UNIVERSITÉ DE NANTES

_____

FACULTÉ DE MÉDECINE

_____

Année : 2021 N° 2021-142

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

En ANESTHESIE-REANIMATION

par

Claire KEMPF
Née le 3 juin 1993 à Wissembourg

_____

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2021

_____

Évaluation d'un protocole d'anesthésie sans opiacé utilisant la dexmédétomidine en chirurgie de cystectomie radicale carcinologique, Une étude monocentrique de type avant/après

_____

Président : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marguerite LE PENNDU

Serment d'Hippocrate

Au 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 seront 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Table des matières

Remerciements 5

Liste des abréviations 9

INTRODUCTION 10

I. Naissance de l'anesthésie moderne 10

II. Mécanisme d'action des morphiniques 10

III. Effets indésirables des opiacés en périopératoire 10

IV. Avènement de l'opioId free anesthesia 11

V. Place des protocoles OFA dans la littérature : 13

VI. La cystectomie radicale en chirurgie carcinologique. 14

VII. Hypothèse et objectifs 15

MATERIEL ET METHODES 16

I. Présentation de l'étude 16

II. . Protocole d'OFA : 16

III. Critères d'inclusion et d'exclusion 17

IV. Critères de jugement 18

V. Recueil des données 18

VI. Analyse statistique 20

VII. Ethique 20

RESULTATS 21

I. Démographie 21

II. Etat des lieux des pratiques anesthésiques 23

III. Analyse de la consommation d'opioïdes en postopératoire 24

IV. Analyse de l'évolution de la douleur en postopératoire 24

V. Analyse des complications postopératoires 25
VI. Durée de séjour et mortalité 25
VII. Application du protocole : Eléments de sécurité 26
DISCUSSION 27
CONCLUSION 33
ANNEXE 34
Annexe 1 : Effets indésirables des morphiniques et leurs implications cliniques 34
Annexe 2: Les acteurs de l'épargne morphinique 40
Annexe 3 : Protocole OFA en chirurgie de cystectomie radicale oncologique 42
Annexe 4: Classification des complications chirurgicales selon Clavien et Dindo 44
Annexe 5 : Tableau de conversion des opioïdes 45
Annexe 6 : Diagramme d'inclusion des patients dans les phases avant puis après 46
Annexe 7 : Examen des pratiques chirurgicales entre les deux phases de l'étude 47
Annexe 8 : Examen des pratiques anesthésiques avant et après l'introduction du protocole 48
Annexe 9 : Consommation post-opératoire de morphine 49
Bibliographie : 50
Résumé 61

Remerciements

Aux membres du Jury

À Monsieur le **Professeur Antoine Roquilly**,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse, ainsi que pour les enseignements reçus au cours de quatre années, au cours des staffs, des gardes et des journées d'enseignement.

À Madame la **Professeur Corinne Lejus,**

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie pour l'enseignement reçu dans votre pôle de pédiatrie et pour votre implication au SIMU, qui fait une des richesses de l'enseignement nantais.

À Monsieur le **Professeur Jérome Rigaud**,

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de juger mon travail et d'apporter votre regard sur les problématiques abordées.

À Madame le **Docteur Marguerite Le Penndu**,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse, ta première direction de thèse. Merci pour ton soutien dans les phases difficiles, pour ton énergie dans le déploiement de ce protocole, et tes conseils bienveillants lors des différentes relectures. Travailler avec toi aura été riche d'enseignement.

À ceux qui m'ont aidé pour cette thèse :

À **Armel Bettan**, ancien co-interne et statisticien en titre de cette thèse, merci pour tes innombrables conseils et ta patience sans limite.

Aux **IADEs** et **MAR** du **Secteur d'Uro-digestif** : sans votre aide et votre motivation à déployer ce protocole, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

À ma famille :

À mes parents à qui je dois tout. **Jean-Michel**, mon papa, toi qui a toujours été l'oreille bienveillante et soutenante au cours de mes études, jusqu'à faire des détours avec ton vélo pour me ramener les petits colis de maman, au risque de manquer ton train. L'amour de la Nature que tu nous as transmis a constitué une source inépuisable de ressource en calme et sérénité au cours de toutes ces années. **Christine**, ma petite maman partie trop tôt au milieu de cet internat. Par ton amour de la cuisine et de la pâtisserie que tu m'as transmis, tu m'as appris la première les valeurs de soin, de partage et d'écoute, que je tâche de perpétuer ainsi. Bien que ta présence ne soit pas palpable parmi nous aujourd'hui, je devine l'émotion de ton cœur de maman face à l'aboutissement de ces dix années auxquelles tu as si grandement contribuées.

Ma sœur, Anne, maintenant accompagnée de Patrick et Siméon. Malgré nos différences, les personnes qui nous connaissent savent reconnaitre notre affection réciproque dans les débats enflammés que partageons.

Urusla, tu es ma grand-mère d'adoption, toujours à l'écoute avec la joie et la malice qui caractérisent tes 89 ans d'expérience.

Tante Sœur, pour ton écoute indéfectible lors des moments de doutes, toi qui a choisi de consacrer ta vie aux autres.

À mes amis :

À **Romain**, mon coloc pendant cet internant, pour ton soutien dans les rires comme dans les larmes tout au long de ces 3 années de colocation.

À mes amis d'externat, **Isabelle, Sandra, Camille et Steffi**, parce que les bancs de la Faculté de Médecine de Strasbourg ont couvé tellement de fous-rire sans lesquels l'externat n'aurait pas eu cette saveur. Il en est né une amitié solide et pérenne malgré des destins répartis aux quatre coins de la France.

À ma coloc d'externat **Estelle**, ma « petite sœur ». Pour toutes nos soirées séries-popcorn, de discussions interminables. Bientôt, il y aura à nouveau moins d'un fuseau horaire qui nous sépare!

À **l'internat HD**, qui aurait cru qu'une telle amitié naîtrait de ce couloir de premiers semestres paumés venus d'un peu partout. A Cyp, chirurgien-bisounours en titre. Clem-clem et ton lobe frontal auteur des plus belles punch-lines de notre internat. PA, notre VP sport et dénivelé. JJ et ta bonne humeur constante. Titi pour l'ensemble de ta vie « pouloulou ». Combal, coloc des derniers instants et tout ton univers que tu ramènes partout avec toi. Et tous les autres… A toutes nos soirées, brunchs du lendemain, week-ends et vacances encore à venir.

À mes **co-internes DESAR 2017**, parce que l'anesthésie nantaise est une grande famille, vous avez su l'être dans les moments tristes comme lors des moments de rire.

Et ceux de toujours : **Elise L, Gelincik** et maintenant **Marc**, vous êtes le parfait exemple que des chemins sinueux paraissant divergents ne cessent de chercher à se croiser pour en partager les plus beaux moments.

<u>Ceux qui m'ont aidé à devenir médecin :</u>

Au Dr. Razoamananjara, votre exemple d'Humanité m'a convaincu dès toute petite de suivre votre voie.

À tous les **Médecins Anesthésistes Réanimateurs** que j'ai rencontrés lors de cet internat, qu'il serait trop long d'énumérer. Vous avez essayé de me transmettre le meilleur de vos connaissances et toute l'Humanité pour faire un bon médecin.

À **toutes les équipes paramédicales de mes différents stages**. Aux IADES, Infirmier de réa, aides-soignants, à ceux qui seront devenus des amis voir des futurs confrères (Roxanne, pour tous nos futurs brunchs post-garde !) Vous nous apprenez au début de notre internat les bases de notre métier (respect, humilité, communication dans une équipe indispensable à la bonne prise en charge des patients) et ne cessez de nous les rappeler jusqu'au bout des longues nuits de gardes interminables, où vous nous accompagnez de votre dévouement et votre professionnalisme. Travailler en équipe avec vous tous a été et restera une richesse de ce métier que j'apprécie tous les jours.

Plus spécifiquement :

-Les équipes médicales et paramédicales **de Réanimation polyvalente de l'Hôpital Laennec et de Réanimation chirurgicale PTMC**. Parce que la vie à côté de l'internat n'est pas toujours tendre, merci d'avoir su y être attentif.

-Aux **MAR et IADEs de la clinique Mutualiste Jules Verne**, vous avez accompagné mes premiers pas de bébé-anesthésiste. Par votre enthousiasme à prendre soin de vos patients du mieux possible tous les jours, vous m'avez convaincu pour le restant de ma carrière que j'exerçais le plus beau métier du monde.

-À l'équipe d'anesthésie du CHD de La Roche-sur-Yon, votre enseignement, votre écoute, vos conseils et votre soutien furent un rayon de soleil dans ce semestre de thèse. À mes co-internes de ce semestre, Amandine (co-intenre de mon internant !), Chelsy, Emma, Nicolas et Marjorie sans qui ce semestre aurait été bien moins drôle et ses galères bien plus pesantes.

.

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANI : *Analgesia Nociception Index*

ASA : *American society of anesthesiologists*

BIS : Index Bi-spectral

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

EN : Echelle numérique

EVA : Echelle visuelle analogiqueIV : Intraveineuse

IVSE : Intraveineuse à la seringue électrique

IMC : Indice de Masse corporelle

MAR : Médecin Anesthésiste Réanimateur

NVPO : Nausées-vomissements post-opératoires

OFA : *Oploid free anesthesia* ou anesthésie sans opioïdes

PCA : *Patient-controlled analgesia*

PTMC : Plateau Technique Médico-Chirurgical

RAAC : Récupération Améliorée après chirurgie

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

SSPI : Salle de Surveillance post-interventionnelle

TAP -: Transverse abdominal plane

INTRODUCTION :

I. Naissance de l'anesthésie moderne

L'anesthésie moderne est née avec le concept d'anesthésie balancée décrite en 1946 par Cecil Gray [1]. Il décrit les trois composants nécessaires à une anesthésie générale permettant la réalisation d'une chirurgie que sont la narcose, la relaxation musculaire et la dépression des réflexes végétatifs induits par le stimulus nociceptif [2]. Douleur et nociception sont deux notions distinctes. La douleur est la perception consciente d'un stimulus nociceptif tandis que le nociception correspond à la stimulation des récepteurs nociceptifs. Ainsi il peut y avoir nociception sans douleur, par exemple lors de la perte de connaissance sous anesthésie générale. Ce que nous appelons « antalgie peropératoire » correspond en réalité à la recherche d'un blocage de la réponse végétative à la nociception afin de permettre une stabilité hémodynamique[3].

II. Mécanisme d'action des morphiniques

Les morphiniques bloquent le message nociceptif via leurs récepteurs μ, β et κ par deux mécanismes [4]. Tout d'abord au niveau spinal, l'activation directe des récepteurs aux endorphines déprime la transmission synaptique des fibres afférentes primaires nociceptives et déprime les potentiels d'action post-synaptiques des deutoneurones (deuxièmes neurones de la voie de la douleur). Ensuite au niveau supra-spinal, les morphiniques activent les voies inhibitrices descendantes au départ de la substance grise péri-aqueducale et péri-ventriculaire (voie sérotoninergique), qui exercent une action centrale dépressive directe en diminuant les réactions neurovégétatives et psycho-affectives.

III. Effets indésirables des opiacés en périopératoire

L'administration de morphiniques entraine de nombreux effets indésirables, indissociables de leurs effets thérapeutiques [5].

Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO), l'iléus digestif lorsqu'il est prolongé au-delà du délai attendu, et la rétention urinaire sont des effets indésirables viscéraux qui entraînent une augmentation de la morbi-mortalité périopératoire et de la durée d'hospitalisation [6] [7] [8]. La dépression respiratoire induite par les morphiniques augmente le risque d'hypoxie en peropératoire et en postopératoire immédiat et peut entrainer des séquelles neurologiques lourdes [9]. La sédation et la confusion postopératoires ont des répercussions néfastes particulièrement au sein de la population gériatrique [10] car semblent favoriser la survenue de déclin cognitif postopératoire [11].

L'utilisation prolongée des morphiniques engendre des mécanismes de neuro-adaptation responsables de deux phénomènes liés, la tolérance et l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO). Ceux-ci compromettent une analgésie efficace au long court [12].

D'un point de vue sociétal, la sur-prescription postopératoire d'opioïdes contribue à l' « Opioid Crisis » apparue depuis une dizaine d'année aux Etats-Unis [13] et devant laquelle les services sanitaires américains ont fait de la réduction des prescriptions d'opioïdes une priorité de santé publique pour les années à venir [14].

