la profondeur de l'anesthésie par BIS.

Enfin, sur le plan ventilatoire, nous avons constaté que plusieurs patients du groupe O reprenaient une ventilation spontanée en cours d'intervention. En effet, l'absence de l'effet dépresseur respiratoire lié au sufentanil permet une reprise de ventilation spontanée au moment de la levée de la curarisation. Cette reprise de ventilation spontanée était tolérée si l'ensemble des paramètres ventilatoires était par ailleurs satisfaisant (volumes courants, pressions de plateau et courbe de capnie), si le BIS était dans les objectifs et s'il n'y avait pas de gêne pour le chirurgien. Il était alors recommandé de ventiler le patient en mode VS-AI pour permettre une meilleure synchronisation patient-ventilateur. Si toutes ces conditions n'étaient pas réunies, la curarisation était prolongée jusqu'à la fin de l'intervention.

4) Coût et alternative

On pourrait évoquer la problématique du coût représenté par la dexmédétomidine (22 € par ampoule de 200 µg), molécule plus chère que le sufentanil (moins de 1 € par ampoule de 50 µg). Ce coût doit être mis en balance d'une part avec les bénéfices observés chez nos patients et d'autre part avec la dépense globale de santé. Nous avons en effet observé une diminution moyenne d'une journée d'hospitalisation chez les patients du groupe O, ce qui pourrait possiblement se traduire par une diminution du coût global du séjour (une journée d'hospitalisation en chirurgie coûte environ 1200 €). A noter enfin la commercialisation du générique de la dexmédétomidine depuis 2019 qui a permis une diminution de plus de moitié du coût de la molécule.

Il existe par ailleurs un autre α_2 -agoniste plus ancien et moins onéreux que la dexmédétomidine, il s'agit de la clonidine. Plusieurs études randomisées démontrent que l'administration péri-opératoire de clonidine s'accompagne également d'une diminution de la consommation postopératoire d'antalgiques et des NVPO⁵⁴. Il nous a cependant semblé plus pertinent d'intégrer la dexmédétomidine dans notre protocole d'anesthésie sans opiacé en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Les demi-vies d'élimination de la clonidine et de la dexmédétomidine sont respectivement de 6 à 25 heures et de 2 à 2,5 heures. L'élimination plus rapide de la dexmédétomidine est avantageuse dans ce contexte péri-opératoire car elle limite le risque de retard de réveil et d'hypotension prolongée après l'intervention. Les caractéristiques pharmacologiques des deux molécules sont résumées en annexe 4. D'autre part, des données semblent montrer une efficacité supérieure de la dexmédétomidine sur la clonidine pour permettre une épargne peropératoire en opiacés et une meilleure stabilité hémodynamique^{55,56}, argument supplémentaire pour choisir cette molécule.

En conclusion, il existe donc peu d'obstacles infranchissables à la mise en place d'un protocole d'OFA, à condition notamment de former au préalable les équipes et d'anticiper la gestion des évènements peropératoires par un monitoring adapté des patients et par des conduites à tenir prédéfinies. Il faut malgré tout rester prudent sur le champ d'application de l'OFA, car les données disponibles dans la littérature sont rares, ce qui laisse la place à de nombreux travaux de recherche.

III. Perspectives

Notre travail peut être considéré comme une étude pilote permettant d'envisager une étude de plus grande ampleur, comme l'est « POFA », une étude prospective randomisée multicentrique menée par Beloeil et al., en cours depuis 2018⁵⁷. Cette étude prévoit d'inclure 400 patients bénéficiant d'une chirurgie programmée non cardiaque, randomisés pour recevoir soit un protocole d'anesthésie standard, soit un protocole d'OFA. Le critère de jugement principal est la survenue d'effets indésirables liés aux opiacés dans les 48 heures suivant l'extubation. Les résultats devraient être prochainement disponibles. Les perspectives de recherche sur l'OFA sont aujourd'hui prometteuses, car de nombreuses questions restent en suspens.

