



**HAL**  
open science

# Effets du propofol sur la reprise précoce de la sensation de faim après chirurgie ambulatoire en comparaison avec le sévoflurane

Benoit Froemer

► **To cite this version:**

Benoit Froemer. Effets du propofol sur la reprise précoce de la sensation de faim après chirurgie ambulatoire en comparaison avec le sévoflurane. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01880006

**HAL Id: dumas-01880006**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01880006>**

Submitted on 24 Sep 2018

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017 - 2018

THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

**Benoit FROEMER**

Née le 11 Janvier 1988 à PERIGUEUX

Présentée et soutenue publiquement le

Le 6 septembre 2018

Effets du propofol sur la reprise précoce de la  
sensation de faim après chirurgie ambulatoire en  
comparaison avec le sévoflurane

Président de Jury : Monsieur le Professeur Bertrand DUREUIL

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel BESNIER

Membres du Jury : Madame le Professeur Nathalie RIVES

Monsieur le Professeur Vincent COMPERE

Monsieur le Docteur Jérôme MORICEAU

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b> médicale	HCN Bio statistiques et informatique
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> ) Détachement	HCN Médecine interne (gériatrie) –
Mr Vincent <b>COMPERE</b> chirurgicale	HCN Anesthésiologie et réanimation

Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> ) santé	HCH Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> techniques de communication	HCN Informatique médicale et
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b> et gériatrie	SJ Thérapeutique - Médecine interne
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b> Traumatologique	HCN Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice <b>DUPARC</b> et traumatologique	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b> chirurgicale	HCN Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN Maladies Infectieuses et Tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB Hématologie

Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b> pathologiques	HCN Anatomie et cytologie
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b> chirurgicale	HCN Anesthésie et réanimation
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b> métaboliques	HB Endocrinologie et maladies
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b> cytogénétique	HCN Histologie, embryologie,
M. David <b>MALTETE</b>	HCN Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN Endocrinologie

Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b> la reproduction	HCN	Biologie du développement et de
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Pierre <b>VERA</b> l'image	CB	Biophysique et traitement de
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire

Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b> santé	HCN Epidémiologie, économie de la
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN Neurologie

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie

Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie



Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Anne-Sophie <b>CHAMPY</b>	Pharmacognosie
Mr Jonathan <b>HEDOUIN</b>	Chimie Organique
Mme Barbara <b>LAMY-PELLETER</b>	Pharmacie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation et économie de la

Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE

Mr Mathieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine Générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal <b>BOULET</b>	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel <b>HAZARD</b>	UFR Médecine Générale
Mme Marianne <b>LAINÉ</b>	UFR Médecine Générale
Mme Lucile <b>PELLERIN</b>	UFR Médecine générale
Mme Yveline <b>SEVRIN</b>	UFR Médecine générale

<h2>ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS</h2>
--

## PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

## MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med) (UMR 1079)	Génétique moléculaire humaine
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)  
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)  
Mr Frédéric **PASQUET**  
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Physiologie de la reproduction  
Physiologie (Unité Inserm 1076)  
Sciences du langage, orthophonie  
Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*    *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Bertrand DUREUIL**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Anesthésie Réanimation chirurgicale ; Médecine d’Urgence  
CHU Rouen

Monsieur,

Vous me faites le grand honneur de présider cette soutenance de thèse et de juger mon travail de thèse. Je vous remercie de votre disponibilité et de la qualité de la formation fournie aux internes d’anesthésie-réanimation rouennais. Votre dévouement et votre passion pour notre métier sont et resteront pour moi une source d’inspiration.

Soyez assuré de ma gratitude et trouvez ici le témoignage dans ce travail de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A Madame le Professeur Nathalie RIVES**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Biologie du développement et de la reproduction  
CHU Rouen

Madame,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et d'avoir accepté de siéger dans mon jury.

Veillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.



**A Monsieur le Professeur Vincent COMPERE**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Anesthésie Réanimation Chirurgicale ; Médecine d’Urgence  
CHU ROUEN

Monsieur,

Vous me faites l’honneur de siéger dans ce jury. Je ne peux que saluer vos qualités et votre investissement dans l’enseignement et la transmission des connaissances. Merci du soutien que vous avez pu m’apporter tout au long de mon internat, vous avez trouvé tout de suite les bons moments pour discuter de tout sauf de médecine.

Veillez trouver dans ce travail l’expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Emmanuel BESNIER,**

Praticien Hospitalier  
Anesthésie Réanimation Chirurgicale ; Médecine d'Urgence  
CHU ROUEN

Manu,

Je te remercie de m'avoir proposé et dirigé cette thèse. Je ne savais pas dans quoi je me lançais quand j'ai accepté ce travail mais ta disponibilité, ton soutien et ton grand sens de la pédagogie m'ont permis de mieux affronter les différentes étapes de ce travail. Les côtés recherche, dosage, manipulation de pipettes m'ont replongé dans mes années lycées avec les cours de chimie. Je sais que ce sujet te tenait à cœur, j'espère être à la hauteur de tes attentes. Nous n'avons pas souvent travaillé ensemble au cours de mon internat, mais l'équation de la  $SvO_2$  je l'ai bien apprise lors de nos gardes en Réa Card.

Merci pour ce travail réalisé ensemble

Sois assuré de ma plus grande gratitude et de mon profond respect

**A Monsieur le Docteur Jérôme MORICEAU**

Praticien Hospitalier  
Anesthésie Réanimation Chirurgicale ; Médecine d'Urgence  
CHU Rouen

Jérôme,

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Ton dévouement pour l'anesthésie m'est exemplaire. Un vrai plaisir de travailler en ta compagnie avec ta bonne humeur permanente, ta gaieté quotidienne mais aussi tes petites notes de moquerie et de taquinerie. Un grand merci de m'avoir fait découvrir l'anesthésie sous un autre angle. Merci pour ta pédagogie, tes bons conseils et ton amitié durant mon internat.

Sois assuré de ma plus grande gratitude et de mon profond respect

## **A ma famille,**

**A Papa & Maman**, mes super-parents, pour leur amour inconditionnel, leur confiance, leur soutien à toutes mes épreuves, pour être un modèle de ténacité et de joie de vivre. Vous avez été depuis 30 ans un modèle, une source d'inspiration. Sans vous, je ne serais jamais à cette heure-ci dans cet amphithéâtre à vous parler de médecine. Vous m'avez soutenu, encouragé dans tout ce que j'ai pu entreprendre même si l'idée du cheval ne vous a pas emballé les premiers jours et que cela m'a valu une année supplémentaire (mais bon, quand on aime, on ne compte pas). Maman, merci pour ton côté très philosophe et ton approche psycho-socio-affectif de tous les domaines de la vie. Ta perception gens qui nous entourent me servira tout au long de ma carrière. Papa, merci pour ton côté organisationnel que j'ai quand même toujours un peu de mal à intégrer. Merci pour ces différentes régions découvertes avec vous sur des périodes de 5-6 ans. La seule que nous n'avons pas faite encore était la Normandie et pourtant, des vaches il y en a.

**A ma grande sœur Delphine**, ces années passées en colocation à Nancy, ton aide précieuse lors de ma première année de médecine quand je ne comprenais rien aux ribosomes etc etc....Je te ne le dis probablement pas assez souvent, je t'aime « ma grande sœur » et je suis extrêmement fier de toi.