Enfin des arguments biomoléculaires tendent à retrouver un lien entre des protéines impliquées dans le fonctionnement des récepteurs μ morphiniques et leur surexpression dans certaines tumeurs humaines[15]. L'expression de récepteurs au sein des tumeurs pourrait ainsi favoriser la croissance tumorale, l'angiogenèse et l'évolution métastatique. Les études in vitro et in vivo à ce sujet restent cependant contradictoires et les implications cliniques qui en découlent ne sont examinés qu'au travers d'études rétrospectives ou d'études animales [16]. Des études rétrospectives suggèrent une association entre une stratégie d'épargne morphinique utilisant l'anesthésie locorégionale (ALR) en peropératoires et une réduction significative des récurrences ou de la survenue de métastase [17] [18]. Les preuves restent cependant insuffisantes pour préconiser un changement des pratiques dans l'optique d'améliorer le devenir carcinologique des patients [19].

La description plus approfondie de ces effets indésirables et de leurs implications est disponible en annexe 1.

IV. Avènement de l'opioId free anesthesia

Ces constatations ont conduit à de nouvelles pratiques visant l'épargne morphinique en périopératoire, stratégies désignées « anesthésie sans opiacés » ou « opioid-free anesthésia » (OFA).

L'étude physiologique des voies de la nociception et notamment des voies descendantes inhibitrices a mis en évidence l'implication de plusieurs médiateurs, comme les enképhalines, la sérotonine, ou encore la noradrénaline. La voie de ce dernier neurotransmetteur est celle qui permet de s'affranchir des opiacés, et est ciblée par les agonistes alpha-2 adrénergiques, à savoir la clonidine et la dexmédétomidine. En effet, la fixation de ces molécules sur les récepteurs présynaptiques alpha-2 adrénergiques, avec une affinité respectivement 200 à 1600 fois supérieure à celle de la noradrénaline, exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de noradrénaline dans la fente synaptique et permet un bloc sympathique direct, inhibant ainsi la réponse végétative de l'organisme au stimulus nociceptif.

La localisation pléiotrope des récepteurs alpha 2 adrénergiques (Figure 1), confère aux agonistes des effets pharmacologiques multiples : sédation, hypnose, anxiolyse, sympatholyse et analgésie [20].

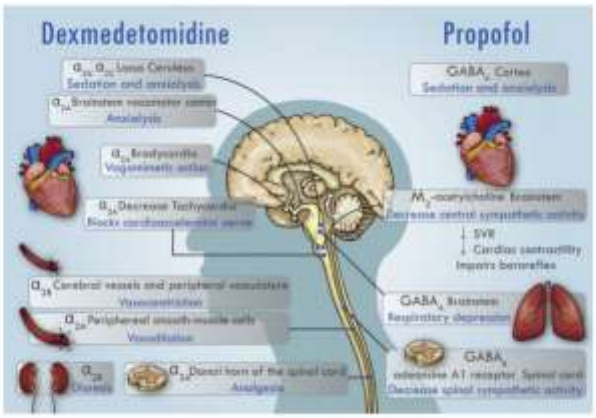


Fig. 4 – Physiologic effects of dexmedetomidine and propofol. GABA = gamma-aminobutyric acid; M = muscarinic; SVR = systemic vascular resistance. (Color version of figure is available online.)

Figure 1: Récepteurs cibles du propofol et dexmédétomidine d'après Chang et Al. 2018 [20]

Aucune étude n'a évalué la supériorité analgésique de la dexmédétomidine par rapport à la clonidine, mais les propriétés pharmacocinétiques tendent à préférer la première molécule. Le délai d'action de la clonidine est de 30 minutes et la demi-vie d'élimination est de 9 à 12 heures, alors qu'ils sont respectivement de 15 minutes et 2 heures pour la dexmédétomidine. La sélectivité pour le récepteur alpha-2 de la dexmédétomidine est environ 7 fois supérieure à celle de la clonidine, qui n'exerce qu'une action agoniste partielle sur le récepteur.

Le métabolisme est hépatique, par la voie des cytochromes P450, et les métabolites inactifs sont éliminés par voie rénale, ce qui ne nécessite aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Les contre-indications principales sont l'allergie, les blocs de conduction

cardiaque de haut grade non appareillés, les hypotensions non contrôlées et les pathologies cérébrovasculaires aiguës.

Développée en 1980, la dexmédétomidine obtient l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2012 dans le cadre de la sédation en réanimation. Bien qu'aucune étude randomisée n'ait permis de consacrer l'AMM en peropératoire, ses propriétés pharmacologiques particulières décrites ci-dessus en font une molécule de choix en anesthésie OFA.

L'OFA est une stratégie d'anesthésie multimodale visant à combiner différentes molécules et techniques pour leurs propriétés propres dans l'optique de remplacer les opioïdes peropératoires toute en assurant une anesthésie stable et une analgésie satisfaisante. Si L'ALR est la technique la plus connue d'épargne morphinique, d'autres co-analgésique sont utilisés en complément des alpha-agonistes comme la lidocaïne, la kétamine, le sulfate de magnésium, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Les propriétés et implications pratiques de ces différents acteurs sont détaillés en annexe 2.

V. Place des protocoles OFA dans la littérature :

L'administration peropératoire de dexmédétomidine, décrite depuis les années 1990, donne une stabilité hémodynamique peropératoire plus satisfaisante par rapport à l'administration de fentanyl ou d'un placebo, tout en permettant une diminution de la dose d'hypnotiques [21].

Les protocoles employant la dexmédétomidine se sont ensuite diversifiés, dans différentes chirurgies majeures ou mineures dans différents usages et démonstrations. C'est en chirurgie bariatrique, où l'épargne en morphiniques est particulièrement intéressante pour prévenir les complications respiratoires postopératoires qu'a été montré en premier une diminution de la consommation de morphine postopératoire après administration de dexmédétomidine peropératoire par rapport au fentanyl [22]. Mullier et al objectivent dans une étude rétrospective portant sur 9246 patients de chirurgie bariatrique, que ceux ayant bénéficié d'un protocole d'OFA avaient moins de complications post-opératoires [23]. La dexmédétomidine permet également une sédation consciente satisfaisante, rendant réalisable une neurochirurgie éveillée et réduisant les incidents respiratoires péri-opératoires[24]. Un protocole mis en place par l'équipe de Bakane et al.

associant lidocaïne et dexmédétomidine lors de cholécystectomies a démontré une réduction des NVPO [25] . Concernant la chirurgie de cystectomie carcinologique, une unique étude parue en 2018 évalue un protocole d'OFA qui combine la dexmédétomidine en imprégnation peropératoire continue à une anesthésie locorégionale de parois. La consommation morphinique post-opératoire est diminuée et associée à des bénéfices pour le patient en terme de réhabilitation postopératoire[26]. Deux méta-analyses parues en 2012 et 2013 corroborent l'épargne morphinique due à la dexmédétomidine associée à une diminution significative des scores de douleurs et de la consommation de morphiniques périopératoire [27] [28].

La première grande étude randomisée contrôlée à évaluer un protocole d'OFA complet employant la dexmédétomidine en chirurgie intermédiaire et majeure non cardiaque, POFA, a été menée en 2019 par le Professeur Hélène Beloeil du CHU de Rennes[29]. POFA visait à démontrer son impact sur la consommation postopératoire de morphine et les effets indésirables imputables aux morphiniques en postopératoire, mais a dû être interrompue lors de la première analyse intermédiaire suite à la survenue d'un nombre jugé important de bradycardies.

Les données de la littérature qui comparent la dexmédétomidine aux opiacés en peropératoire sont encourageantes mais encore parcellaires. Il n'existe pour l'instant pas d'étude randomisée de grande ampleur évaluant un protocole d'OFA complet et ses répercussions sur la récupération améliorée après chirurgie.

VI. La cystectomie radicale en chirurgie carcinologique.

La cystectomie radicale est le traitement de référence du carcinome urothélial infiltrant le muscle vésical. Malgré la standardisation des techniques chirurgicales et le progrès de la prise en charge anesthésique, cette chirurgie reste un challenge de prise en charge avec une morbidité autour de 49 à 68% et une mortalité estimée entre 1,5 et 6,9% [30] [31]. Elle est considérée comme une chirurgie à risque cardiaque majeur, avec une morbidité peropératoire essentiellement cardio-vasculaire, liée la survenue d'un saignement et de troubles du rythme cardiaque. Les complications postopératoires précoces sont d'une part médicales : risques infectieux respiratoires et urinaires, complications thromboemboliques, troubles du transit et troubles neurologiques à type de désorientation et de confusion. D'autre part, les complications chirurgicales sont représentées par

les abcès et les infections de parois (10%), les occlusions intestinales (10%), les éventrations, fistules, les hémorragies post-opératoires [32].

D'un point de vu épidémiologique, l'âge moyen des patients ayant une tumeur infiltrante de vessie au moment du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme. L'incidence du cancer vésical augmente avec l'âge : comparée à une population de patients de 65 à 69 ans, elle double après 85 ans. Le cancer de la vessie est actuellement la 5ème cause de mortalité par cancer des patients de plus de 75 ans [33]. Le vieillissement de la population, avec l'augmentation importante du nombre de septuagénaires et d'octogénaires va s'accentuer dans les années à venir. S'ajoutent à la prise en charge les comorbidités associées (dénutrition, diabète, insuffisance cardiaque et/ou coronarienne et/ou respiratoire) et les complications liées à la chimiothérapie.

La Société Française d'Urologie et la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) ont publié conjointement en 2018 des recommandations pour la RAAC après cystectomie [34], qui prônent une stratégie d'analgésie multi-modale à visée d'épargne morphinique. Si la péridurale thoracique est la technique de référence pour une analgésie efficace, favorisant la mobilisation précoce en cas de laparotomie, sa réalisation n'est cependant pas toujours aisée, opérateur dépendante et non dépourvue de complications. De plus, sa mise en place requiert souvent selon les établissements une surveillance initiale en service de soins continus déjà très solicités.

Le manque d'études robustes sur les alpha-2-agonistes adrénergiques ne permet pas à ce jour de formuler des recommandations d'usage.

VII. Hypothèse et objectifs

Un protocole d'anesthésie sans opiacés employant la dexmédétomidine diminuerait la consommation postopératoire de morphine et ainsi les effets indésirables liés aux opiacés. L'objectif principal de notre étude avant-après est d'évaluer l'impact d'une stratégie d'OFA en chirurgie de cystectomie radicale carcinologique, sur la consommation d'opiacés dans la période postopératoire.

MATERIEL ET METHODES

I. Présentation de l'étude

Nous avons mené une étude monocentrique, ouverte, rétrospective de type « avant-après », pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un protocole d'anesthésie sans opioïdes ou *opioid free anaesthesia* (OFA) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes dans le bloc opératoire d'urologie du plateau technique médico chirurgical (PTMC). Tous les patients opérés d'une cystectomie radicale carcinologique programmée étaient inclus.

Deux périodes ont été définies :

- Une phase « AVANT », du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2018, qui concernait tous les patients ayant bénéficié d'une cystectomie carcinologique programmée dans cet intervalle.

Il n'existait pas de protocole d'anesthésie d'épargne en morphiniques dans le service. Le choix des drogues administrées en peropératoire était entièrement laissé à l'appréciation du médecin anesthésiste-réanimateur (MAR) en charge du patient, qui s'appuyait sur les recommandations en vigueur.

- Une phase « APRES » se déroulant du 1er juillet 2019 au 31 mai 2021. Après une période de 6 mois de formation de l'ensemble des intervenants médicaux et paramédicaux du secteur urologique et viscéral, une anesthésie selon le protocole OFA employant de la dexmédétomidine était effectuée pour toutes les cystectomies radicales en chirurgie carcinologique,

Le parcours de RAAC fut instauré de façon intercurrente dans le service de chirurgie urologique en février 2021. Le protocole d'anesthésie demeura inchangé.

II. . Protocole d'OFA :

Le protocole détaillé utilisé par les équipes lors de cette étude est disponible en annexe 3. Les particularités de ce protocole étaient l'emploi standardisé d'une association de médicament visant une anesthésie balancée sans usage de morphinique en l'absence de contre-indications:

- Administration d'une prémédication per-os par paracétamol et kétoprofène.