Quelle est la posologie idéale de dexmédétomidine ? Cette question pourrait faire l'objet d'une étude à part entière. En effet, les principales données permettant de déterminer la posologie appliquée à notre protocole sont issues d'études réalisées en soins intensifs. Or, les objectifs et les contraintes temporelles d'une sédation en soins intensifs et d'une anesthésie au bloc opératoire sont différents. S'interroger sur les différentes posologies d'administration de la dexmédétomidine en faisant par exemple varier la dose de charge ou la durée des paliers d'entretien permettrait d'affiner un peu plus encore les protocoles d'OFA et de les adapter aux mieux aux contraintes anesthésiques au bloc opératoire, en recherchant notamment la dose minimale efficace.

Faut-il monitorer l'analgésie peropératoire des patients sous OFA ? En effet, depuis une dizaine d'années se développent des systèmes de monitoring tel que l'ANI (« Analgésia

Nociception Index »), qui utilise les variations respiratoires de la fréquence cardiaque pour évaluer le tonus parasympathique et ainsi la qualité de l'analgésie⁵⁸. Il pourrait être intéressant de mettre en place ce type de monitoring chez les patients bénéficiant d'un protocole d'OFA. Il faut cependant garder à l'esprit que ces dispositifs n'ont pas été validés avec l'utilisation d' α_2 -agonistes tels que la dexmédétomidine. La fiabilité de la mesure pourrait ainsi être douteuse, la dexmédétomidine ayant elle-même une action pharmacologique sur la fréquence cardiaque et sur la balance tonus sympathique/parasympathique. Ce dispositif n'étant par ailleurs pas disponible en pratique courante dans notre centre au moment de l'étude, il n'a pas été intégré dans notre protocole.

Quels patients pourraient bénéficier particulièrement de stratégies d'OFA ? On peut supposer par exemple que l'OFA puisse avoir un intérêt plus important chez les patients présentant un risque élevé de complications liées aux opiacés comme les patients obèses, les patients atteints d'un syndrome d'apnée du sommeil, ou encore les patients insuffisants respiratoires chroniques. L'OFA pourrait également être indiqué chez des patients douloureux chroniques. La relation entre OFA et douleur postopératoire chronique est actuellement mal connue. Plusieurs techniques d'anesthésie ont par ailleurs déjà montré leur efficacité pour limiter le développement de douleurs postopératoires chroniques. Citons par exemple l'anesthésie locorégionale, l'analgésie péridurale, l'analgésie systémique multimodale utilisant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui ont fait la preuve de leur intérêt dans cet objectif⁵⁹. On peut ainsi supposer qu'un protocole multimodal d'OFA puisse lui aussi jouer un rôle dans la prévention des douleurs postopératoires chroniques, notamment en limitant l'HIO ainsi que la réponse inflammatoire au stimulus nociceptif.

Pour quelles chirurgies faut-il envisager un protocole d'OFA ? Dans notre centre, nous avons choisi en premier lieu d'appliquer notre protocole d'OFA à une population de patients bénéficiant d'une chirurgie lourde du rachis. Cette chirurgie est en effet connue pour être pourvoyeuse de douleur aiguë postopératoire. De plus, dans chaque groupe de l'étude, plus de la moitié des patients inclus consommaient déjà des antalgiques préalablement à la chirurgie. Cette population de patients souffrant de douleurs chroniques est particulièrement sujette aux douleurs post opératoires⁶⁰. Utiliser des techniques d'anesthésie visant à optimiser l'analgésie postopératoire présente donc un intérêt d'autant plus fort dans ce contexte. Cependant, nous pensons que ce type de protocole d'OFA ne doit probablement être mis en œuvre que pour des chirurgies sélectionnées. En effet, appliquer l'OFA à des chirurgies courtes et peu pourvoyeuses de douleurs postopératoires semble moins intéressant. Cela pourrait en effet, tout en complexifiant la prise en charge anesthésique, entraîner des retards de réveil liés par exemple au temps d'élimination de la dose de charge initiale de dexmédétomidine. De plus, le bénéfice clinique attendu pour le patient serait faible, puisqu'il n'est pas nécessaire de recourir aux opiacés en postopératoire dans la plupart des cas pour ce type de chirurgie. Au CHU de Nantes, deux études similaires à celle que nous avons menée sont actuellement en cours pour évaluer ce protocole d'OFA en chirurgie urologique pour des cystectomies et en chirurgie rachidienne pédiatrique. On peut penser que l'OFA pourrait également présenter un bénéfice en chirurgie digestive, notamment en diminuant le risque d'iléus. La reprise plus précoce de transit observé dans le groupe O soutient en effet cette hypothèse.