**A mon petit frère Pierre**, merci pour ces 400 coups que nous avons fait un peu partout. Petit, j'ai certainement dû te faire en premier toutes les expériences possibles avant de pouvoir moi-même me lancer, notamment la fameuse corde pour passer de branche en branche où la chute m'a tout de même valu une bonne dérouillée par maman. A ces repas où l'on finissait dans le garage parce qu'on rigolait trop à table,

**A mon petit frère Denis**, le « grou Donis », le petit dernier, qui a bien fini par me dépasser sur le plan sportif comme sur le plan physique. Pourtant, je me souviens encore du petit que j'allais chercher à la sortie de classe de CP et j'avoue que je m'amusais à enrager très souvent.

**A mes grands-parents de l'Est**, merci pour tout le bonheur que vous avez pu transmettre à notre famille, à toutes ces vacances passées en votre compagnie, à ces repas et soirées interminables à la Taverne, chez vous, à la maison de la mer.

**A mes grands-parents du Sud**, à l'accent chantant. Petite Marie, merci pour ces cours de cuisine équilibrée (ou pas) mais plutôt pour ta cuisine ! La meilleure au monde, surtout celle de 4h du matin quand tu te lèves pour nous faire à manger alors que nous rentrons de soirée ! Un grand merci aussi à me tenir au courant de l'actualité people et politique (entre Gala, Paris Match, VSD, Voici, L'Express, le Nouvel Obs,...), mieux que TF1 ou BFM ! Et surtout à toi, le b..... – c....., le rital de Bastia, mon plus grand fan, qui parti trop tôt ne m'a pas permis de t'endormir. C'est grâce à vous que je peux écrire cette liste de remerciement au soleil, en plein mois d'avril, sur le balcon, face à la mer.

**A Hugo**, mon « Gou » national, ces soirées, ces journées, ces moments passés avec toi sont toujours un pur bonheur. Toujours autour d'un picon pour ne pas se déshydrater.

Témoin de votre mariage, je ne peux que relever tes qualités et ta bienveillance auprès de Delphine. Et merci également à la famille Duchêne.

A **Charlène**, la mère Laine, la vendeuse de machine à respirer ☺. Première rencontre Place Stan. Ouais j'avoue, je n'ai pas trop fait attention à toi mais cela a bien changé depuis. Et depuis, on se donne quasi RDV au moins 2 vendredis par mois voire certains mois, tous les vendredis et pourtant, 500 km nous séparent, comme quoi. Merci pour tout ces moments de folie, de m'avoir argumenter par A+B ce voyage à NYC, ta spontanéité, ton sens de l'organisation et du contrôle mais aussi du rangement et du ménage (déformation de tes racines ?????). A **Rémy**, le grand frère

A **Marina**, merci pour ton amitié, ton accent du Sud chantant et ces moments passés avec toi depuis maintenant 3 étés. Continue à t'occuper du petit dernier et n'oubliez pas que je vous attends tous les deux en Normandie même si pour toi, c'est le bout du monde ! (ce n'est pas Lille pour autant).

A **Michelle** et **Gilles**, même si ce n'est pas un lien de parenté qui nous unit, on peut considérer comme tel. Merci pour ces moments passés lors de mes années dans les Charentes, d'être venu me chercher à la sortie du primaire et de m'avoir accueilli les vendredis soir pendant mes premières années au collège. Merci pour ces 18 ans passés avec vous sur le bord de mer et sur les allées Paul Riquet.

A **Nicole** et **Jean Luc**, pour toutes ces vacances passées en votre compagnie aussi bien à la mer que dans les Alpes et les Pyrénées, pour votre soutien, vos conseils. Vous avez contribué à mon parcours et je vous en remercie.

A **Adi** et **Loulou**, sans qui les vacances à la mer ne seraient des vacances à la mer. Merci à vous deux pour tout ce que l'on a pu partager depuis toutes ces années et en espérant que nos relations continuent dans le temps même à plusieurs centaines de km.

A **Maria** et la **famille Nunes** pour leur accueil lors de notre arrivée en Vosgie !

A tous les **Sarrebourgeois**, cousins et cousines, oncles et tantes ; chacun à votre façon vous avez aussi contribué à mon parcours et je tiens à vous en remercier de tout mon cœur. Merci pour les accueils que vous m'avez réservés lors de séjours en Moselle, en Pologne, à Bormes-les-Mimosas et j'en passe...

A la **famille Verrier**, les « teutons », pour les trajets à l'école primaire à Marsac, pour tout ce bon temps passé en votre compagnie en France ou en Allemagne

**Et...**

A toi **Eric**, pour ton soutien depuis 3 ans, belle rencontre au décours (encore une fois) d'une soirée, merci pour ton soutien. Merci pour ta joie de vivre et de me remettre dans le droit chemin parfois. Merci de me supporter au quotidien moi qui suis si simple à vivre. Merci pour les travaux, les voyages, la maison et bientôt pour la structure

équestre ? Tu as tes chevaux qui dorment dans le garage mais moi, il me les faut vivants 😊. Je te remercie du fond de mon cœur.

Et pour finir, à vous **SBD** et **V.**, les deux seuls qui ont toujours supporté mes sauts d'humeurs, mes hauts et mes bas sans jamais rechigner ni pouvoir rien dire.

## A mes amis

A **Eugénie**, « GlyGly », mon amie de toujours même si nous nous sommes rencontrés début de P2. Cela à été le début d'une très grande amitié qui j'espère continuera de persister. Ces années de colocation à Nancy, à 2 puis à 3 (#Minette). Malgré ton départ dans le NPDC, nous avons toujours continué à nous voir (même si trop rarement), à sortir, à partir au bout du monde. Puis de toute façon, tu seras toujours amenée à revenir en Normandie. Et merci à **Alice** pour ta spontanéité, ton amitié et ton dynamisme. Très belle rencontre Rouennaise par une Lilloise.

A **Laura**, « Lowa Lee », pour ta spontanéité et ta délicatesse, ton étourderie légendaire, ces soirées sur la place Stan comme devant les livres en fin de D4, ce voyage en Irlande. Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la psychiatrie et notamment celui des rêves lucides. Je t'avoue que éveillé ou non, je n'ai toujours pas compris comment rêver lucidement mais je t'assure que j'essaye ☺

A **Yannis** et **Anne-So**, pour votre amitié et soutien pour des années folles à Nancy et ces années qui vont suivre à Paris ou à Lyon.

A **Olivia** et **Ram** pour la découverte de la vie carabine, pour ces vacances et WE de folie à la montagne en hiver comme en été, ces WE lillois. A tous ceux qui sont restés en Lorraine, à **Charlotte** pour ces retrouvailles au pied des Arènes, à **BB** pour ton enthousiasme et à toi **Ben**.

A **Rémy** et **Aurélié**, mes deux amis depuis les années collèges, ces sorties au Crash le jour des rentrées scolaires, ces fous rires en cours de maths en terminal, la découverte de Limoges et son patrimoine riche en culture.