- Dexmédétomidine intraveineuse à la seringue éléctrique (IVSE) avec une dose de charge de 2-3µg/kg/h à l'arrivée en salle, attente d'une imprégnation (baisse de la fréquence cardiaque supérieure à 10%) pendant 10- 15 minutes puis relai par dose d'entretien 0,1 à 1µg/kg/min selon le monitorage de l'analgésie détaillé ci –après, et arrêt 30 à 40 minutes avant la fin de l'intervention.
- Lidocaïne intra-veineuse 1,5mg/kg à l'induction puis 1,5mg/kg/h jusqu'à la sortie de salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI).
- Dexaméthasone intra-veineuse 8mg à l'induction.
- Sulfate de Magnésium intra-veineuse 40mg/kg à l'induction.
- Curarisation par Atracurium intra-veineux 0,5mg/kg.
- Entretien de l'anesthésie par sévofurane inhalé ou propofol.
- Utilisation d'opiacés laissée en solution de secours à la discrétion du MAR.

La surveillance peropératoire était standardisée et comprenait :

- La profondeur de l'anesthésie monitoré par l'index bi spectral (BIS™, Covidien-Medtronic, Boulder,CO,USA), objectif 30-60.
- L'analgésie monitorée par l'*Analgesia/Nociception Index* (ANI®, MDoloris medical systems, Lille, France), objectif 50-70.
- L'hémodynamique monitorée par l'EV1000® de façon invasive ou non (Edwards LifeSciencesIrvine, CA, USA).

L'antalgie postopératoire comportait de manière systématique les antalgiques de pallier 1 (paracétamol, kétoprofène, néfopam), avec un recours aux antalgiques de palier 3 (morphine ou oxycodone) si besoin.

III. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tous les patients opérés d'une chirurgie programmée de cystectomie radicale pour indication carcinologue quelle que soit la voie d'abord au PTMC du CHU de Nantes.
Les critères d'exclusion pour le protocole OFA étaient les suivants :

- Patiente enceinte ou allaitante.

- Allergie à la dexmédétomidine ou à l'un de ses excipients.
- Bloc atrio-ventriculaire, intraventriculaire ou sino-atrial non appareillé.
- Hypotension non contrôlée.
- Traitement chronique par bétabloquants et fréquence cardiaque <50 Battements par minute.
- Insuffisance cardiaque avec FEVG <40%.
- Syndrome d'Adams Stokes.
- Syndrome dysautonomique suite à une affection neurologique.
- Epilepsie.
- Pathologie cérébrale aiguë.
- Insuffisance hépatique sévère (taux de prothrombine <15%).

Les patients dont les dossiers médicaux étaient perdus, les patients inclus dans un autre protocole de recherche incompatible avec l'étude (par exemple POFA) et les patients opérés en phase « après » et n'ayant pas reçu de dexmédétomidine en peropératoire étaient également exclus.

IV. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la consommation en milligramme d'équivalent de morphine totale à 48 heures postopératoires calculée selon le tableau d'équivalence en annexe 4.
Les critères de jugement secondaires étaient la consommation en milligramme d'équivalent de morphine à 24 heures postopératoires calculée de même manière (annexe 4), la survenue de nausées et vomissements post-opératoires en SSPI, d'un iléus post-opératoire au court du séjour, la survenue d'une pneumopathie post-opératoire au court du séjour, la survenue d'une confusion post-opératoire au court du séjour, ainsi que la durée de séjour.

V. Recueil des données

Les données démographiques et cliniques préopératoires étaient extraites de la consultation d'anesthésie accessibles sur le logiciel d'anesthésie Pégase® puis son successeur Anesthésia®. Elles incluaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC), le score ASA, le primitif du cancer, les antécédents respiratoires à type de tabagisme actif ou sevré, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou l'existence d'un syndrome d'apnée du sommeil appareillé, les antécédents

psychiatriques à type de dépression ou syndrome anxieux, la consommation de benzodiazépines en préopératoire, les antécédents de douleur chronique et la consommation d'antalgiques et morphiniques préopératoires.

Les données peropératoires et relatives au séjour en SSPI étaient obtenues grâce au logiciel Pégase® puis Anesthésia®, au compte-rendu opératoire et au compte-rendu anatomopathologique disponibles le sur logiciel Millénium®. Nous avons recueilli la technique opératoire (laparotomie, cœlioscopie robot-assistée), la durée d'occupation de la salle d'intervention, la durée de la chirurgie, les médicaments d'anesthésie administrés en salle d'intervention (sufentanil, dexmédétomidine, lidocaïne, kétamine, sulfate de magnésium, antalgiques de paliers I, II et III), les solutés de remplissage et leur volume, ainsi que la réalisation d'une anesthésie locorégionale et son type. La nécessité d'un support vasopresseur était définie comme des besoins supérieurs à 500 µg de phényléphrine ou de plus de cinq bolus de 16 µg de noradrénaline. Étaient également colligés la mise en place du monitorage sus-cité, la tolérance hémodynamique à l'insufflation du pneumopéritoine le cas échéant, la survenue de bradycardie nécessitant l'administration d'atropine, d'épisodes d'hypotension artérielle sévères définis par une pression artérielle moyenne inférieure à 50 mmHg ou d'hypertension artérielle définis par une pression artérielle moyenne supérieure à 110 mmHg, d'un choc hémorragique.

Les données collectées lors de la surveillance en SSPI étaient la survenue d'une désaturation inférieure à 92%, la survenue de NVPO, la douleur post-opératoire maximale évaluée grâce à l'Echelle Numérique (EN) ainsi que la nécessité d'une titration en opiacés.

Les données post-opératoires étaient obtenues par examen des dossiers médicaux sur support papier pour les patients opérés entre 2017 et 2018, puis grâce aux dossiers médicaux informatisés accessibles sur le logiciel Millénium®. La douleur post-opératoire était évaluée avec le recueil des EN maximales à J0, J1 et J2 post-opératoires. Les doses totales de tramadol et opioïdes administrées à 24 et 48 heures étaient relevées, et converties en doses équianalgésiques de morphine per os, selon le tableau d'équivalence (annexe 4).

Les complications digestives déterminées comme le délai postopératoire avant réintroduction d'un premier repas léger et le délai avant reprise d'un transit (apparition des premiers gaz ou des premières selles) étaient recueillies. Les complications neurologiques étaient estimées par la notification dans le dossier médical ou paramédical d'une confusion postopératoire. Les complications chirurgicales étaient spécifiées selon la classification de Clavien et Dindo [35](annexe 5). Un transfert non prévu en réanimation en postopératoire immédiat et l'inclusion dans un parcours

de RAAC étaient notées. Enfin, la durée du séjour hospitalier postopératoire ainsi que la mortalité postopératoire pendant le séjour, à 30 jours, 90 jours étaient colligées.

VI. Analyse statistique

Les données ont été comparées en situation bilatérale (avec un risque alpha fixé à 5%), les variables quantitatives avec un test de Student ou Mann-Whitney selon leurs conditions d'application, les données qualitatives avec un test de KHI2 ou Fisher selon leurs conditions d'applications. Pour l'analyse statistique, le logiciel R v4.0.3 et une suite de scripts développés pour ce travail ont été utilisés.

VII. Ethique

Du fait de sa méthodologie, s'agissant d'une étude évaluant des pratiques de soins courants, seule une information sur l'utilisation potentielle des données de santé à des fins de recherche clinique a été dispensée aux participants, qui pouvaient à tout moment s'y opposer.

RESULTATS

I. Démographie

Cent dix-huit patients ont été opérés d'une cystectomie radicale carcinologique entre le 1er janvier 2017 et le 31 mai 2021 sur les deux phases étudiées.

Trente-six patients (30,5%) étaient exclus :

- 1 exclusion en phase « avant » (0,8%) pour dossier manquant.
- 35 exclusions en phase « après » (29,6%) : 1 contre-indication à la dexmédétomidine, 1 patient refusant de la chirurgie, 4 patients récusés de la chirurgie, et 28 patients pour lesquels le protocole n'a pas été appliqué.

Au total, 82 patients ont été inclus dans l'étude, répartis entre 51 patients (62%) pendant la période « avant » (janvier 2017 - décembre 2018) et 31 patients (38%) durant la phase « après » (juillet 2019 – mai 2021).

Le diagramme d'inclusion est présenté en Annexe 6.

Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 1. Les groupes étaient comparables d'un point de vu démographique. L'origine primitive du cancer était vésicale dans la majorité des cas dans les deux groupes (n=48 soit 94,%dans le groupe « avant » versus n=28 soit 90,%), les autres indications étant un cancer de prostate (n=3 soit 5,9% dans le groupe « avant » versus n=1 soit3,2% dans le groupe « après »), un carcinome rénal avec récidive vésicale dans le groupe « après » (n = 1 soit 3,2%) et un adénocarcinome rectal avec extension vésicale dans le groupe « après » (n = 1 soit 3,2%). Le tabagisme, actif ou sevré était retrouvé pour 33 patients du groupe « avant » (64,7%) et 17 patients du groupe « après » (54,8%). Sept patients (13,7%) du groupe « avant » et 5 patients (16,1%) du groupe « après » étaient douloureux chroniques, 11 patients (21,6%) du groupe « avant » et 10 patients du groupe « après » (32,3%) consommaient des antalgiques en préopératoire.

		Groupe Avant n = 51	Groupe Après n = 31
Sexe Masculin		45 (88,2)	23 (74,1)
Age		71± 18,8	66 ± 13,2
IMC (kg/m²)		26,4 ± 5,4	25,8 ± 6,4
ASA	1	2(3,9)	0(0)
	2	28(54,9)	15(48,4)
	3	18(35,3)	15(48,4)
	4	1(2,0)	1(3,3)
Antécédents respiratoires			
- Asthme		0 (0)	0 (0)
- BPCO		6 (11,8)	1 (3,3)
- Fumeur ou ancien fumeur		33 (64,7)	17 (54,8)
- Consommation tabagique (PA)		22 ± 28,9	18,4 ± 23,1
- SAOS appareillé		5 (9,8)	4 (12,9)
Douleurs chroniques		7 (13,7)	5 (16,1)
Antécédents psychiatriques		2 (3,9)	3 (9,7)
Traitements chroniques préopératoires			
- Antalgiques		11 (21)	10 (32,3)
- Morphiniques		4 (7,8)	5 (16,1)
- Benzodiazépines		7 (13,7)	3 (9,7)
Primitif du cancer	prostate	3(5,9)	1(3,2)
	Rectum	0(0)	1(3,2)
	Rein	0(0)	1(3,2)
	Vessie	48(94,1)	28(90,3)
Stade pT	is	1(1,9)	0(0)
	1	8(15,7)	5(16,1)
	2	13(25,5)	12(38,7)
	3	15(29,4)	6(19,4)
	4	9(17,7)	7(22,6)
	NR	5(9,8)	1(3,2)
Stade pN	0	35(68,6)	25(80,7)
	1	3(5,9)	1(3,2)
	2	7(13,7)	3(9,7)
	3	0(0)	1(3,2)
	NR	6(11,7)	1(3,2)
Stade M	0	51 (100)	30 (96,9)
	1	0(0)	1 1(3,2)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans les groupes « Avant » et « Après »

Résultats exprimés en nombre absolu (pourcentage %) ou moyenne ± écart-type. PA= paquet-année. NR= données manquantes

Les patients du groupe avant étaient plus souvent opérés par laparotomie (n = 28 soit 55% versus n = 5 soit 16% dans la phase « après »), que par chirurgie robot-assistée (n = 21 soit 39% versus

n = 21 soit 68% dans la phase « après »), et aucune conversion en laparotomie n'avait été nécessaire dans le groupe « avant » (versus n=5 soit 16% dans le groupe « après ») (Annexe 7).

Huit patients (26%) du groupe après étaient inclus dans un protocole de RAAC instauré dans le service lors de la phase « après ».

II. Etat des lieux des pratiques anesthésiques

Les molécules d'épargne morphiniques étaient déjà employées lors des anesthésies de la phase « avant » et leur fréquence d'administration n'étaient pas différente entre les groupes. Quarante-huit patients (94%) avaient reçu de la lidocaïne en phase « avant » (versus 30 soit 97% en phase « après »), tous les patients avaient reçu de la kétamine en phase « avant » et en phase « après », 31 patients (60%) avaient reçu de la clonidine en phase « avant » versus 0 (0%) en phase « après », 35 patients (69%) avaient reçu du sulfate de magnésium versus 28% (90,3%) en phase « après », et 10 patients (20%) avaient eu une ALR en phase « avant » versus 12 (39%) en phase « après ». Neuf patients (18%) du groupe « avant » ont bénéficié d'une anesthésie dépourvue de toute administration d'opioïdes en peropératoire, contre 20 patients (65%) en phase « après ».

Les médicaments prévus dans le protocole ont bien été administrés aux patients du groupe « après », excepté un patient n'ayant pas reçu de lidocaïne et trois patient n'ayant pas eu de sulfate de magnésium.