Les domaines d'application de l'OFA sont donc potentiellement larges au bloc opératoire. La mise en place de ces protocoles doit probablement être envisagée en

particulier pour des chirurgies longues, douloureuses et pour des patients à risque de présenter des complications postopératoires liées aux opiacés. Le développement de protocoles d'OFA, en bouleversant en partie nos pratiques d'anesthésie actuelles, soulève ainsi de nombreuses questions d'avenir.

Conclusion

Les résultats observés dans notre étude confirment que la mise en place d'un protocole d'OFA en chirurgie du rachis est réalisable, tout en assurant les critères de qualité et de sécurité d'une prise en charge anesthésique moderne. L'application de ce protocole utilisant la dexmédétomidine s'accompagne d'une diminution significative de la consommation d'opiacés en postopératoire. Ces éléments suggèrent que l'OFA participe pleinement à une dynamique de RAAC et ouvrent de nombreuses perspectives de recherche afin de déterminer l'étendue de ses champs d'application.

Bibliographie

1. Shafer, S. L. From d -tubocurarine to sugammadex: the contributions of T. Cecil Gray to modern anaesthetic practice. *Br. J. Anaesth.* **107**, 97–102 (2011).
2. Jaquenoud, P., Grolleau, D. & Cailarj, D. U. [CLINICAL TRIALS IN ANESTHESIA OF PHENTANYL (R-4263) AND DEHYDROBENZPERIDOL (R-4749)]. *Agressol. Rev. Int. Physio-Biol. Pharmacol. Appl. Aux Eff. Agression* **4**, 533–540 (1963).
3. Lee, L. A. *et al.* Postoperative Opioid-induced Respiratory Depression A Closed Claims Analysis. *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.* **122**, 659–665 (2015).
4. Oderda, G. M. *et al.* Opioid-related respiratory and gastrointestinal adverse events in patients with acute postoperative pain: prevalence, predictors, and burden. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* **33**, 82–97 (2019).
5. Nagappa, M., Weingarten, T. N., Montandon, G., Sprung, J. & Chung, F. Opioids, respiratory depression, and sleep-disordered breathing. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **31**, 469–485 (2017).
6. Weingarten, T. N., Bergan, T. S., Narr, B. J., Schroeder, D. R. & Sprung, J. Effects of changes in intraoperative management on recovery from anesthesia: a review of practice improvement initiative. *BMC Anesthesiol.* **15**, (2015).
7. Gali, B., Whalen, F. X., Schroeder, D. R., Gay, P. C. & Plevak, D. J. Identification of Patients at Risk for Postoperative Respiratory Complications Using a Preoperative Obstructive Sleep Apnea Screening Tool and Postanesthesia Care Assessment. *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.* **110**, 869–877 (2009).

8. Roberts, G. W. *et al.* Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth. Analg.* **101**, 1343–1348 (2005).
9. Pierre, S. & Whelan, R. Nausea and vomiting after surgery. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* **13**, 28–32 (2013).
10. Bragg, D., El-Sharkawy, A. M., Psaltis, E., Maxwell-Armstrong, C. A. & Lobo, D. N. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin. Nutr.* **34**, 367–376 (2015).
11. Althausen, P. L., Gupta, M. C., Benson, D. R. & Jones, D. A. The use of neostigmine to treat postoperative ileus in orthopedic spinal patients. *J. Spinal Disord.* **14**, 541–545 (2001).
12. de Boer, H. D., Detriche, O. & Forget, P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **31**, 499–504 (2017).
13. Sternini, C., Patierno, S., Selmer, I.-S. & Kirchgessner, A. The opioid system in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* **16 Suppl 2**, 3–16 (2004).
14. Iyer, S., Saunders, W. B. & Stemkowski, S. Economic Burden of Postoperative Ileus Associated With Colectomy in the United States. *J. Manag. Care Pharm.* **15**, 485–494 (2009).
15. Postoperative Urinary Retention: Anesthetic and Perioperative Considerations | Anesthesiology | ASA Publications.
<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1924171>.