A la team poney, **Julie**, première rencontre en Janvier 2104, un dimanche alors que je venais de faire 8h de voiture pour amener mon poney chez MM. Merci de ta spontanéité, de ton soutien, ta bonne humeur et ton optimisme, des ces apéros pluri-hebdomadaires, ces soirées Céline et années 80, de ta passion de l'équitation qui nous a fortement liée, nous avons encore quelques WE à manger des saucisses-frites sur les terrains de concours. A **Hélène**, « Magnou » pour ta disponibilité en toutes circonstances, ton amitié, la gestion des poneys, ces délires aux écuries (et à la **famille MAGNE**). Nous avons eu de belles années chez MM et de belles années nous attendent au HDG. Et merci à **Anne** pour nous avoir accueilli en période de crise démocratique.

A **Jean-Philippe** et **Fabienne**, pour leur merveilleux accueil à Bosc – Guérard depuis maintenant plus de 2 ans, pour ces transports sur les terrains de concours même si les résultats n'étaient pas toujours à la hauteur ☺. Encore de belles années à partager.

A la famille **ENGLER**, «les Luxos », pour ces WE en concours, ce WE à Jardy, ces nuits autour de verres, ces soirées à Viviers-le-Gras

A **Evelyne** et **Emilie**, merci pour la transmission de votre passion et vos magnifiques conseils durant ces 10 années qui nous ont lié dans le froid, la pluie, le neige, le soleil autour d'une carrière ou dans un manège. Je ne cesse de penser à vous dès que je me mets à cheval.

A **Blandine, Lauranne, Laura** et **Olivier, Fanny** et **Guillaume, Thibault** et **Chloé, Julien** et **Cécilia, Fabien** et **Anne-Cé**, médecine ou pas médecine, poney ou pas poney, je vous remercie de l'accueil que j'ai pu avoir sur les Terres Normandes et aux découvertes de la ville et alentours par votre intermédiaire

A **Sonia** et **Alice**, pour ces années à la plage, ces recherches sous-marines, ces soirées à l'Oeil, ces premières férias, ces fêtes de village...

A **Antoine** et **Agathe**, fidèles lillois mais rencontrés lors de mes différents stages. Merci pour votre sympathie, ces CV en belge, des fous-rires lors de notre passage en Réanimation à Dieppe et ces inclusions pour l'étude (j'imagine ton enthousiasme Antoine lors des prélèvements à centrifuger en ambulatoire)

A **Jean**, pour ton calme en toutes circonstances, son aide lors de mes gardes mais aussi ton aide pour les inclusions dans ce travail

A **Guillaume**, pour cette magnifique rencontre en Réanimation à Dieppe, pour ta joie de vivre, ta spontanéité

A **Andréa** et **Lucie**, 2 magnifiques rencontres, autant autour d'un verre qu'en stage, pour ces parties de rigolades au Havre ou en Réa Card ou pédiatrie.

A **Chérifa**, ma co-interne de 5 ans ! Seulement 1 semestre nous a séparé. Merci à toi pour ta sympathie, ton aide tout au long de mon internat.

A **Pauline** et **Vanessa**, mes astreintes persos ☺ pour votre soutien à toutes heures du jour et de la nuit pour mes premières gardes en Réanimation NeuroChir mais aussi pour votre aide et conseil dans les dernières années d'internat. A toute l'équipe du BUBABONC, **Steph, Jérôme, Alex, Véro F** et **Véro G, Gaëlle, Anne, Eugénie, Vanessa, Hélène, Olivier, David** et **Marie** et aussi à **Eric, Jean-François, Nathalie, Vincent, Thomas, Julien, Emilie, PG, PGG, Lauranne**...Merci à l'équipe du BUD, Greg, Maamar, Yannick, Christelle, Mathilde, David et Sébastien pour ce dernier semestre d'interne. Vous avez tous contribué à ma formation et je vous en remercie profondément.

A **Puche**, une merveilleuse rencontre sur mon 3<sup>ème</sup> semestre en Réanimation Cardiaque, pour nos apéros composés de vin et de vin et nos diners au Bistro Nova arrosé de Rhum, hein ?!

A **Caro**, pour ce WE marseillais et ce semestre en Réa Card,

A **Barège**, pour ta terrasse et ta terrasse



A tous les DESARS des différentes promo : Marc, Thomas, Sébastien, Mathias, Line, Mathilde, Benjamin, Camille, David, Jérémy, Laurent, Alban et tous les autres

A tous les **IADEs** qui m'ont énormément appris, que j'ai appris à connaître tout au long de mon cursus et qui m'ont aussi aidé à mener à bien ce travail (JP, Coco, Bastien, Delphine, Sylvia, Bernadette, Greg, Vincent, Christophe, Will, Christelle, Ludivine, André, Marc, Manu, Amélie, Laurence, Marie-Laure, Catherine, Cécile(s), Laurence, Agathe, Renaud, Alex et tous les autres

A toutes les personnes croisées pendant l'internat et mes gardes : **Siham, FX, Vianney, Alice, Laura, Nathanaël, Guillaume, Paul...**

**A toutes les rencontres que j'ai pu faire sur ces 5 dernières années,**

**A toute l'équipe d'ambulatoire**, merci pour votre aide précieuse pour la réalisation de ce travail. Merci pour ces fous rires dans le bureau de la chef, de m'avoir accueilli dans ce service. Merci à Kheira, Isa (1, 2), Delphine, Agnès et Nath pour ces très bons moments passés avec vous même si la chef était toujours là pour nous remettre sur le droit chemin (hein, Nathalie), pour la photo affichée dans le service.

**A Elodie**, pour ta prothèse. Je suis encore sur le coup pour la deuxième. Merci pour tout

**A Catherine**, pour ton aide précieuse lors de mon passage en Réa Card, je n'ai toujours pas oublié les cupcakes

A tous les **IDEs** et **AS** que j'ai pu croiser dans les différents services et SSPI : Catherine, Aline, Fabien, Isabelle P, Mathieu, Thomas, Marion, Amélie, Aurélie, Amandine, Claire...et tous ceux que j'oublie

A l'équipe de **Réanimation de Dieppe**

Et merci à tous les Médecins que j'ai croisé durant mon internat de près ou de loin qui ont contribué à ma formation.

## LISTE DES ABREVIATIONS

$\alpha$ -MSH : hormone alpha stimulante de la mélanocortine  
AIVOC : Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration  
AINOC : Anesthésie Inhalée à Objectif de Concentration  
AG : Anesthésie Générale  
AgRP : *Agouti-gene Related Peptide*  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ARC : Noyau arqué  
ASA : *American Society of Anesthesiology*  
BHE : Barrière hémato-encéphalique  
CAM : Concentration Alvéolaire Minimale  
CART : Régulateur à la transcription de cocaïne et d'amphétamines  
CKK : Cholécystokinine  
DA : Dopamine  
DMN : Noyau dorso médian  
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins  
ECG : Electro-CardioGramme  
ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*  
EM : Emince médiane  
EVA : Echelle Visuelle Analogique  
GABA : *Gamma AminoBurytic Acid*  
ICSI : *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*  
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat  
IL : Inter Leukine  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
PAD : Pression Artérielle Diastolique  
PADDS : *Post-Anesthetic Discharge Scoring System*  
PAM : Pression Artérielle Moyenne  
PAS : Pression Artérielle Systolique  
PP : Polypeptide Pancréatique