L'usage du monitorage de l'analgésie, de l'hémodynamique et de la profondeur de la sédation étaient supérieur dans le groupe « après ». En phase avant aucun patient n'avait eu de surveillance par ANI en peropératoire versus 19 patients (61,3%) en phase « après », 6 patients (12%) étaient monitorés par l'EV1000 en phase « avant » versus 17 patients (54 ,8%) en phase « après », et le BIS de 11 patients (22%) était contrôlé en phase « avant » versus 27 patients (87,1%) en phase après.
Les résultats de l'examen des pratiques anesthésiques entre les différentes phases sont détaillés en annexe 8.

III. Analyse de la consommation d'opioïdes en postopératoire

La consommation moyenne de morphine dans les 24 heures postopératoires était significativement diminuée dans le groupe après (32mg versus 14mg « après » ; p=0,011) , et tendait à être moindre également à 48 heures mais de façon non significative (51mg versus 31mg « après », p=0,110) (figure 2).

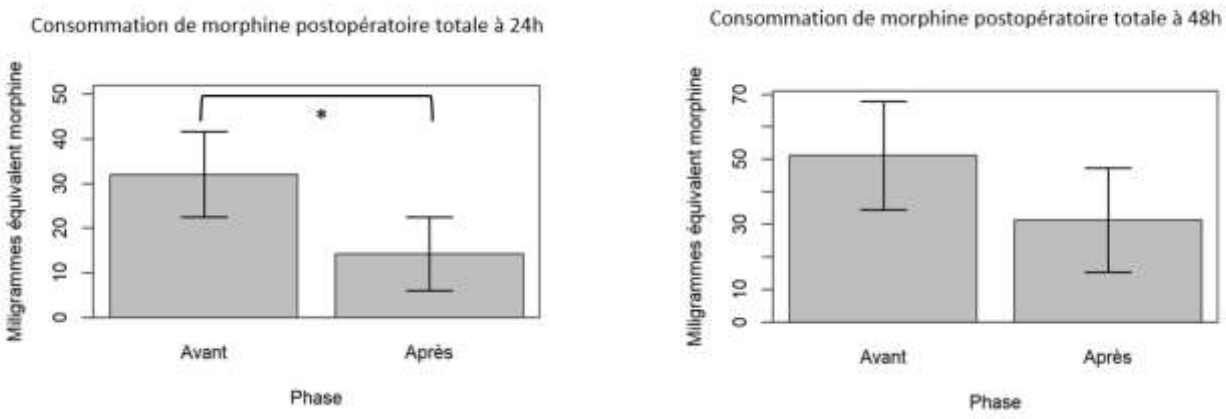


Figure 2 : Consommation de morphine post-opératoire à 24h et 48h.

IV. Analyse de l'évolution de la douleur en postopératoire

Les scores de douleur évalués en SSPI par l'EN étaient similaires (2,4 ± 2,7 dans le groupe « avant » versus 2,5 ± 3 dans le groupe « après », p=0,640). Le recours à la titration de morphine n'était pas différent dans les deux groupes (n=18 soit 35% dans le groupe « avant » versus n=9 soit 29% dans le groupe « après », p=0,878), de même que la dose totale de titration en équivalent morphinique titrée (3,2 ± 6,9 mg dans le groupe « avant » versus 1,5 ± 2,6 mg, p=0,198).

Le score d'évaluation de la douleur était significativement plus bas dans les 24 heures postopératoires dans le groupe « avant » (EN = 3,8 ± 2,2 versus EN = 5 ± 3 dans le groupe « après », p=0,046), cette différence n'était pas retrouvée à la 48^{e} heure (EN = 4,0 ± 2,6 versus EN = 4,8 ± 2,7 dans le groupe « après », p=0,150).

Le délai d'obtention d'une analgésie suffisante exprimée par une EN durablement inférieure à 3 était de 2 jours pour les deux groupes (2,1 ± 1,3 jours dans le groupe « avant » versus 2,3 ± 1,0 jours dans le groupe « après », p=0,387).

V. Analyse des complications postopératoires

Il n'a pas été rapporté d'épisode de désaturation brutale en SSPI dans les deux groupes. Au cours du séjour, la survenue de pneumopathie était faible, sans différence entre les groupe, la reprise du transit était significativement plus rapide dans le groupe « après », avec une reprise de l'alimentation orale plus précoce (tableau 2) Douze patients (23,5%) du groupe « avant » ont présenté un syndrome confusionnel postopératoire, pour 1 seul patient (3,2%) dans le groupe après (p = 0,014).

	Groupe « Avant » n=51	**Groupe « Après » n=31**	**p**
Pneumopathie postopératoire	2 (3,9)	2 (6,5)	0,631
Complications digestives			
- **Iléus à J3**	23 (45,1)	13 (41,94)	0,960
- **Reprise du transit (jours)**	4,78 ± 3,4	3,42 ± 2,1	0,048
- **Réalimentation orale (jours)**	4,4 ± 3,2	2,93 ± 2,6	0,008
Créatinine à J1	123	115	0,841
Complications hémorragiques			
- **Hématome postopératoire**	0 (0)	0 (0)	0
- **Reprise pour saignement**	1 (2,0)	1 (3,2)	1
Confusion post opératoire	12 (23,5)	1 (3,2)	0,014
Clavien Dindo			
- **Grade I – II**	14 (27,6)	13 (42,0)	0 ,267
- **Grade III - IV**	11 (21,6)	3 (9,7)	0,278

Tableau 2. Complications postopératoires
Résultats exprimés en nombre absolu (pourcentage %) ou moyenne ± écart-type.

VI. Durée de séjour et mortalité

La durée moyenne de séjour était raccourcie de 1,6 jours dans le groupe « après » (16,6 ± 8,7 dans le groupe « avant » versus 15 ± 12,8jours pour le groupe « après ») sans que cette différence ne soit statistiquement significative (p=0,515). Aucun décès n'a été constaté au cours du séjour post-opératoire, ni au cours des 30 jours suivant la sortie d'hospitalisation dans les deux groupes. Concernant la survie à 90jours, aucun décès n'a été comptabilisé sur cette période dans le groupe « avant » tandis que 2 (6,5%) décès sont survenus dans le groupé « après » (p= 0).

VII. Application du protocole : Eléments de sécurité

Il n'y a pas eu plus d'épisodes significatifs de bradycardies peropératoires (p=0,361) dans le groupe « après » (Tableau 3), et aucune de ces bradycardies n'a nécessité l'arrêt d'administration de dexmédétomidine ou l'interruption de l'intervention chirurgicale. L'administration de dexmédétomidine a été stoppée pour deux patients. Le premier a eu une éruption cutanée sans troubles hémodynamiques associés. Le second a fait des troubles du rythme ventriculaire à type de de salves d'extrasystoles soutenues sans instabilité hémodynamique, dans le cadre de troubles ioniques non résolus avant l'intervention. Il n'y a pas eu de mauvaise tolérance hémodynamique de l'insufflation du pneumopéritoine dans le cadre des chirurgies cœlio-assistées.

Le volume de cristalloïdes administré en peropératoire était significativement plus important dans le groupe après, ainsi que le recours à un support vasopresseur peropératoire (tableau 3).

L'hospitalisation en réanimation non programmée en postopératoire n'était pas différente entre les groupes (n = 1 soit 2,0% dans le groupe « avant » versus n = 1 soit 3.2% dans le groupe « après », p = 1,000).

	Groupe « Avant » n = 51	**Groupe « Après » n = 31**	**p**
Bradycardie peropératoire	2 (3,9)	3 (9,7)	0,361
Hypotension peropératoire	10 (19,6)	6 (19,4)	1,000
Pic hypertensif peropératoire	8 (15,7)	3 (9,7)	0,521
Remplissage vasculaire			
- Cristalloïdes (mL)	2436 ± 667	2855 ±- 829	0,014
- Colloïdes (mL)	382 ± 475	0 ± 0	<0,00005
Support vasopresseur peropératoire	30 (58,8)	28 (90,3)	0,005

Tableau 3 : Critères de sécurité d'application du protocole : événements hémodynamiques peropératoires

Résultats exprimés en nombre absolu (pourcentage %) ou moyenne ± écart-type

DISCUSSION

Notre étude a permis de montrer que l'usage d'une stratégie OFA protocolisée permettait de réduite la consommation de morphiniques postopératoire à 24 heures, sans différence significative à 48 heures mais qui semble cliniquement intéressante. Nos résultats montrent la sécurité du protocole employé, nous n'avons pas retrouvé de bradycardies rapportés par l'étude Beloeil et Al[29].

Les données de la littérature sont en faveur d'une épargne morphinique en périopératoire, jusqu'à une anesthésie sans opiacés en peropératoire. En effet cette stratégie permet de limiter les effets secondaires liés à la morphine, de contrer le phénomène de tolérance aiguë, de lutter contre l'hyperalgésie et la chronicisation de la douleur postopératoire. De plus, le rôle du récepteur μ aux opiacés dans la croissance tumorale en fait une stratégie pertinente dans la chirurgie carcinologique. Des protocoles d'anesthésie sans opiacés sont de plus en plus mis en œuvre dans les blocs opératoires, bien qu'il n'existe pas pour l'instant de recommandation formelle concernant leur mise en place. Ainsi au CHU de Nantes, un premier protocole a été mis en place et évalué en chirurgie lourde du rachis en 2018 qui a permis une diminution de la consommation de morphine au court du séjour hospitalier. Un second protocole est en cours d'évaluation au CHU de Nantes et concerne la chirurgie scoliotique pédiatrique. Notre étude est la première à évaluer au CHU de Nantes la mise en place d'un protocole d'anesthésie sans opiacés dans le cadre de la réhabilitation accélérée après une chirurgie abdominale lourde, carcinologique, ciblant une population plus âgée voire gériatrique et atteints de multiples comorbidités.

La mise en œuvre du protocole d'OFA en chirurgie de cystectomie carcinologique a permis la réduction non significative mais cliniquement pertinente de la consommation en opioïdes dans les 48 heures postopératoires de près de 60%, passant de 51 mg à 31 mg. Ce résultat est non significatif probablement par manque de puissance. En effet, la réduction de la consommation de morphine durant les 24 premières heures est significative, passant de 32 à 14mg Dans leur évaluation d'un protocole d'OFA en chirurgie de cystectomie carcinologique Audenet et collaborateurs[26] mis en évidence une diminution bien plus importante de l'ordre de 94% de la consommation de morphine au court du séjour après introduction de leur protocole d'OFA. Cette équipe avait généralisé l'utilisation de la chirurgie mini-invasive ainsi que de l'ALR sous forme de TAP (*Transverse abdominal*

plane) bloc ou de bloc érecteur du rachis ce qui constitue une différence non négligeable avec notre population et notre protocole.

Les patients sédatés par la dexmédétomidine en peropératoire semblent présenter un profil particulier dans l'évolution de la douleur lors des 24 premières heures postopératoires. Alors que les patients de la phase « après » sont moins titrés en opioïdes lors de leur séjour en SSPI et consomment moins de morphine au cours des 24 premières heures, leur EN est significativement plus élevée au cours cette même période passant de 3,8 dans le groupe « avant » à 5 dans le groupe « après ». Cela pourrait s'expliquer par le profil de sédation particulier induit par la dexmédétomidine. En effet, son utilisation en réanimation est caractérisée par l'instauration d'une sédation coopérative, c'est-à-dire que le patient est calme, confortable et tolère une ventilation mécanique, tout en coopérant à des exercices de mobilisation et de réhabilitation. Dans les études MIDEX et PRODEX [36] qui évaluent la non-infériorité de la dexmédétomidine par rapport respectivement au midazolam et au propofol comme sédation en soins continus, la dexmédétomidine permettait une capacité d'interaction avec le patient [évaluée par l'équipe infirmière au travers d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100] significativement supérieure. Lors de la Commission de Transparence de décembre 2012, l'HAS a toutefois émis des réserves sur ces résultats, arguant qu'ils étaient à manier avec prudence. D'après un retour d'expérience des infirmiers de SSPI, les patients imprégnés en dexmédétomidine étaient souvent décrits comme calmes et somnolents. Peu habitués à ce profil de sédation, il est possible que les infirmiers se soient contentés de l'hétéro-évaluation de la douleur, par analogie par exemple avec les patients sédatés sous propofol, au lieu de chercher à recueillir précisément l'auto-évaluation du patient. Cette attitude peut avoir entrainé un défaut d'anticipation de l'administration des antalgiques qui se sont révélés nécessaires après transfert dans le service. La formation du personnel de SSPI à la prise en charge des patients sous imprégnation en dexmédétomidine semble donc nécessaire.