16. Lavand'homme, P. & Steyaert, A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **31**, 487–498 (2017).
17. Rivat, C. & Ballantyne, J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep.* **1**, (2016).
18. Osinski, T., Lallemand, A. & Russo, T. Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur. *Kinésithérapie Rev.* **17**, 16–32 (2017).
19. Fletcher, D. & Martinez, V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* **112**, 991–1004 (2014).
20. Trujillo, K. A. & Akil, H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* **251**, 85–87 (1991).
21. Chia, Y.-Y., Liu, K., Wang, J.-J., Kuo, M.-C. & Ho, S.-T. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can. J. Anesth.* **46**, 872 (1999).
22. Tonner, P. H. Additives used to reduce perioperative opioid consumption 1: Alpha2-agonists. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **31**, 505–512 (2017).
23. Nelson, L. E. *et al.* The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* **98**, 428–436 (2003).
24. Jaakola, M. L., Salonen, M., Lehtinen, R. & Scheinin, H. The analgesic action of dexmedetomidine--a novel alpha 2-adrenoceptor agonist--in healthy volunteers. *Pain* **46**, 281–285 (1991).
25. Nichols, A. J., Hieble, J. P. & Ruffolo, R. R. The pharmacology of peripheral alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. *Rev. Clin. Basic Pharm.* **7**, 129–205 (1988).

26. Pasin, L. *et al.* Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **28**, 1459–1466 (2014).
27. Aho, M., Lehtinen, A. M., Erkola, O., Kallio, A. & Korttila, K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* **74**, 997–1002 (1991).
28. Schnabel, A., Meyer-Frießem, C. H., Reichl, S. U., Zahn, P. K. & Pogatzki-Zahn, E. M. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *PAIN®* **154**, 1140–1149 (2013).
29. Marangoni, M. A., Castiglia, Y. M. M. & Medeiros, T. P. [Analgesic efficacy of dexmedetomidine as compared to sufentanil in intraperitoneal surgeries: comparative study.]. *Rev. Bras. Anesthesiol.* **55**, 19–27 (2005).
30. TURGUT, N., TURKMEN, A., GÖKKAYA, S., ALTAN, A. & HATIBOGLU, M. A. Dexmedetomidine-based versus fentanyl-based total intravenous anesthesia for lumbar laminectomy. *MINERVA Anesthesiol.* **74**, 6 (2008).
31. Feld, J. M., Hoffman, W. E., Stechert, M. M., Hoffman, I. W. & Ananda, R. C. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J. Clin. Anesth.* **18**, 24–28 (2006).
32. Ziemann-Gimmel, P., Goldfarb, A. A., Koppman, J. & Marema, R. T. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br. J. Anaesth.* **112**, 906–911 (2014).
33. Joly, V. *et al.* Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.* **103**, 147–155 (2005).

34. Laskowski, K., Stirling, A., McKay, W. P. & Lim, H. J. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can. J. Anesth. Can. Anesth.* **58**, 911–923 (2011).
35. Forget, P. & Cata, J. Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **31**, 523–531 (2017).
36. Aubrun, F. *et al.* Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth. Réanimation* **2**, 421–430 (2016).
37. Farag, E. *et al.* Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine Administration on Pain, Opioid Consumption, and Quality of Life after Complex Spine Surgery: *Anesthesiology* **119**, 932–940 (2013).
38. Marret, E., Rolin, M., Beaussier, M. & Bonnet, F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *BJS* **95**, 1331–1338 (2008).
39. Sun, Y., Li, T., Wang, N., Yun, Y. & Gan, T. J. Perioperative Systemic Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Dis. Colon Rectum* **55**, 1183 (2012).
40. Estebe, J.-P. Intravenous lidocaine. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **31**, 513–521 (2017).
41. Guo, B.-L. *et al.* Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? *Pain Physician* **14**.
42. VIDAL - SULFATE DE MAGNESIUM LAVOISIER 15 % (0,15 g/ml) sol inj en ampoule IV - Fiche abrégée. https://www.vidal.fr/Medicament/sulfate_de_magnesium_lavoisier-20705.htm.