PVN : Noyau paraventriculaire

NMT : *NeuroMuscular Transmission module*

NPY : NeuroPeptide Y

PMA : Procréation Médicale Assistée

POMC : Propio MelanoCortine

SNC : Système Nerveux Central

SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

VMN : Noyau ventromédial

VTA : Aire tegmentale ventrale

## LISTE DES ABREVIATIONS

## SOMMAIRE

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>30</b>
1.1. La chirurgie ambulatoire .....	30
1.2. Les agents de l'anesthésie .....	30
1.2.1. Le propofol.....	31
1.2.2. Le sévoflurane .....	32
1.2.3. Conséquences sur la période post opératoire.....	33
1.3. La régulation de la sensation de faim .....	34
1.3.1. Définitions.....	34
1.3.2. Historique .....	34
1.3.3. Physiologie du comportement alimentaire .....	35
1.3.3.1. Les centres hypothalamiques .....	35
1.3.3.2. Les autres centres extra-hypothalamiques .....	38
1.3.3.3. Les signaux de la prise alimentaire.....	39
1.3.3.3.1. Le système de régulation instantanée.....	40
1.3.3.3.2. La régulation continue sur 24 heures. ....	41
1.3.3.3.3. Anesthésie et sensation de faim .....	43
<b>2. MATERIEL et METHODES</b> .....	<b>46</b>
2.1. Descriptif général de la procédure .....	46
2.1.1. Bras propofol .....	46
2.1.2. Bras sévoflurane.....	47
2.1.3. Critères de jugement .....	47

2.2. Critères d'inclusion.....	48
2.3. Critères de non-inclusion .....	48
2.4. Modalités de recrutement .....	49
2.5. Traitements associés.....	50
2.6. Dosages plasmatiques .....	51
2.7. Visites de suivi .....	52
2.8. Description des méthodes statistiques .....	52
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>53</b>
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>60</b>
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>70</b>

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. La chirurgie ambulatoire

Né il y a plus d'un siècle en Ecosse <sup>1</sup>, la chirurgie ambulatoire a connu un développement considérable dans un premier temps aux Etats-Unis depuis les années 1960, puis dans les pays occidentaux depuis les années 1970-1980. La chirurgie ambulatoire est définie comme « l'ensemble des actes chirurgicaux ou médicaux, diagnostiques ou thérapeutiques, réalisés dans les conditions techniques de sécurité d'un bloc opératoire, sous anesthésie de mode variable et sans risque majoré pour le patient permettant la sortie du patient le jour même de son admission, sans nuit d'hébergement ». Tout l'enjeu du développement de la chirurgie ambulatoire en France est d'atteindre une cible supérieure à 62 % des actes chirurgicaux à l'horizon 2020 <sup>2</sup>. Il y a donc une volonté affirmée que la chirurgie ambulatoire devienne la référence en « ne considérant plus seulement des gestes ciblés potentiellement réalisables en chirurgie ambulatoire et inscrits dans des listes fermées, souvent contestées et toujours en retard sur la pratique des professionnels mais en étendant ce mode de prise en charge à l'ensemble des patients éligibles à la chirurgie ambulatoire et à l'ensemble de l'activité de chirurgie » (instruction DGOS/R3 n° 2010-457). La chirurgie ambulatoire est donc un enjeu majeur de l'évolution de l'offre de soins, en premier lieu pour le patient, mais également pour les professionnels de santé. Cela induit pour le médecin anesthésiste-réanimateur de développer et de proposer une prise en charge qui va permettre au patient de revenir à un état compatible avec le retour à domicile le plus rapidement possible après sa prise en charge au bloc opératoire.

## 1.2. Les agents de l'anesthésie

Le choix des agents de l'anesthésie va donc être primordial en utilisant les médicaments qui vont offrir dans le même temps une profondeur de l'anesthésie adéquate et qui vont permettre un réveil rapide et une sortie de la structure d'hospitalisation de chirurgie ambulatoire la plus précoce possible. Dans les critères

d'éligibilité à la rue qui ont été décrits apparaissent bien sûr le niveau de réveil; l'état hémodynamique et respiratoire du patient; l'absence de douleur, de nausée-vomissement et de complication chirurgicale et la reprise alimentaire <sup>3</sup>((Post Anesthesia Discharge Scoring System (PADSS) selon CHUNG) annexe 1). De façon plus large, la reprise alimentaire après anesthésie générale est un élément important de la réhabilitation post opératoire, permettant à la fois d'améliorer le confort mais pouvant également réduire les complications après certaines chirurgies, notamment digestives <sup>4</sup>. Deux agents hypnotiques répondent au cahier des charges de l'anesthésie en chirurgie ambulatoire que cela soit en termes de profondeur d'anesthésie et de qualité de réveil : le propofol et le sévoflurane.

#### 1.2.1. Le propofol

Agent hypnotique par voie intraveineuse, il exerce son effet hypnotique *via* le récepteur GABA de type A, principal neuro-transmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il présente un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique adapté à la grande majorité des anesthésies, et tout particulièrement à la chirurgie ambulatoire avec un délai d'action court (30 à 60 secondes), une durée d'action brève (5 à 10 minutes), une bonne tolérance hémodynamique et une bonne qualité de réveil des patients <sup>5</sup>. Les risques d'utilisation du propofol chez des patients classés ASA (*American Society of Anesthesiology*) 1 ou 2 sont faibles. Ils sont représentés par le risque extrêmement rare d'anaphylaxie au propofol ou à un de ses excipients et des épisodes d'hypotension artérielle et/ou de diminution de l'inotropisme cardiaque, transitoires et répondant dans la très grande majorité des cas à un traitement par vasopresseurs (éphédrine ou néosynéphrine). Ces complications cardio-vasculaires restent rares et bien tolérées chez des patients sans comorbidités cardio-vasculaires préexistantes <sup>5</sup>. Enfin, il existe le très exceptionnel syndrome de perfusion du propofol induisant une dysfonction mitochondriale gravissime avec acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, bradycardie et arythmie cardiaque. Ce tableau n'est observé que lors de l'administration prolongée, plus de 48 heures et à des posologies élevées, et concernent quasi exclusivement les patients de réanimation. En effet, seul un cas per-opératoire a été



publié chez un adulte ayant reçu de fortes doses, pour une durée de plus de 3 heures et avec poursuite de l'administration pendant 20 heures post-opératoires <sup>6</sup>. Le risque d'apparition de ce syndrome lors d'une chirurgie ambulatoire semble donc très peu probable en raison de la durée limitée des actes réalisés.