Ces constatations s'accompagnent d'une réduction des complications postopératoires liées aux opiacés.

Sur le plan respiratoire l'application du protocole d'OFA n'a pas permis montrer une diminution des complications respiratoires, que ce soit en terme de désaturation per- ou postopératoire en SSPI ou de pneumopathie postopératoire. Il convient cependant de constater que

ces taux étaient déjà relativement faibles dans la phase avant. L'étude IMPROVE, comparant ventilation non protectrice (n = 200) versus ventilation protectrice (n = 200) chez les patients opérés d'une chirurgie abdominale par laparotomie ou par laparoscopie d'une durée estimée supérieure à 2h, et ayant un risque intermédiaire ou élevé de complications pulmonaires postopératoire, retrouvait 17,5% de complications pulmonaires dans les 7 jours suivant l'intervention dans le groupe ventilation protectrice dont 1,5% de pneumopathies[37].

La population de notre étude possède la majorité des facteurs de risque de pneumopathie postopératoires (homme d'âge supérieur à 65 ans, score ASA ≥3, tabagisme, BPCO, chirurgie urologique longue), étayant ainsi la nécessité de l'épargne morphinique[38] [39]. Notons que l'incidence de la BPCO est faible dans les deux groupes, alors que celle du tabac, principal facteur de risque du cancer de vessie dépasse 55%. Cette proportion peut s'expliquer par un biais diagnostic dans le cadre d'une chirurgie en semi-urgence qui laisse souvent peu de temps pour un bilan pneumologique. La dexmédétomidine se caractérise par une absence d'effet dépresseur respiratoire, et semble même présenter des propriétés protectrices envers le stress oxydatif induit par la ventilation mécanique [40] en faisant un sédatif de choix en service de soins intensifs pour réduire la durée du sevrage ventilatoire [41].Concernant son usage peropératoire, une étude rétrospective de 2017 menée par Mullier et al. [23]a permis d'identifier une diminution des complications respiratoires mineures en chirurgie bariatrique, domaine dans lequel l'OFA a été le plus étudié.

Concernant la réhabilitation digestive, nous retrouvons des résultats encourageants avec la réduction significative du délai de reprise du transit d'1 jour et du délai de réalimentation orale de près de 1,5jours. Le taux d'iléus à trois jours post-opératoire n'est cependant pas diminué. Ces résultats son superposables avec ceux observés par Audenet et ses collaborateurs en chirurgie de cystectomie[26] alors même que l'étude n'incluait que les cystectomies effectuées par cœlioscopie robot-assistée et avec un protocole de RAAC déjà en place, spécifiant avec reprise précoce de l'alimentation.

Par ailleurs, nous montrons une réduction significative de la survenue d'une confusion postopératoire, passant de 12% à 1% après introduction du protocole. La dexmédétomidine semble prévenir le délirium postopératoire lors de son administration comme sédatif en soins intensifs [42]. Les preuves de son efficacité peropératoire sur le devenir neurologique à court terme restent cependant faibles. Deux études retrouvent des arguments pour une diminution du délirium postopératoire après chirurgie de cystectomie cœlioscopie [43] et de prostatectomie cœlioscopie en population gériatrique[44]. Les auteurs avancent une action anti-inflammatoire de la dexmédétomidine

qui lui confèrerait des propriétés neuroprotectrices [44]. Nos résultats sont cependant à interpréter avec prudence car du fait du caractère rétrospectif du recueil, aucune échelle validée de mesure de la dysfonction cognitive n'a pu être utilisée. Nos données sont issues des transmissions « papiers » subjectives du personnel paramédical avec les limites que cela implique.

Concernant les données de sécurité, nous n'avons enregistré que 10% de survenue de bradycardie ayant nécessité l'administration d'atropine après imprégnation de dexmédétomidine mais sans pour autant requérir l'interruption de l'intervention ni transfert en réanimation non prévu en post-opératoire. Le recours aux agents vasopresseurs était plus fréquent dans le groupe OFA, sans augmentation du volume de remplissage par cristalloïdes. Ce profil de gestion hémodynamique pourrait être interprété comme un meilleur usage du monitorage hémodynamique dans la gestion de la balance hydrique, même si l'emploi de l'EV1000 reste relativement faible dans les deux groupes. La littérature des vingt dernières années a prouvé qu'une optimisation hémodynamique par individualisation du remplissage vasculaire permettait de réduire significative la morbi-mortaité postopératoire chez les patients à fort risques de complications post-opératoire [45] et a conduit à des recommandations concernant son emploi [46]

La faible adhésion au protocole, avec 28 patients non inclus sur les 66 éligibles en phase « après » soit 42%, est une des limites principales de ce travail. Le début de la pandémie de SARS Cov 2, entre mars et juin 2019, est l'une des causes de non inclusion, engendrant la tension d'approvisionnement sur les médicaments usuels de l'anesthésie ainsi qu'un redéploiement des équipes d'anesthésie en renfort dans les réanimations prenant en charge des patients atteints de la COVID-19. Les molécules disponibles étaient limitées, et les MAR en charge des patients n'étaient pas familiers de la dexmédétomidine et du protocole d'épargne morphinique.

L'appréhension à utiliser une molécule récemment introduite dans les pratiques et le manque d'expérience étaient les motifs principalement avancés par les MAR n'ayant pas appliqué le protocole. Une autre raison était le défaut d'anticipation de la préparation des différentes seringues et du matériel de monitorage, le MAR en charge craignant alors un retard dans l'initiation de la chirurgie. Notre travail a cependant montré qu'il n'y avait pas d'augmentation significative de la durée de l'anesthésie après application du protocole (résultat présenté en annexe 8) avec une durée moyenne de l'anesthésie de 6h33 dans le groupe « avant », versus 6h45 dans le groupe « après ».

Ces explications dénotent de la difficulté à faire changer les pratiques d'une équipe d'anesthésie, ceci malgré la mise en place d'un protocole de service et d'une formation associée. Ce protocole était facilement accessible par tout MAR et tout Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat. Les MAR et infirmiers anesthésistes étaient informés à l'avance des patients éligibles au protocole, de façon à anticiper la préparation du matériel. La suspension de l'étude POFA début 2019 devant la constatations d'épisodes de bradycardies sévères a par ailleurs accru la méfiance vis-à-vis de la dexmédétomidine. Espérons que les données de sécurité rassurantes de notre étude aideront les MAR à considérer la dexmédétomidine comme un axe thérapeutique de l'épargne morphinique et de la réhabilitation post-opératoire.

L'hétérogénéité des pratiques de la phase « avant » peut également rendre difficile la mesure de l'impact d'un tel protocole. En effet, la majorité des patients de la phase « avant » bénéficiait déjà de stratégies d'épargne morphinique, avec emploi de lidocaïne, kétamine et de clonidine comme autre alpha-2 agoniste, et 18% des patients avaient eu une anesthésie sans aucun opiacé peropératoire. La différence d'effet entre les deux groupes est donc plus difficile à mettre en évidence. Ce constat est paradoxalement encourageant quant à l'adhésion à une épargne morphinique totale grâce à la dexmédétomidine. Le mode de saisi à l'aide des logiciels d'anesthésie disponibles couplé au mode de recueil rétrospectif ne permettait pas une analyse comparative des doses administrées en peropératoire. Il est de ce fait difficile de mesurer l'impact de ce protocole sur les pratiques d'épargne morphinique préexistantes. La marche à franchir vers l'adhésion complète de ce protocole de service semble cependant ténue.

Les données de notre étude ont été recueillies de manière rétrospective, sur le modèle d'une étude « avant-après » visant à évaluer nos pratiques professionnelles. Les supports des données médicales ont évolué du support papier au court de la phase « avant » vers une numérisation lors de la phase « après ». Cela a pu créer un biais de recueil dans la collecte des informations, celle-ci étant plus précise et systématique via l'outil informatique. Citons comme exemple le relevé des demandes et des doses délivrées par la PCA de morphine au cours des 24 heures postopératoires qui n'était pas toujours retranscrite dans le dossier papier à la différence du logiciel, ou la traçabilité de l'évaluation de la douleur au cours de l'hospitalisation. Le logiciel prévoyait en effet évaluation chiffrée via une échelle chiffrée numérique (EVA ou EN), alors que le dossier papier laissait place à la description de la douleur par des adjectifs variables et donc à évaluation semi qualitative peu précise difficilement

transposable. A l'inverse, la description de l'état neurologique post-opératoire était plus précise lorsque retranscrite en texte libre dans les transmissions papier.

Un autre biais non contrôlable et inhérent au format de cette étude est l'évolution des pratiques en quatre années, indépendamment de l'introduction du protocole, qui peut complexifier l'interprétation des résultats sous la forme d'un biais des traitements concomitants. Sur le plan chirurgical premièrement, avec le développement de la chirurgie robot-assistée, plus fréquente en phase « après ». La chirurgie mini-invasive a démontré son efficacité dans la diminution de l'agression pariétale par rapport à un abord direct et diminue ainsi le stress inflammatoire qui en découle[47] . Cette technique permet la baisse significative des troubles du transit postopératoires [48]. Ensuite, le déploiement à partir de février 2021 d'un parcours de RAAC formalisé a concerné près d'un quart des patients de la phase « après ». La prise en charge était donc améliorée, avec la préhabilitation, l'éducation thérapeutique, la réintroduction d'une alimentation légère systématique au premier jour postopératoire ou l'ablation précoce des drains chirurgicaux en vue d'une mobilisation plus rapide. Sur le plan anesthésique, les patients du groupe « avant » recevaient initialement les opiacés par voie intraveineuse sous la forme d'une PCA avec un relais peros au deuxième ou troisième jour postopératoire alors que les patients du groupe « après » recevaient d'emblée les opiacés par voie orale et à la demande. Ces modifications ont été intégrées dans le protocole d'OFA selon les recommandations de bonnes pratiques parues en 2016 qui privilégient la voie orale.

L'épargne morphinique est donc indispensable à la RAAC. L'amélioration du devenir post-opératoire des patients les plus fragiles est une préoccupation constante des équipes médico-chirurgicales impliquées dans leur prise en charge. Dans cette continuité, le parcours de RAAC débuté récemment vient renforcer cette volonté de mieux accompagner les patients dans cette étape cruciale du parcours de soin carcinologique. En plus d'évaluer l'impact de notre protocole dans la stratégie de RAAC, il serait intéressant de poursuivre le suivi de cette population pour également explorer son impact sur le devenir carcinologique Cette volonté devra sans nul doute s'accompagner d'une formation et information renforcée et d'un accompagnement soutenu des équipes médicales et paramédicales pour s'assurer de sa bonne mise en place.

CONCLUSION

L'évaluation de la mise en place d'un protocole utilisant la dexmédétomidine en chirurgie de cystectomie carcinologique a permis de diminuer la consommation morphinique postopératoire à 24 heures, sans différence significative à 48 heures. Le taux moindre d'épisodes de confusion en postopératoire, une reprise plus précoce du transit et de la réalimentation orale, et l'absence d'événements indésirables graves sont en faveur de son usage. Nous n'avons pas retrouvé un taux de bradycardie significativement plus important sous dexmédétomidine. Les stratégies d'épargne morphinique sont indispensables à la RAAC et leurs effets sur le devenir carcinologique des patients restent à préciser.

ANNEXE

Annexe 1 : Effets indésirables des morphiniques et leurs implications cliniques

I. Effets viscéraux et urinaires

a) Nausées vomissements post-opératoire

Les morphiniques induisent une diminution de la motricité intestinale [5].

L'incidence des nausées vomissements post-opératoires (NVPO), définis comme la survenue de nausées ou de vomissements dans les 24 à 48h suivant une chirurgie, est estimée à respectivement 20% et 50 % des patients soumis à une anesthésie générale [49]. Les NVPO morphino-induits semblent être soumis à un mécanisme dose-dépendant [50]. Bien que les conséquences graves qui en découlent telles que les lâchages de sutures, le syndrome de Mendelson, les pneumopathies d'inhalation ou le syndrome de Boerhaave restent rare, les NVPO sont une cause d'inconfort post-opératoire, d'un allongement de durée de séjour ou induisent des hospitalisation imprévues de patients ambulatoires [6].

b) Iléus digestif pharmaco-induit

L'iléus post-opératoire paralytique, lié à des facteurs non mécaniques entravant l'activité motrice propulsive du tractus gastro-intestinal dans les suites d'une chirurgie abdominale ou non abdominale [51], a une incidence pouvant atteindre 35% des patients selon les chirurgies [52], et 29% des patients opérés de cystectomie radicale carcinologique [53]. L'administration de fortes doses de morphiniques en peropératoires semble en être un facteur de risque majeur[54]. La stimulation agoniste des récepteurs aux opiacés μ et kappa exprimés au niveau des neurones de la sous-muqueuse digestive et des plexus mésentériques entraine une diminue du péristaltisme et les sécrétions du tractus gastro-intestinal, selon un mécanisme dose dépendant. [55] Lorsqu'il est prolongé au-delà de la durée attendue au vu de l'agression chirurgicale, l'iléus est une cause majeure d'inconfort et représente jusqu'à 70% des causes d'hospitalisations prolongées après une cystectomie radicale carcinologique [7].

c) Rétention urinaire.