43. Elia, N., Lysakowski, C. & Tramèr, M. R. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* **103**, 1296–1304 (2005).
44. Zhang, Z. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain control after lumbar spine surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.* **43**, 84–89 (2017).
45. Wick, E. C., Grant, M. C. & Wu, C. L. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* **152**, 691 (2017).
46. Lee, A., Cooper, M. C., Craig, J. C., Knight, J. F. & Keneally, J. P. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002765 (2004)
doi:10.1002/14651858.CD002765.pub2.
47. Nir, R.-R., Nahman-Averbuch, H., Moont, R., Sprecher, E. & Yarnitsky, D. Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pain* **20**, 1025–1043 (2016).
48. Gerbershagen, H. J. *et al.* Pain Intensity on the First Day after Surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Anesthesiology* **118**, 934–944 (2013).
49. Sharma, S., Balireddy, R. K., Vorenkamp, K. E. & Durieux, M. E. Beyond Opioid Patient-Controlled Analgesia: A Systematic Review of Analgesia After Major Spine Surgery. *Reg. Anesth. Pain Med.* **37**, 79–98 (2012).

50. Taylor-Stokes, G., Lobosco, S., Pike, J., Sadosky, A. B. & Ross, E. Relationship between patient-reported chronic low back pain severity and medication resources. *Clin. Ther.* **33**, 1739–1748 (2011).
51. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* **78**, 606–617 (1997).
52. Wainwright, T. W., Immins, T. & Middleton, R. G. Enhanced recovery after surgery (ERAS) and its applicability for major spine surgery. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **30**, 91–102 (2016).
53. Shehabi, Y. *et al.* Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* **380**, 2506–2517 (2019).
54. Sanchez Munoz, M. C., De Kock, M. & Forget, P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.* **38**, 140–153 (2017).
55. Mukherjee, A. *et al.* Comparative evaluation of analgesic sparing efficacy between dexmedetomidine and clonidine used as adjuvant to ropivacaine in thoracic paravertebral block for patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind study. *Saudi J. Anaesth.* **12**, 548–554 (2018).
56. Hussain, S. Y., Karmarkar, A. & Jain, D. Evaluation and Comparison of Clonidine and Dexmedetomidine for Attenuation of Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Intubation: A Randomized Controlled Study. *Anesth. Essays Res.* **12**, 792–796 (2018).
57. Beloeil, H. *et al.* POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open* **8**, (2018).

58. Logier, R. *et al.* PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* **2010**, 1194–1197 (2010).
59. Hasanzadeh-kiabi, F. & Negahdari, B. Applications of Drug Anesthesia in Control Chronic Pain. *J. Invest. Surg.* **32**, 232–237 (2019).
60. Khan, T. W. & Manion, S. Perioperative Surgical Home for the Patient with Chronic Pain. *Anesthesiol. Clin.* **36**, 281–294 (2018).

Annexe 1 : tableau d'équianalgésie des opiacés :

Exemple : 1 mg de morphine IV = 3 mg de morphine per os = 1,5 mg d'oxycodone per os

	MORPHINE (intra veineuse)
MORPHINE (per os)	1/3
OXYCODONE (per os)	2/3
OXYCODONE (intraveineuse)	1

Annexe 2 : définition du score ASA :