### 1.2.2. Le sévoflurane

Gaz halogéné administré par voie inhalée, il exerce également son effet hypnotique *via* le récepteur GABA de type A. Il présente aussi une durée d'action brève permettant une induction de l'anesthésie générale dans de bonnes conditions chez l'adulte puisque l'administration d'un mélange O<sub>2</sub> pur et sévoflurane à 5% permet la perte de conscience après environ 110 secondes sans toux, sans blocage respiratoire ni sécrétions bronchiques importantes <sup>7</sup>. L'entretien de l'anesthésie est assuré par l'administration continue de l'agent halogéné *via* un vaporisateur spécifique à chaque agent permettant de délivrer celui-ci sous phase gazeuse au sein du circuit inspiratoire. L'équilibre entre la concentration alvéolaire, sanguine et cérébrale est rapidement obtenu et ainsi la profondeur de l'anesthésie peut être monitorée grâce à l'analyse de la fraction expiratoire halogénée, reflet de la concentration alvéolaire. Ainsi, la concentration alvéolaire minimale (CAM) permettant l'absence de mouvement de 50% des patients au stimulus chirurgical est de 2% pour le sévoflurane. La valeur de la CAM administrée au patient est accessible en continu sur les moniteurs de surveillance du bloc opératoire de chirurgie ambulatoire. Les effets systémiques des halogénés sont marqués par une diminution dose-dépendante de la pression artérielle moyenne associée à une inhibition du baroréflexe. Le sévoflurane diminue peu le débit cardiaque <sup>5</sup>. Ces effets sont minimes pour des patients sans comorbidité cardio-vasculaire, constituant l'essentiel des patients classés ASA 1 ou 2. Les effets secondaires principaux sont rares, avec un effet pro-arythmogène minime pour le sévoflurane, mais surtout le très exceptionnel syndrome d'hyperthermie maligne caractérisé par un hypermétabolisme musculaire secondaire à l'exposition à des agents halogénés, majoritairement chez des patients présentant une anomalie génétique du récepteur à la ryanodine. Ce syndrome se caractérise par une hyperthermie, un hypercatabolisme

avec hypercapnie, tachycardie, rigidité musculaire, acidose métabolique lactique et hyperkaliémie pouvant rapidement aboutir au décès du patient en l'absence de traitement spécifique par dantrolène sodique. Ce syndrome gravissime est exceptionnel, estimé à environ 1/100 000 anesthésies <sup>8</sup>.

### 1.2.3. Conséquences sur la période post-opératoire

L'utilisation du propofol ou du sévoflurane au cours de chirurgies mineures de moins de 90 minutes ne montre pas de différence cliniquement pertinente que ce soit en terme de délai de réveil (8 min pour le propofol contre 5 min pour le sévoflurane), de complications post-opératoires (nausées et vomissements ou douleurs) et de qualité d'orientation spatio-temporelle <sup>9</sup>. Il n'est également pas rapporté de différence concernant les morbidités cardio-vasculaires ou autres chez les patients ASA 1 et 2. Par ailleurs, quelques données de la littérature indiquent que les agents de l'anesthésie peuvent moduler le comportement alimentaire au décours de leur administration. Dans un premier travail clinique randomisé sur un très faible effectif (n = 10/groupe) et dans le cadre d'une neurochirurgie majeure (craniotomie), Grouzmann *et al.* ont mis en évidence des scores évaluant l'appétit plus élevés, 6 heures après la fin de l'anesthésie, lors de l'utilisation du propofol par rapport aux halogénés <sup>10</sup>. Ces données suggèrent soit que le propofol exerce un effet orexigène et/ou que les halogénés sont anorexigènes. Une autre étude a montré un gain en terme de confort alimentaire lors de l'administration de propofol à faibles doses, n'engendrant pas d'effet anesthésique, chez des patients bénéficiant d'une chimiothérapie <sup>11</sup>. Ce dernier résultat va donc dans le sens d'un rôle orexigène du propofol. Quelques travaux expérimentaux toujours, démontrent la modulation du comportement alimentaire par certains hypnotiques <sup>12</sup>.

## 1.3. La régulation de la sensation de faim

### 1.3.1. Définitions

Le comportement alimentaire est une fonction physiologique, complexe et vitale. Stimulé en grande partie par la faim mais aussi par les envies de chacun, il est responsable de l'apport et de la consommation des substrats énergétiques et des nutriments nécessaires à l'organisme. Son objectif premier, comme tout système de régulation, est de participer, par de nombreux intermédiaires, à l'homéostasie du corps humain <sup>13</sup>. L'étude du comportement alimentaire est devenue un enjeu majeur de santé publique d'une part en raison de l'augmentation des troubles ou dysfonctionnements de celui-ci et d'autre part des conséquences sur la santé.

La prise alimentaire est la conséquence d'un ensemble de stimuli provenant du milieu intérieur indiquant soit le besoin, soit l'excès. Ces stimuli physiologiques sont ceux de la faim et de la satiété.

La faim apparaît lorsque les apports en énergie sont insuffisants pour couvrir les besoins de l'organisme. A l'inverse, la satiété est un état d'absence de faim qui s'accompagne généralement d'un état de détente et de satisfaction post prandiale <sup>14</sup>. Ce comportement, bien que volontaire, est soumis à une régulation fine impliquant des systèmes complexes et interconnectés sous le contrôle de différents centres regroupés dans une structure neuroendocrine cérébrale : l'hypothalamus. Ces différentes zones communiquent entre elles par l'intermédiaire de neurotransmetteurs et d'hormones.

### 1.3.2. Historique

Il faut attendre le milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle pour entrepercevoir les premières données concernant le rôle de l'hypothalamus dans le comportement alimentaire. Les premières observations d'un éventuel lien entre la faim et l'hypothalamus sont faites par Mohr en 1840, dans une étude où il présentait une patiente atteinte d'une tumeur au

niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus. L'état de cette patiente s'est aggravé avec une prise de poids excessive en peu de temps. Mohr conclut que la tumeur placée à cet endroit entraîne une hyperphagie et une obésité. Les premières expériences sont réalisées par Pierre Flourens en 1842 en retirant les hémisphères cérébraux chez une poule mais en laissant la base de l'encéphale. Il constate que la poule ne s'alimente plus toute seule. On prouve donc à cette époque qu'il existe un lien entre faim et système nerveux central au niveau de l'hypothalamus. Des expériences utilisant les lésions cérébrales dirigées sont réalisées dans les années 1940 et montrent que des stimulations électriques ou des lésions de régions spécifiques de l'hypothalamus modifient la prise alimentaire. Ces expériences ont conduit à identifier un centre de la faim et un centre de la satiété.

Les travaux de recherche de ces dernières années mettent en évidence chez l'animal des populations neuronales exprimant des neurotransmetteurs spécifiques ayant un impact sur la prise alimentaire. Leur importance, leurs interactions et surtout leur rôle physiologique, en particulier chez l'homme reste cependant loin d'être défini.

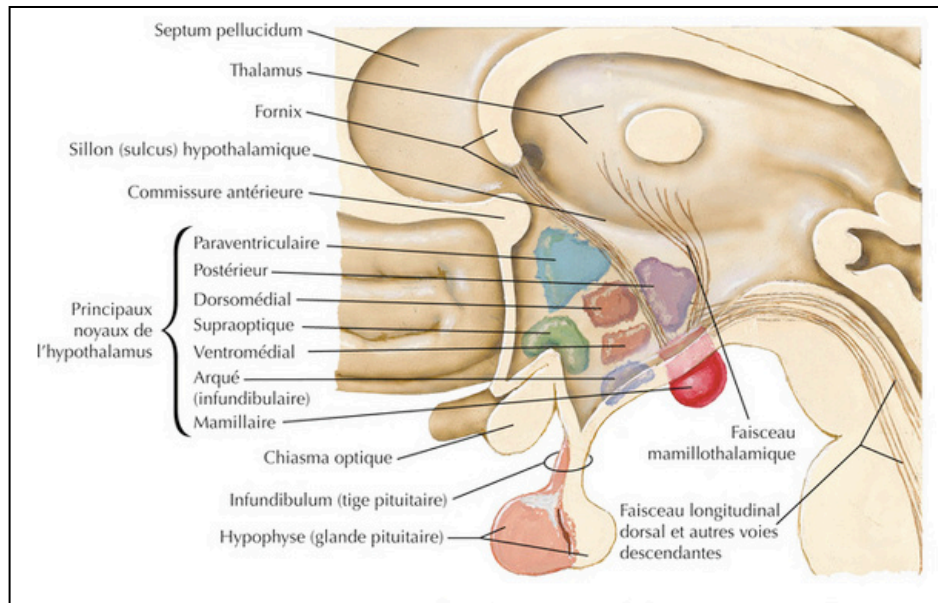
### 1.3.3. Physiologie du comportement alimentaire