Bien que l'incidence de la rétention urinaire post-opératoire varie de façon importante selon les cohortes du fait de l'absence de définition standardisée, l'utilisation d'opiacés est un facteur de risque majeur avec un effet dose-dépendant [8].

II. Effets respiratoires

La stimulation des récepteurs μ par les morphiniques induit une hypoventilation alvéolaire indissociable de l'effet thérapeutique antalgique [56]. A la différence des autres complications morphino-induites, la dépression respiratoire postopératoire est associée à une morbi-mortalité sévère, pouvant entraîner des séquelles neurologiques lourdes jusqu'au décès du patient [9].

III. Effets neuro-cognitifs

a. Sédation

Les opioïdes induisent un effet sédatif, à dissocier de l'effet analgésique : la sédation précède l'antalgie et ne peut de ce fait pas être considérée comme un marqueur d'antalgie suffisante[57].

b. Confusion –délirium et dysfonction cognitive post opératoire :

La confusion post-opératoire, ou délirium post-opératoire, est une problématique bien connue touchant la population gériatrique. Elle est un facteur de risque de prolongation du séjour hospitalier, d'institutionnalisation, de déclin cognitif et fonctionnel au long court et d'augmentation de la mortalité périopératoire des patients de plus de 65 ans [10]. Le contrôle insuffisant de la douleur post-opératoire semble être un facteur de risque majeur de la survenue de confusion poopératoire, surtout si une antalgie morphinique contrôlée par le patient est mise en place [58].

La dysfonction cognitive post-opératoire est définie par un déclin des capacités cognitives mesurées par différentes échelles cognitivo-comportementales, entre la période préopératoire et la période post opératoire. Elle est commune chez tous les patients mais semble toucher de façon prépondérante les sujets de plus de 60 ans, indépendamment de la survenue d'une confusion post-opératoire [11]. Le contrôle insuffisant de la douleurs post-opératoire se révèle être un facteur de risque indépendant d'un déclin cognitif significatif en postopératoire immédiat et à trois mois [59]. Ces patients ont un taux de mortalité significativement supérieur à un an [11].

Entre sédation et délirium, l'antalgie adéquate des patients les plus fragiles est un challenge pour la médecine périopératoire, pour la réhabilitation et le devenir de ces patients.

IV. Effets pharmacologiques

L'utilisation prolongée des morphiniques engendre des mécanismes de neuro-adaptation responsables de deux phénomènes liés, la tolérance et l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO). Ceux-ci compromettent une analgésie efficace au long court [12].

a. Tolérance

La tolérance est le phénomène pharmacologique d'adaptation du corps humain par lequel une exposition prolongée à une drogue produit une diminution d'un ou de plusieurs de ses effets dans le temps. La tolérance aux opioïdes est un mécanisme multidimensionnel puisqu'elle touche à la fois l'effet antalgique mais aussi les nausées et vomissements, la dépression respiratoire ainsi que les autres effets inhibiteurs centraux induits par les opioïdes [60].

Les mécanismes moléculaires complexes qui sous-tendent cette adaptation entrainent une désensibilisation des récepteurs opioïdes [61].

b. Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'HIO est un syndrome clinique rassemblant toute les formes de sensibilité accrue de l'organisme à la douleur. Une définition récente y rattache également l'allodynie [62], qui est la perception d'une douleur à un stimulus qui n'est normalement pas douloureux. L'HIO est particulièrement observée après l'administration continue de morphiniques à très courte durée d'action comme le rémifentanil [63]. Les mécanismes sont encore en cours d'exploration. L'activation des récepteurs aux opioïdes (notamment les récepteurs μ) semble activer des voies parallèles [61], notamment les récepteurs synaptiques N-Methyl- D aspartate (NMDA) présents au niveau de la moelle épinière. L'usage d'agents anti-NMDA semble ainsi être un axe majeur de prévention de l'HIO [64]. D'autres voies cellulaires impliquant les dynorphines avec le brain derives neurotrophic factor ouBNDF, ou d'autres cytokines inflammatoires comme les interleukines ou la voie du TOLL-R4 [62] sont en cours d'exploration et peuvent aboutir à de nouveaux axes thérapeutiques.

Ces deux mécanismes, tolérance et hyperalgésie, sont indissociables en pratique clinique. En effet, les patients ayant une consommation chronique de morphiniques (prescrit le plus souvent pour des douleurs musculo-squelettiques) en préopératoire requièrent plus de morphiniques en post-opératoires, ce qui peut évoquer un mécanisme de tolérance. De plus, malgré cette consommation accrue, ces mêmes patients décrivent des scores de douleurs plus sévères que les autres patients, par le mécanisme d'HIO[65 66] Alors que la tolérance semble apparaître en premier, l'HIO constitue un terrain contribuant au développement de la tolérance aux opioïdes[67 68].

L'usage d'opioïdes semble donc être intrinsèquement responsable de la mise en place de mécanismes d'adaptation qui, comme un cercle vicieux, grèvent la récupération et le parcours périopératoire du patient, sans pour autant garantir une analgésie satisfaisante et durable.

V. Conséquences sociétales : opioïde crisis aux USA, et en Europe ?

De 1999 à 2019, presque 500 000 personnes sont décédées de surdose d'opioïde, d'usage médical ou illicite aux [13].En parallèle, la consommation en hydromorphone a doublé et celle en oxycodone a augmenté de 500% entre 1999 et 2011, avec un recours aux services d'urgences pour consommation abusive d'opioïdes à des fins non médicales et syndrome de sevrage néonatal accru [69].

La douleur aiguë, en particulier la douleur postopératoire, entraîne une consommation prolongée ou le mésusage en opioïdes. Aux Etats-Unis, la prescription d'opioïdes est très fréquente en postopératoire et ce pour une longue durée, avec une double conséquence : un usage prolongé, et le stockage de médicaments à visée personnelle, pour des proches ou la revente. La surconsommation concerne souvent les sujets jeunes, ayant des troubles psychologiques ou étant tabagiques [70]. Face à cette épidémie de surdosages en opioïdes, les services sanitaires américains (United States Centers for Disease Control and Prevention) en ont fait l'une des cinq priorités de santé publique, avec notamment un objectif de réduction des prescriptions en opioïdes de 10% d'ici 2025 [14].

Bien que les Etats-Unis soient les plus grands consommateurs d'opioïdes par habitant et représentent 80% de la consommation mondiale, le phénomène ne se limite pas à son territoire. En

France, la consommation en codéine, tramadol et poudre d'opium a fortement augmenté depuis plusieurs années, la hausse en opioïdes forts étant plus faible [70]. Une étude de 2012 examinant le marché du médicament européen identifiait le tramadol, la codéine et plus particulièrement le fentanyl comme étant à fort risque de mésusage, avec jusqu'à 30% de consommation hors prescription médicale [71].

Si le lien entre les prescriptions post-opératoires d'opioïdes et les problématiques de mésusage, d'addiction et d'overdose reste à définir [72], la lutte contre la surconsommation d'opioïdes en post-opératoire et l'identification de ses facteurs de risques reste un challenge pour le binôme anesthésio-chirugical [73], tout en garantissant une analgésie post-opératoire satisfaisante.

VI. Des conséquences pléiotropiques en cours d'exploration : immunologie et cancer

Les effets immunomodulateurs de la morphine sont décrits depuis de nombreuses années. Elle déprime les effets immunitaires des systèmes innés et acquis par des interactions complexes encore à l'étude, et notamment par l'interaction entre les récepteurs aux opioïdes, les facteurs de transcription et les récepteurs des lignées myéloïdes et lymphoïdes [74]. Les implications cliniques restent cependant difficiles à caractériser d'autant plus que ces effets immunomodulateurs semblent différer entre les morphiniques. Ces mécanismes semblent avoir des implications dans le développement de nombreuses pathologies, incluant les infections bactériennes, virales et le cancer. Les morphiniques sont fréquemment prescrits pour la prise en charge des douleurs cancéreuses, et notamment en périopératoire de chirurgie carcinologique et pourraient donc influencer potentielle sur l'histoire naturelle du cancer et notamment le risque de survenue de métastases ou de récidive. Par exemple, une étude humaine menée par Ya-sai et al [15], retrouve une association entre l'expression de la protéine MOR1, protéine G associée au récepteur μ, dans les tumeur gastrique et un mauvais pronostic des patients, notamment en terme de progression métastatique. Cette équipe invoque in vitro un rôle de cette protéine dans la croissance tumorale, l'angiogenèse et le développement métastatique. Les résultats de la littérature sont malheureusement contradictoires concernant le rôle de la morphine dans les différentes étapes de la cancérogenèse. Seuoka et al [75] montrent in vitro les propriétés inhibitrices de la morphine sur la croissance de différents lignés cellulaires cancéreuses. Ces discordances pourraient s'expliquer par des différences de doses, de fréquence et de mode d'administration des morphiniques.

Les expériences in vitro et animales suggèrent que les stratégies d'épargne morphinique, notamment l'anesthésie loco-régionale (ALR) par rapport à une stratégie anesthésique utilisant des opioïdes par voie générale, diminuent la réponse immunosuppressive et inflammatoire post-opératoire liées à la chirurgie [16]. Des études rétrospectives suggèrent une association entre l'utilisation de stratégies d'ALR et une réduction significative des récurrences ou de la survenue de métastases dans les cancer du sein [17] et de la prostate[76] au cours de la première année de suivi, par rapport à une anesthésie générale avec utilisation d'opioïdes.

Devant les discordances entre les résultats in vitro et in vivo, la difficulté ethique de mettre en place de grandes études prospectives randomisées, la recherche est bien loin de pouvoir trancher sur le pouvoir des morphiniques face à la progression métastatique du cancer, et ce du fait de la complexité des voies cellulaires et des signaux humoraux caractérisant la progression tumorale [77]. Il n'existe à ce jour pas de preuve qu'un changement de nos pratiques pourrait avoir un impact sur la survie des patients atteints de cancer [19].

Annexe 2: Les acteurs de l'épargne morphinique

a) La lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local de la famille des amino-esters. Administrée par voie intraveineuse, ses mécanismes d'action sont multiples et non encore tous élucidés. Ils combinent un blocage des canaux sodiques voltages-dépendant qui inhibe les neurones périphériques excités par les stimuli nociceptifs, une inhibition des récepteurs NMDA et des mécanismes anti-inflammatoires [78].

La littérature abondante sur son utilisation en chirurgie majeure abdominale montre une épargne morphinique associée à un bénéfice analgésique [79], une diminution de l'iléus, des NVPO et une diminution de la durée de séjour [80].

La Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) recommande son utilisation à la dose d'1 à 2 mg/kg en bolus intraveineux suivi de 1 à 2 mg/kg/h, chez les patients adultes opérés d'une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie périnerveuse ou péridurale concomitante dans le but de diminuer la douleur postopératoire et d'améliorer la réhabilitation [81].

b) Le kétamine

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA, ce qui lui confère une place de choix dans l'arsenal de prévention de l'hyperalgésie postopératoire, notamment induite par le rémifentanil [82]. Plusieurs méta-analyses montrent une réduction de la consommation de morphine post-opératoire [83], une amélioration du contrôle de la douleur en postopératoire ainsi que la baisse des NVPO [84]. La kétamine contribue également à la stabilité hémodynamique peropératoire en OFA [85]. Les effets indésirables sont peu importants et sont essentiellement des hallucinations et des cauchemars qui peuvent être prévenus par des doses inférieures à 0,5 mg/kg/h. La SFAR recommande son emploi dans les chirurgies à risque de douleurs aiguës intenses ou pourvoyeuses de douleurs chroniques postopératoires, ainsi que chez les patients sous opioïdes au long court [86], selon le schéma suivant : bolus de 0,5 mg/kg après l'induction, suivi d'une administration IVSE de 0,125 à 0,25 mg/kg/h.

c) Le sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium possède une action antagoniste non compétitive des récepteurs NMDA via un mécanisme d'inhibition des flux calciques intracellulaires. Il entraîne une diminution significative des douleurs postopératoires particulièrement en chirurgie uro-génitale, orthopédique et cardio-vasculaire. Il semble également participer au maintien d'une stabilité hémodynamique peropératoire[87].

d) Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : L'utilisation des AINS recommandée par la SFAR [86].permet une épargne morphinique de l'ordre de 50% et est supérieure à celle obtenue avec d'autres antalgiques non morphiniques usuels tels que le néfopam ou le paracétamol [88]. Cette épargne morphinique s'accompagne également d'une diminution de la durée de l'iléus post-opératoire et des NVPO.