Score ASA	Définition
1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

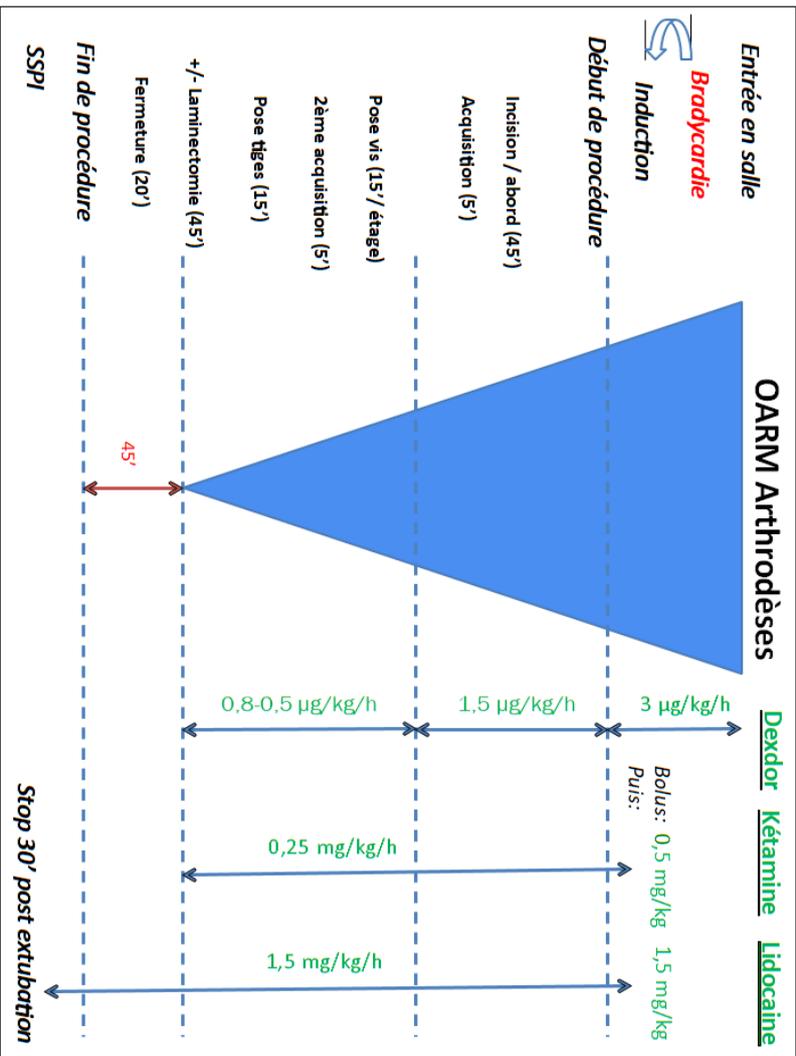
Annexe 3 : Agenda des interventions de formation des équipes médicales et paramédicales :

Date et intervenants	Intervention	Public concerné
10/10/2017 Dr BARON / Dr BOS	« OFA : mythe ou réalité ? » Première présentation du protocole d'OFA en staff d'anesthésie	MAR – DESAR – chirurgiens
21/11/2017 Mr PERREAU / Dr BOS	« OFA en pratique » Présentation détaillé du protocole d'OFA	IADE – DESAR
23/11/2017 Mr PERREAU / Dr BOS	« OFA en pratique » Présentation détaillé du protocole d'OFA	IADE – DESAR
28/11/2017 Mr PERREAU / Dr BOS	« OFA en pratique » Présentation détaillé du protocole d'OFA	IADE – DESAR
30/11/2017 Mr PERREAU / Dr BOS	« OFA en pratique » Présentation détaillé du protocole d'OFA	IADE – DESAR
20/02/2018 Mr PERREAU / Dr BOS	« Retour sur expérience » Présentation des données per- et postopératoires issues des 10 premiers patients réalisés en OFA, séance questions – réponses	MAR – IADE – DESAR
07/04/2020 Mr PERREAU / Dr BOS	Présentation des résultats de l'étude avant-après évaluant l'OFA en chirurgie programmée du rachis	MAR – IADE – DESAR – chirurgiens

Annexe 4 : caractéristiques pharmacologiques des agonistes α_2 :