#### 1.3.3.1. Les centres hypothalamiques

L'hypothalamus est l'une des régions cérébrales les plus impliquées dans le contrôle central de l'alimentation. Plusieurs de ses noyaux jouent des rôles importants (figure 1). Le noyau arqué (ARC) est une structure centrale pour le traitement des signaux de la faim et de la satiété. Le noyau para ventriculaire (PVN) et le noyau ventromédial (VMN) en sont des structures secondaires <sup>15</sup>.

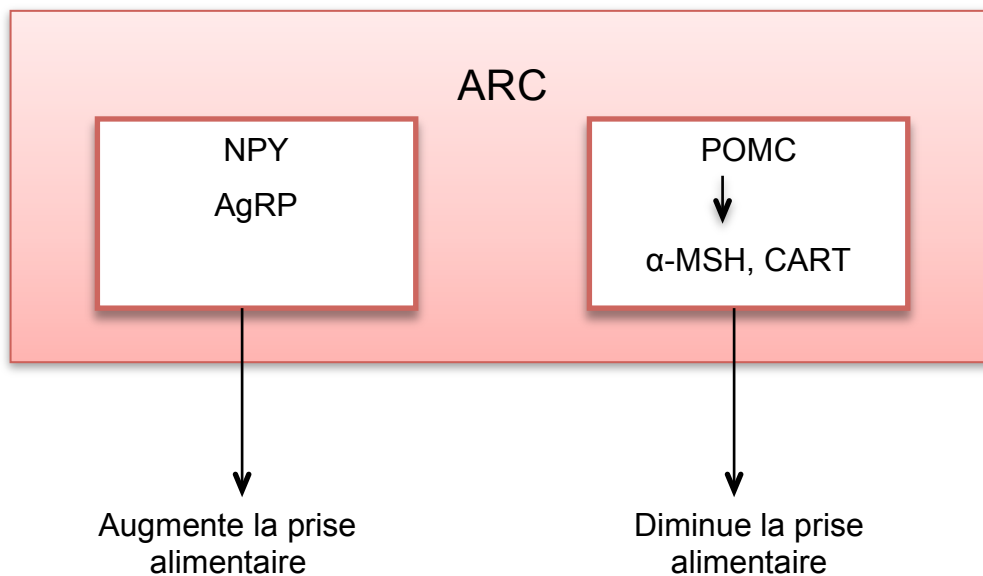
Le noyau arqué (figure 2) joue un rôle essentiel dans la signalisation des messages périphériques aux autres structures cérébrales pour plusieurs raisons. Situé entre le troisième ventricule et l'éminence médiane (EM), riche en capillaires fenêtrés

qui mènent à la barrière hémato-encéphalique (BHE), il est accessible aux messages circulants comme la leptine, l'insuline et la ghréline qui ne peuvent franchir la BHE.



**Figure 1** : Localisation des centres intégrateurs de l'alimentation. D'après Frank-H Netter, Atlas d'anatomie humaine, Elsevier Masson 2007.

Il contient deux types distincts de neurones fonctionnellement différents<sup>16</sup> : les neurones orexigènes à neuropeptide Y (NPY) et à Agouti-gene Related Peptide (AgRP) et les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC), précurseur de l'hormone alpha stimulante de la mélanocortine ( $\alpha$ -MSH) et du régulateur à la transcription de cocaïne et d'amphétamines (CART) qui sont des agents anorexigènes<sup>17-19</sup>. Les neurones à NPY/AgRP exercent un tonus inhibiteur sur les neurones POMC<sup>20</sup>. Le noyau arqué présente donc une position clé au carrefour des voies systémiques et neuronales



**Figure 2** : Structure du noyau arqué (ARC)

*NPY* : neuropeptide Y ; *AgRP* : « agouti-gene related peptide ; *POMC* : pro-opiomélanocortine ;  $\alpha$ -MSH : hormone alpha stimulante de la mélanocortine

Le noyau paraventriculaire (PVN) est un centre intégrateur, recevant de nombreuses projections des neurones du noyau arqué. Il possède un très grand nombre de terminaisons contenant des neurotransmetteurs impliqués dans la modification de l'appétit. La destruction du PVN conduit à la suralimentation et à l'obésité <sup>21</sup>, soulignant le rôle important de ces neurones pour le contrôle inhibiteur de l'apport alimentaire. Ce noyau intègre de nombreux signaux venant de l'ARC <sup>15</sup> et il communique avec le tronc cérébral pour réguler le comportement alimentaire.

Le noyau ventro-médial (VMN), centre principal de la satiété est sensible aux apports de glucose et très riche en récepteur de la leptine. Sa destruction entraîne une hyperphagie avec obésité <sup>22</sup>. En liaison avec l'hypothalamus latéral, son action à la fois sur les dépenses énergétiques mais aussi sur la prise alimentaire sont parallèles <sup>23</sup>.

Le noyau dorso-médian (DMN) contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine et joue alors un rôle dans l'initiation de la prise alimentaire. L'hypothalamus

latéral, considéré comme le centre de la faim, contient des récepteurs à NPY ainsi que des neurones sensibles au glucose.

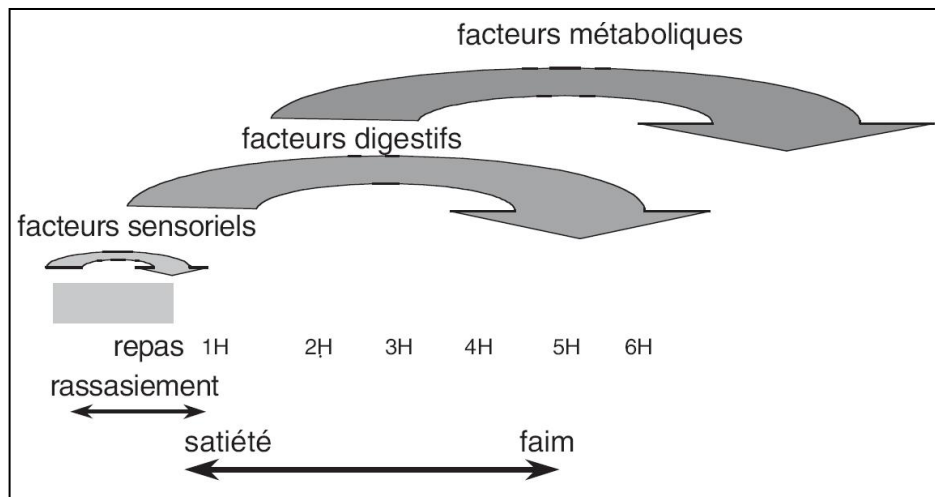
L'aire tegmentale ventrale (VTA) correspond à la zone qui entre en jeu dans la régulation du comportement alimentaire suite à des stimulations olfactives, visuelles ou gustatives. Il s'agit de la composante hédonique <sup>20</sup>. Si l'aliment plaît, cette composante est augmentée, et si au contraire il ne plaît pas, elle est diminuée. Il renferme également le système de récompense en lien avec les facteurs environnementaux tels que le stress <sup>24</sup>. Ce système entraîne la libération de dopamine (DA) et communique avec l'hypothalamus latéral pour réguler la prise alimentaire en levant l'inhibition présente sur les neurones orexigènes grâce à l'action de la dopamine. La leptine, tout comme la ghréline, agit directement sur le TVA pour moduler la libération de dopamine <sup>25</sup>. Les neurones dopaminergiques du TVA sont aussi activés par les orexines A et B qui entraînent la libération de dopamine.