Les corticoïdes: L'administration de 8 mg de dexaméthasone en début d'intervention est associée à une épargne morphinique et à la réduction des NVPO [89], et est recommandée par la SFAR [86].

e) L'anesthésie loco-régionale (ALR).

L'ALR en bloquant les afférences nociceptives et sympathiques est une méthode efficace d'épargne morphinique [90].

La combinaison de ces différentes molécules semble contribuer à une anesthésie stable et une analgésie multimodale efficace. Les stratégies anesthésiques ont donc évolué vers une épargne morphinique, motivant la rédaction de protocoles en vue d'améliorer le contrôle de la douleur et de limiter la morbidité périopératoire induite par les opiacés.

Annexe 3 : Protocole OFA en chirurgie de cystectomie radicale oncologique

1. Préopératoire

ECG systématique

2. Peropératoire

□ Noter la FC de référence

□ VVP avec octopus

□ Monitorage spécifique :

- Indice Bi-spectral *(BIS™, Covidien-Medtronic, Boulder,CO,USA)*, objectif 40-60,
- *Analgesia/Nociception Index (ANI®, MDoloris medical systems, Lille, France)* objectif 50-70
- Monitorage du VES, invasif ou non invasif, (EV1000® Edwards LifeSciencesIrvine, CA, USA)
- NMT
-

Protocole standardisé de l'anesthésie générale

	INDUCTION		**ENTRETIEN**		**ARRET**
Molécule	*Type*	*Dose*	*Bolus*	*Dose*	
Propofol	Bolus	1 à 3 mg/kg ABW	IVSE	AIVOC	Fin de chirurgie
Sévoflurane			Inh	FEt cible	
Lidocaïne	Bolus	1,5 mg/kg IBW	IVSE	1,5 mg/kg/h IBW	Fin de SSPI
Kétamine	Bolus	0,5 mg/kg IBW	IVSE	0,25 mg/kg/h IBW	30 mn avant la fin
Sulfate de Magnésium	IVL sur 20 mn	40 mg/kg IBW			
Atracrium	Bolus	0,5 mg/kg IBW	Bolus IVSE	0,1 à 0,2 mg/kg IBW 0,3 à 0,6 mg/kg/h IBW	
Dexaméthasone	Bolus	8 mg			

ABW : adjusted body weight / IBW : ideal body weight

Antalgiques

Molécule	Voie d'administration	Posologie
Paracétamol	IV puis PO	< 75 ans → 1 g / 6h > 75 ans → 1 g / 8h
Néfopam	IV puis PO	20 mg/6h IV
Profénid	IV puis PO	100 à 200 mg/j, 48h
Morphinique de secours, si échec des autres antalgiques		

Gestion de la dexmédétomidine

□ Immédiatement après la pose de VVP : débuter la dexmédétomidine IVSE (1.5 à 2 µg/kg/h) et lancer un chronomètre

Mettre des lunettes à oxygène en attendant la préoxygénation

- Equivalent dose de charge 0,6 µg/kg sur 10-15 mn
- Imprégnation en dexmédétomidine : apparition d'une bradycardie (baisse de la FC de 10%)
- Si pas d'induction dans le ¼ d'h, réduire la vitesse du dexmédétomidine à 0.5 µg/kg/h
- Débuter l'induction (lidocaïne, puis propofol, kétamine et curare)

□ Entretien : 0,1-1 µg/kg/h

- En moyenne : 0.5 µg/kg/h

□ Arrêt de la dexmédétomidine :

- 45 mn avant la fin si dernier palier à 1 µg/kg/h
- 30 mn avant la fin si dernier palier à 0.5 µg/kg/h

□ Hypnotiques à titrer selon BIS, MAC souvent diminuée à 0.7-0.8

3. Postopératoire

SSPI :

□ Dose totale de morphine

□ Heure d'extubation

Service :

□ Dose totale de morphine

□ Délai de reprise du transit

□ Episode confusionnel

□ Complication respiratoire

□ Délai de sortie

Annexe 4: Classification des complications chirurgicales selon Clavien et Dindo

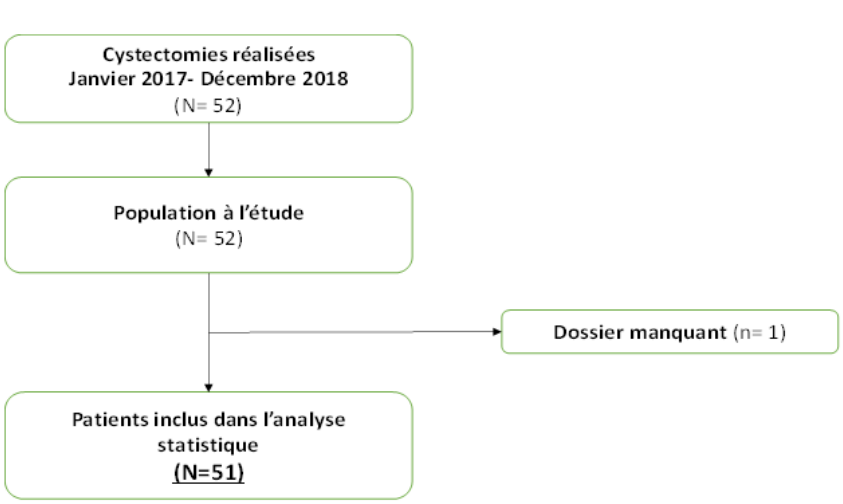
La classification des complications chirurgicales selon Clavien

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

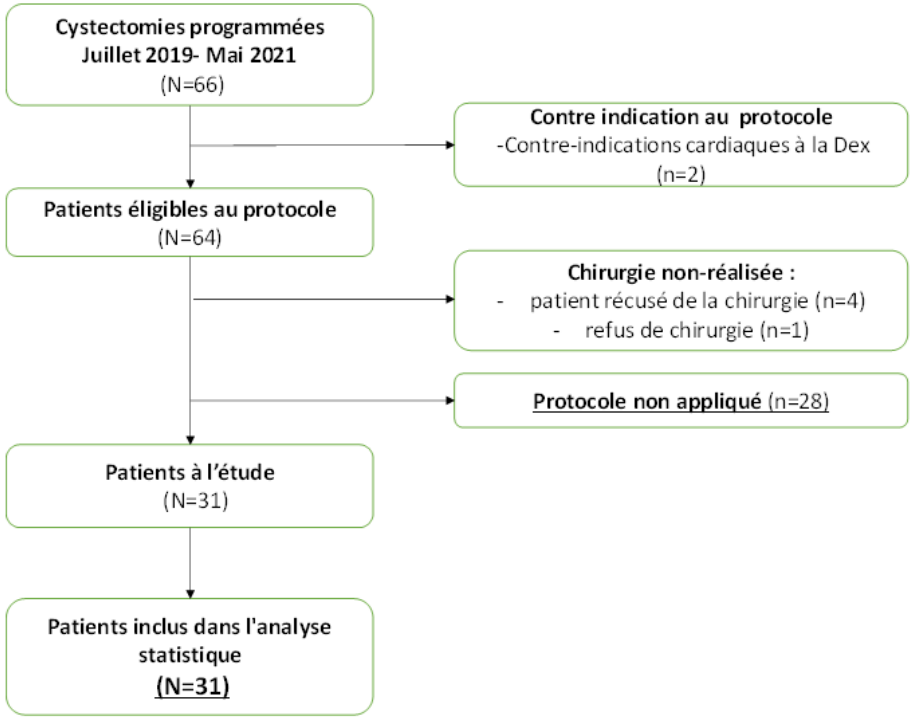
Annexe 5 : Tableau de conversion des opioïdes

Dénomination	Facteur de conversion
MORPHINE (per-os)	1
MORPHINE (intra veineuse)	2
MORPHINE (sous-cutanée)	3
OXYCODONE (per-os)	2
OXYCODONE (intraveineuse)	1
TRAMADOL (per-os)	1/5

Annexe 6 : Diagramme d'inclusion des patients dans les phases avant puis après



Phase « Avant »



Phase « Après »

Annexe 7 : Examen des pratiques chirurgicales entre les deux phases de l'étude

	Groupe « Avant » n = 51	**Groupe « Après » n = 31**
Voie d'abord		
- **Laparotomie**	28 (54,9)	5 (16,1)
- **Chirurgie robot assistée (%)**	21 (39,2)	21 (67,7)
- **Conversion en laparotomie**	0 (0)	5 (16,1)
Parcours de RAAC	0 (0)	8 (25,8)
Durée de chirurgie (min)	287 ± 70	302 ± 84

Résultats exprimés en nombre absolu (pourcentage %) ou moyenne ± écart-type. Min = minutes.

Annexe 8 : Examen des pratiques anesthésiques avant et après l'introduction du protocole

	Groupe « Avant » (n=51)	**Groupe « Après » (n=31)**
Drogues administrées en peropératoire		
Sufentanil	41 (80,39)	11 (35,48)
Rémifentanil	1 (1,9)	0 (0)
Dexmédétomidine	0 (0)	31 (100)
Clonidine	31 (60)	0 (0)
Lidocaïne	48 (94,12)	30 (96,77)
Kétamine	51 (100)	31 (100)
Sulfate de magnésium	35 (68,63)	28 (90,32)
Prémédication		
Paracétamol	5 (9,8)	21 (67,74)
Kétoprofène	0 (0)	11 (35,48)
Utilisation concomitante d'une technique d'ALR		
Emploi d'une technique d ALR	10 (19,61)	12 (38,71)
APD	3 (5,88)	3 (9,68)
TAP bloc	7 (13,73)	9 (29,03)
Recours à un monitorage pour adaptation de l'anesthésie		
Douleur par l'ANI	0 (0)	19 (61,29)
Hémodynamique par l'EV1000	6 (11,76)	17 (54,84)
Profondeur de Sédation par BIS	11 (21,57)	27 (87,1)
Durée de l'anesthésie (min)	393 ± 127	402± 96

Résultats exprimés en nombre absolu (pourcentage %) ou moyenne ± écart-type. APD= anesthésie péri-médullaire. TAP bloc= bloc du muscle transverse de l'abdomen. Min= minutes

Annexe 9 : Consommation post-opératoire de morphine

	Groupe « Avant » (n=51)	**Groupe « Après » (n=31)**	**p**
Equivalent morphine orale totale 48h (mg)	51,24 ± 59,13	31,42 ± 43,47	0,110
Equivalent morphine totale orale 24h (mg)	32,07 ± 33,99	14,25 ± 22,56	0,011

Résultats exprimés en nombre absolu (pourcentage %) ou moyenne ± écart-type

Bibliographie :

1. Mulier, J. P., Hunter, J. M. & Boer, H. D. de. Seventy-five years since the birth of the Liverpool anaesthetic technique. *Br. J. Anaesth.* **126**, 343–347 (2021).
2. Gray, C. A reassessment of the signs and levels of anaesthesia. *Ir. J. Med. Sci. 1926-1967* **35**, 499 (2008).
3. Beloeil, H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **33**, 353–360 (2019).
4. Aphysionado - Nociception. https://sites.google.com/site/aphysionado/home/fonctionssn/somesthesie/nociception.
5. Brownstein, M. J. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **90**, 5391–5393 (1993).
6. Pierre, S. & Whelan, R. Nausea and vomiting after surgery. *Crit. Care* 5 (2012).
7. Chang, S. S., Baumgartner, R. G., Wells, N., Cookson, M. S. & Smith, J. A. Causes of increased hospital stay after radical cystectomy in a clinical pathway setting. *J. Urol.* **167**, 208–211 (2002).
8. Baldini, G. *et al.* Postoperative Urinary Retention: Anesthetic and Perioperative Considerations. *Anesthesiology* **110**, 1139–1157 (2009).
9. Lee, L. A. *et al.* Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis. *Anesthesiology* **122**, 659–665 (2015).
10. Bilotta, F., Lauretta, M. P., Borozdina, A., Mizikov, V. M. & Rosa, G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anestesiol.* **79**, 1066–1076 (2013).