Molécule	Dexmédétomidine	Clonidine
Pharmacodynamie	<ul style="list-style-type: none"> - Agoniste des récepteurs α_2 centraux et périphériques - Effet sédatif par diminution de stimulation du locus coeruleus (bulbe) - Pas ou peu d'effet dépresseur respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> - Agoniste des récepteurs α_2 centraux - Effet sédatif par diminution de stimulation du locus coeruleus (bulbe) - Pas ou peu d'effet dépresseur respiratoire
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> - Distribution rapide : modèle à 2 compartiments avec $t_{1/2\alpha} = 6\text{min}$ - $\frac{1}{2}$ vie d'élimination 2-2,5 h, allongement si insuffisance hépatique - Elimination urinaire - Métabolisation hépatique, métabolites inactifs - Franchissement BHE et placenta 	<ul style="list-style-type: none"> - Distribution rapide dans les tissus (cerveau ++, rein, foie, rate) avec $t_{1/2\alpha} = 32\text{min}$ - $\frac{1}{2}$ vie d'élimination 6-25h, allongement si insuffisance rénale - Elimination urinaire 60% et fécale 20% principalement sous forme inchangée - Métabolites inactifs - Franchissement BHE et placenta
Effets hémodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie - +/- Hypotension ou hypertension à forte posologie par vasoconstriction périphérique - Baroréflexe conservé 	<ul style="list-style-type: none"> - +/- Bradycardie - Hypotension - Baroréflexe conservé

Annexe 5 : Protocole d'OFA affiché en salle d'intervention :



- Kétoprofène IVL avant l'incision
- MgSO4 3g sur 1h après mise en DV
- Paracétamol + Tramadol ou Acupan en fin d'intervention
- Prévention des NVPO selon APFEL
- Pas de pallier III en systématique avant la salle de réveil

Annexe 6 : autorisation du comité d'éthique



Paris, le 08 Mars 2020

Dr. Antoine BOS

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2019 - 181

Monsieur,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé : **Evaluation d'une stratégie d'anesthésie sans morphine sur l'incidence de la douleur et des complications post-opératoire chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée du rachis au CHU de Nantes.**

Cette étude, rétrospective et non interventionnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine, au sens de l'Article L.1121-1-1 et l'Article R.1121-3.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d'éthique pour
la recherche en Anesthésie-Réanimation
Pr. JE. BAZIN

SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris
www.sfar.org
contact : cerar@sfar.org

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

Evaluation d'un protocole d'anesthésie sans opiacé (OFA) utilisant la dexmédétomidine en chirurgie lourde du rachis

Une étude monocentrique de type avant/après

RESUME

Contexte et objectif : L'utilisation per- et postopératoire des opiacés à visée analgésique s'accompagne d'effets indésirables nombreux. Nous avons évalué l'impact d'un protocole d'anesthésie sans opiacé (OFA) utilisant la dexmédétomidine, en chirurgie du rachis, sur la consommation d'opiacé dans la période postopératoire.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective de type avant/après, au CHU de Nantes, entre janvier 2017 et décembre 2018, sur des patients bénéficiant d'une chirurgie programmée du rachis. En phase « avant », il n'existait pas de protocole établi. L'analgésie peropératoire était effectuée de manière standard avec le sufentanil. En phase « après », l'anesthésie était réalisée selon un protocole d'anesthésie sans opiacé utilisant la dexmédétomidine.

Résultats : 50 patients ont été inclus en phase « avant » et 51 patients en phases « après ». La consommation postopératoire cumulée de morphine passait de 57,3 (+/- 5,2) mg à 17,3 (+/-3,8) mg, $p < 0,0001$. La titration de morphine en salle de réveil passait de 6,2 (+/- 0,6) mg à 3,1 (+/-0,5) mg, $p < 0,001$. L'administration peropératoire de vasopresseurs, le délai d'extubation et la durée de séjour en salle de réveil n'étaient pas différents entre les groupes. Le délai de reprise du transit et la durée totale d'hospitalisation étaient diminués chez les patients recevant le protocole d'OFA.

Conclusion : Un protocole d'OFA en chirurgie du rachis s'accompagne d'une diminution de l'administration d'opiacés en période postopératoire et s'intègre dans une dynamique de récupération améliorée après chirurgie.

MOTS-CLES : Anesthésie sans opiacé – Dexmédétomidine - Chirurgie du rachis – Analgésie postopératoire