#### 1.3.3.2. Les autres centres extra-hypothalamiques

La régulation de la sensation de faim fait également intervenir de nombreuses autres structures cérébrales extra-hypothalamiques qui ont des connexions directes ou indirectes avec l'hypothalamus. Par exemple, le noyau du tractus solitaire du tronc cérébral constitue le premier relais du SNC des informations provenant du système digestif. Les autres centres interviennent avec une action plus ou moins marquée dans cette homéostasie : le noyau para brachial, le thalamus, des structures du lobe temporal et le système limbique. Il existe donc un réseau neuronal complexe et connecté à l'origine de cette régulation du comportement alimentaire. Ces neurones interagissent entre eux de manière antagoniste ou synergique (figure 3) permettant l'adaptation aussi bien sur le court terme que sur le long terme. Ces interactions permettent également l'adaptation même en cas de déficit sur l'un des circuits.

### 1.3.3.3. Les signaux de la prise alimentaire

L'initiation de la prise alimentaire survient par la perception du cerveau d'un signal indiquant un déficit énergétique. La nature de ce signal a été identifiée d'abord chez le rat, puis chez l'homme comme une baisse transitoire de la glycémie. Cette baisse très transitoire n'est objectivée que par un dosage continu de la glycémie ce qui est difficile en pratique quotidienne. Tous les neurones de l'hypothalamus sont sensibles à la concentration plasmatique du glucose. GLUT2, principal transporteur au glucose, possède un rôle de sensor pour détecter le delta de glucose dans la veine hépatorenale qui va déclencher l'état de faim. Dès le début de la prise alimentaire, le SNC reçoit des signaux périphériques, interagissant entre eux et désignés collectivement par le terme « cascade de la satiété » (figure 4) <sup>26</sup>.



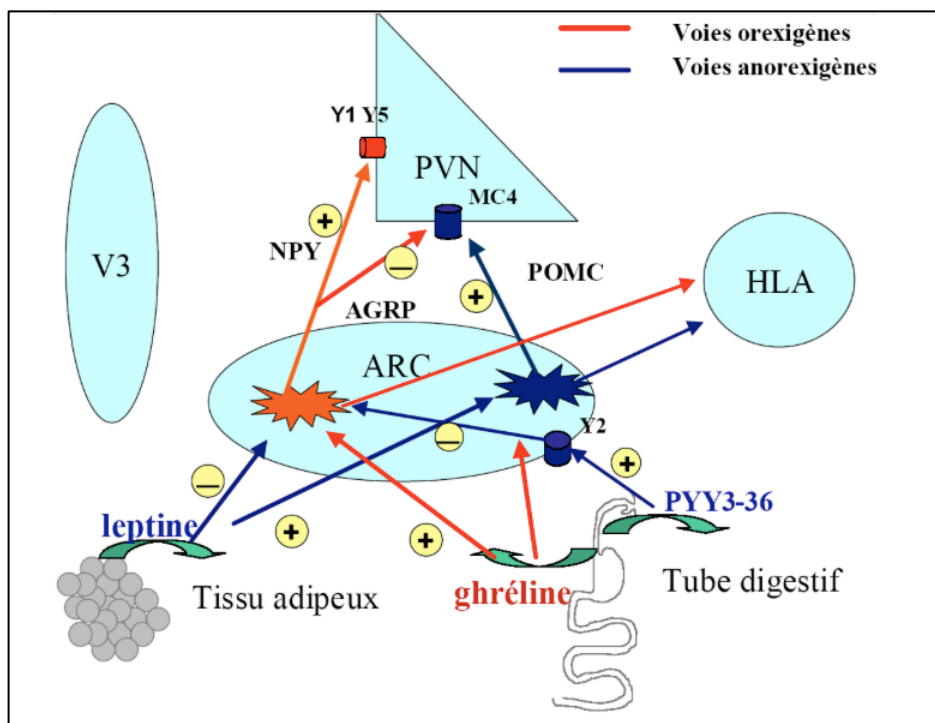
**Figure 4** : La cascade de la satiété. D'après Blundell (1999)

Les signaux hormonaux provenant de l'intestin et des organes endocriniens, tels que le pancréas, la thyroïde et les glandes surrénales, agissent en parallèle pour modifier le comportement alimentaire. Le système nerveux central reçoit donc un ensemble de signaux différents que l'on peut répartir en deux catégories. Deux systèmes de régulation entrent alors en jeu.



### 1.3.3.3.1. Le système de régulation instantanée

L'arrivée de la nourriture dans l'oropharynx provoque sa fixation sur ses récepteurs mécaniques. La descente dans l'estomac active les mécanorécepteurs de la paroi gastrique. C'est par voie vagale que les informations sont transmises au SNC. Ces signaux sont directement liés à la prise alimentaire. Ils contiennent des informations produites pendant la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des nutriments. La durée d'action de ces signaux correspond à l'intervalle inter-prandial. Il possède une action sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère, sur la durée de la période de satiété qui fait suite à cette prise alimentaire. Trois d'entre eux jouent un rôle important et démontré chez l'homme dans la satiété.



**Figure 3 :** Principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique. D'après Régulation physiologique du comportement alimentaire, Collège des Enseignants de Nutrition, 2010-2011.

La cholécystokinine (CKK) est un peptide sécrété par les cellules endocrines de la muqueuse duodénale au cours de la digestion des repas. Elle freine l'ingestion d'un repas, diminue la quantité consommée et réduit la sensation de faim. Le polypeptide