11. Monk, T. G. *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* **108**, 18–30 (2008).
12. Lavand'homme, P. & Steyaert, A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **31**, 487–498 (2017).
13. Data Overview | CDC's Response to the Opioid Overdose Epidemic | CDC. https://www.cdc.gov/opioids/data/index.html (2021).
14. CDC Strategic Framework and Priorities | About | CDC. https://www.cdc.gov/about/organization/strategic-framework/index.html (2021).
15. Yao, Y. *et al.* MOR1 Expression in Gastric Cancer: A Biomarker Associated With Poor Outcome. *Clin. Transl. Sci.* **8**, 137–142 (2015).
16. Beilin, B. *et al.* The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth. Analg.* **97**, 822–827 (2003).
17. Exadaktylos, A. K., Buggy, D. J., Moriarty, D. C., Mascha, E. & Sessler, D. I. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* **105**, 660–664 (2006).
18. Ismail, H. & Hiller, J. Cancer recurrence, peri-operative interventions and anaesthesia: Review of current evidence. *Sri Lankan J. Anaesthesiol.* **20**, 68–72 (2012).
19. Thota, R. S. *et al.* Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* **35**, 441–452 (2019).
20. Chang, Y.-F. *et al.* Comparison of dexmedetomidine versus propofol on hemodynamics in surgical critically ill patients. *J. Surg. Res.* **228**, 194–200 (2018).
21. 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).

22. 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).
23. Mulier, J. P. & Dillemans, B. Anaesthetic Factors Affecting Outcome After Bariatric Surgery, a Retrospective Levelled Regression Analysis. *Obes. Surg.* **29**, 1841–1850 (2019).
24. Goettel, N. *et al.* Dexmedetomidine vs propofol-remifentanil conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* **116**, 811–821 (2016).
25. Bakan, M. *et al.* Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Braz. J. Anesthesiol. Elsevier* **65**, 191–199 (2015).
26. Audenet, F. *et al.* Prospective implementation of a nonopioid protocol for patients undergoing robot-assisted radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion. *Urol. Oncol.* **37**, 300.e17-300.e23 (2019).
27. 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).
28. Blaudszun, G., Lysakowski, C., Elia, N. & Tramèr, M. R. Effect of perioperative systemic α2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* **116**, 1312–1322 (2012).

29. 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).
30. Novara, G. *et al.* Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J. Urol.* **182**, 914–921 (2009).
31. Hautmann Richard E., de Petriconi Robert C., & Volkmer Bjoern G. Lessons Learned From 1,000 Neobladders: The 90-Day Complication Rate. *J. Urol.* **184**, 990–994 (2010).
32. l'Urologie, M. de. PARTIE B. Chapitre III: RÉSULTATS DES CYSTECTOMIES TOTALES. A. Mortalité, morbidité et résultats fonctionnels de la cystectomie totale. https://www.urologie-sante.fr/base-bibliographique/partie-b-chapitre-iii-resultats-des-cystectomies-totales-mortalite-morbidite-et (2018).
33. Mortalité et morbidité des cystectomies totales pour cancer de la vessie chez les patients de plus de 75 ans. https://www.urofrance.org/base-bibliographique/mortalite-et-morbidite-des-cystectomies-totales-pour-cancer-de-la-vessie-chez (2020).
34. Version courte des recommandations de la récupération ameliorée après chirurgie (RAAC) pour la cystectomie : mesures techniques. https://www.urofrance.org/base-bibliographique/version-courte-des-recommandations-de-la-recuperation-amelioree-apres-chirurgie (2020).
35. PubMed entry.
36. Texte intégral.
37. Futier, E. *et al.* A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N. Engl. J. Med.* **369**, 428–437 (2013).

38. Montravers, P. *et al.* Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. *Crit. Care Med.* **30**, 368–375 (2002).
39. Fujita, T. & Sakurai, K. Multivariate analysis of risk factors for postoperative pneumonia. *Am. J. Surg.* **169**, 304–307 (1995).
40. Cui, J. *et al.* Dexmedetomidine attenuates oxidative stress induced lung alveolar epithelial cell apoptosis in vitro. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2015**, 358396 (2015).
41. Texte intégral.
42. Su, X. *et al.* Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **388**, 1893–1902 (2016).
43. Ding, L. *et al.* Effects of dexmedetomidine on anesthesia recovery period and postoperative cognitive function of patients after robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **8**, 11388–11395 (2015).
44. Ding, L. *et al.* [Effects of dexmedetomidine on recovery period of anesthesia and postoperative cognitive function after robot-assisted laparoscopicradical prostatectomy in the elderly people]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **40**, 129–135 (2015).
45. Hamilton, M. A., Cecconi, M. & Rhodes, A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth. Analg.* **112**, 1392–1402 (2011).
46. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire - La SFAR. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* https://sfar.org/strategie-du-remplissage-vasculaire-perioperatoire-2/ (2015).

47. Watt, D. G., Horgan, P. G. & McMillan, D. C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery* **157**, 362–380 (2015).
48. Hu, J. C. *et al.* Perioperative Outcomes, Health Care Costs, and Survival After Robotic-assisted Versus Open Radical Cystectomy: A National Comparative Effectiveness Study. *Eur. Urol.* **70**, 195–202 (2016).
49. 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).
50. Redmond, M. & Glass, P. Opiate-induced nausea and vomiting: what is the challenge? *Anesth. Analg.* **101**, 1341–1342 (2005).
51. Townsend, C. M. *Sabiston Textbook of Surgery E-Book: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. (Elsevier Health Sciences, 2021).
52. 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. Edinb. Scotl.* **34**, 367–376 (2015).
53. Nutt, M., Scaief, S., Dynda, D. & Alanee, S. Ileus and small bowel obstruction after radical cystectomy for bladder cancer: Analysis from the Nationwide Inpatient Sample. *Surg. Oncol.* **27**, 341–345 (2018).
54. 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).

55. 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).

56. 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).

57. Paqueron, X. *et al.* Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? *Br. J. Anaesth.* **89**, 697–701 (2002).

58. Vaurio, L. E., Sands, L. P., Wang, Y., Mullen, E. A. & Leung, J. M. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth. Analg.* **102**, 1267–1273 (2006).

59. Wang, Y., Sands, L. P., Vaurio, L., Mullen, E. A. & Leung, J. M. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* **15**, 50–59 (2007).

60. Lipman, A. G. Understanding opioid tolerance: a seriously overestimated phenomenon. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* **27**, 318–319 (2013).

61. Rivat, C. & Ballantyne, J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep.* **1**, e570 (2016).

62. Bantel, C., Shah, S. & Nagy, I. Painful to describe, painful to diagnose: opioid-induced hyperalgesia. *Br. J. Anaesth.* **114**, 850–851 (2015).

63. Fletcher, D. & Martinez, V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *BJA Br. J. Anaesth.* **112**, 991–1004 (2014).

64. Trujillo, K. A. & Akil, H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* **251**, 85–87 (1991).

65. Hina, N., Fletcher, D., Poindessous-Jazat, F. & Martinez, V. Hyperalgesia induced by low-dose opioid treatment before orthopaedic surgery: An observational case-control study. *Eur. J. Anaesthesiol.* **32**, 255–261 (2015).
66. Rapp, S. E., Ready, L. B. & Nessly, M. L. Acute pain management in patients with prior opioid consumption: a case-controlled retrospective review. *Pain* **61**, 195–201 (1995).
67. Simonnet, G. & Rivat, C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* **14**, 1–7 (2003).
68. Fishbain, D. A., Cole, B., Lewis, J. E., Gao, J. & Rosomoff, R. S. *Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review*. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]* (Centre for Reviews and Dissemination (UK), 2009).
69. Kolodny, A. *et al.* The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. *Annu. Rev. Public Health* **36**, 559–574 (2015).
70. Pr. Frederic Aubrun. Crises des opiodes en France? *19ème Congrès Nationnal de la Société française d'étude et de traitement de la douleur.*
71. Casati, A., Sedefov, R. & Pfeiffer-Gerschel, T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur. Addict. Res.* **18**, 228–245 (2012).
72. Kharasch, E. D. & Brunt, L. M. Perioperative Opioids and Public Health. *Anesthesiology* **124**, 960–965 (2016).
73. Clarke, H., Soneji, N., Ko, D. T., Yun, L. & Wijeysundera, D. N. Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study. *BMJ* **348**, g1251 (2014).

74. Sacerdote, P., Franchi, S. & Panerai, A. E. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr. Pharm. Des.* **18**, 6034–6042 (2012).
75. Sueoka, N., Sueoka, E., Okabe, S. & Fujiki, H. Anti-cancer effects of morphine through inhibition of tumour necrosis factor-alpha release and mRNA expression. *Carcinogenesis* **17**, 2337–2341 (1996).
76. Biki, B. *et al.* Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* **109**, 180–187 (2008).
77. Afsharimani, B., Cabot, P. & Parat, M.-O. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* **30**, 225–238 (2011).
78. Estebe, J.-P. Intravenous lidocaine. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **31**, 513–521 (2017).
79. 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**, 1183–1194 (2012).
80. Marret, E., Rolin, M., Beaussier, M. & Bonnet, F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br. J. Surg.* **95**, 1331–1338 (2008).
81. Aubrun et al. - 2016 - Réactualisation de la recommandation sur la douleu.pdf.
82. Joly, V. *et al.* Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* **103**, 147–155 (2005).
83. Bell, R. F., Dahl, J. B., Moore, R. A. & Kalso, E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004603 (2006) doi:10.1002/14651858.CD004603.pub2.

84. Laskowski, K., Stirling, A., McKay, W. P. & Lim, H. J. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* **58**, 911–923 (2011).

85. P, F. & J, C. 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**, (2017).

86. Aubrun, F. *et al.* Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth. Réanimation* **2**, 421–430 (2016).

87. Guo, B.-L. *et al.* Effects of Systemic Magnesium on Post-operative Analgesia: Is the Current Evidence Strong Enough? *Pain Physician* **18**, 405–418 (2015).

88. Martinez, V. *et al.* Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* **118**, 22–31 (2017).

89. De Oliveira, G. S., Almeida, M. D., Benzon, H. T. & McCarthy, R. J. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* **115**, 575–588 (2011).

90. Lavand'homme, P., De Kock, M. & Waterloos, H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* **103**, 813–820 (2005).

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Antoine ROQUILLY

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Marguerite LEPENNDU

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Résumé

Introduction : L'*opioid free anesthésie* (OFA) est une stratégie anesthésique visant à s'affranchir de l'usage des opioïdes peropératoires et de leurs effets indésirables. Un des objectifs est d'améliorer la réhabilitation post-opératoire notamment des patients les plus fragiles après une chirurgie majeure. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'impact de la mise en place d'un protocole d'OFA employant la dexmédétomidine en chirurgie de cystectomie radicale carcinologique sur la consommation morphinique post-opératoire et les complications induites par les morphiniques.

Matériel et Méthode : Notre étude monocentrique de type avant-après a inclus 31 patients dans la phase « après », ayant bénéficié d'un protocole OFA employant la dexmédétomidine lors d'une chirurgie de cystectomie radicale pour indication carcinologique.

Le groupe « avant » était constitué de 51 patients, ayant bénéficié d'une anesthésie balancée classique sans protocole formalisé pour le même type de chirurgie. Le critère de jugement principal était la consommation totale d'équivalent de morphine post-opératoire en milligramme à 48h. Les critères de jugement secondaires étaient la consommation d'équivalent morphinique totale à 24h, la survenue d'effets secondaires imputables aux morphiniques de types digestif, respiratoires, neurologiques, et la durée de séjour.

Résultats : La consommation totale d'équivalent morphinique à 48h n'était pas significativement différente entre les deux groupes (51mg versus 31mg « après », p=0,120). La consommation totale d'équivalent morphinique à 24h était significativement diminuée dans le groupe « après » (32mg versus 14mg « après » ; p=0,011). La durée de reprise d'un transit était significativement diminuée dans le groupe « après » (4,8j versus 3,4j « après », p=0 ,048). Le nombre de confusion postopératoire était diminué dans le groupe « après » (23,5% versus 3,2% « après »). Il n'y avait pas de différence en terme de complication respiratoire et la durée de séjour.

Conclusion : Notre étude a montré une diminution significative dans la consommation de morphine à 24h sans diminution significative à 48h. On note cependant une diminution encourageante des effets indésirables digestifs et neurologiques, sans effets indésirable hémodynamique majeur, suite à l'introduction de ce protocole d'OFA.

Mots clés : OFA, opiacés, cystectomie radicale, dexmédétomidine