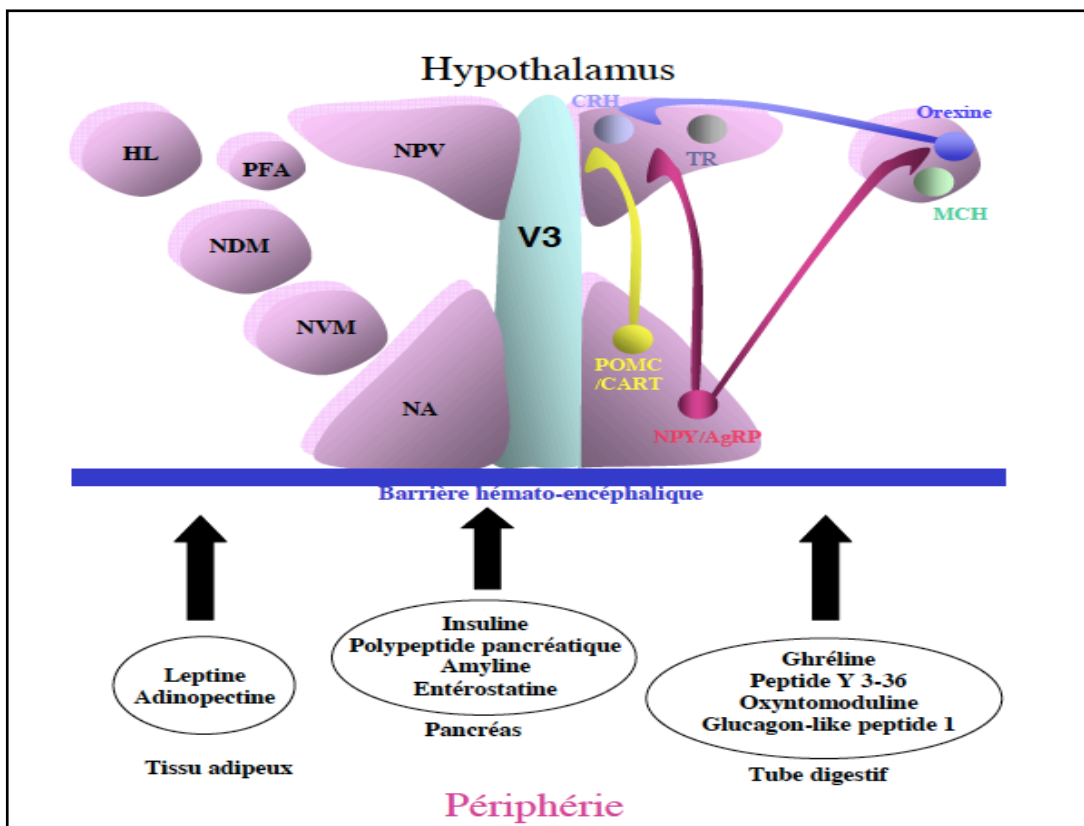
pancréatique (PP) synthétisé par les cellules endocrines de la périphérie des îlots pancréatiques est libéré par stimulation vagale et par la sécrétine. Son action sur l'ARC entraîne une réduction de la prise alimentaire associée à un effet d'inhibition de la vidange gastrique. Chez l'homme, l'administration aiguë de PP réduit la prise alimentaire de sujets sains ou obèses. Et finalement, le Peptide YY (PYY 3-36), sécrété à la fois par l'hypothalamus et par le tube digestif proportionnellement au contenu énergétique du repas, réduit la prise alimentaire.

#### 1.3.3.3.2. La régulation continue sur 24 heures.

Les signaux de la régulation continue sont de nature hormonale. Leur intensité est liée à l'adiposité et leur action est retardée de quelques minutes par rapport à la prise alimentaire. Ils agissent en modifiant l'action des signaux instantanés en exerçant des effets directs sur les voies hypothalamiques contrôlant l'équilibre énergétique. Ils sont de deux catégories : anorexigène et orexigène.

Parmi les facteurs anorexigènes on retrouve l'insuline et la leptine. Synthétisée par le pancréas, l'insuline possède une action centrale *via* son récepteur ubiquitaire. Les taux d'insuline circulant sont proportionnels à la masse du tissu adipeux blanc. Il est montré dans les modèles expérimentaux que l'administration intra-cérébrale d'insuline induit une hypophagie et une perte de poids. La demi-vie de l'insuline est courte et sa sécrétion s'ajuste très rapidement aux changements métaboliques. La leptine est synthétisée essentiellement par le tissu adipeux (> 95 % de la sécrétion globale de leptine) et un peu par l'estomac et le duodénum. Son action sur l'ARC et au niveau du système limbique, *via* son récepteur, active les neurones anorexigènes *via* la POMC et l' $\alpha$ -MSH et inhibe les neurones orexigènes *via* NPY/AGRP (figure 3). Le niveau de leptine s'élève avec l'obésité. Sensible à l'apport alimentaire, elle diminue en période de jeûne et s'élève après le repas. Sa concentration plasmatique atteint alors son pic 4 à 5 heures après la prise alimentaire et diminue d'autant en période de restriction alimentaire. Ainsi la leptine est un marqueur de variation des stocks énergétiques, et son rôle apparaît très important dans les situations de carence énergétique.

La ghréline est la seule hormone périphérique orexigène. Il s'agit d'un peptide sécrété par l'estomac lorsqu'il est vide par activation vagale et le PP. Sa sécrétion est inhibée par le repas et reprend généralement 4 à 5 heures après un repas donc avant le repas suivant. Sa concentration plasmatique augmente avant les repas pour diminuer en situation post prandiale <sup>27,28</sup> de façon proportionnelle à la quantité de la prise alimentaire. Elle est donc responsable de l'augmentation de la faim <sup>29</sup>. Elle a au niveau de l'hypothalamus une action inverse de la leptine : elle active les neurones à NPY, qui stimule la prise alimentaire et l'hormone de croissance (la GH) et diminue l'action anorexigène de la leptine (figure 5). Elle stimule la faim en période de jeûne, l'activité physique et la motivation à la recherche d'aliments.



**Figure 5** : Représentation schématique d'une coupe frontale de l'hypothalamus indiquant la localisation des principales populations neuronales impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire ainsi que des systèmes périphériques régulant l'hypothalamus. HL, hypothalamus latéral ; NA, noyau arqué ; NDM, noyau dorsomédian ; NPV, noyau paraventriculaire ; NVM, noyau ventromédian ; PFA, aire périfornicale ; AgRP, *agouti-related protein* ; CART, *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* ; CRH, *corticotropin-releasing hormone* ; MCH, *melanin-concentrating hormone* ; NPY, *neuropeptide Y* ; POMC, *propiomelanocortine* ; 3V, troisième ventricule.

#### 1.3.3.3.3. Anesthésie et sensation de faim

La reprise précoce de l'alimentation après la chirurgie est une préoccupation pour le patient et le clinicien. C'est une source de confort et reflète la qualité des soins. C'est aussi un signe que le patient retrouve un fonctionnement physique et psychologique normal.

Dans un travail de Besnier *et al.*<sup>30</sup>, le propofol induit chez des souris C57Bl/6 une augmentation de la prise alimentaire 1 heure après son administration et l'effet orexigène perdure au moins 6 heures. Par ailleurs, il a été montré, grâce à une approche semi-quantitative par hybridation *in situ*, que cet effet orexigène du propofol est relayé par une inhibition de l'expression neuronale de la POMC. Inversement, les halogénés n'induisent pas de stimulation de la prise alimentaire et provoquent une augmentation de l'expression de la POMC suggérant très fortement un effet anorexigène de ce médicament. Le propofol et les halogénés semblent donc avoir des effets inverses sur la prise alimentaire en agissant principalement sur un circuit neuronal hypothalamique anorexigène relayé par la POMC. Il existe donc une modification des voies neuronales d'alimentation à l'intérieur du noyau arqué de l'hypothalamus. Par ailleurs, les effets de ces agents sur les peptides plasmatiques impliqués dans la prise alimentaire sont peu connus et aucune étude n'a étudié de façon spécifique les modifications conjointes de leur taux au décours d'une anesthésie. Ainsi, tant une étude murine qu'humaine montrait une augmentation de l'insulinémie après administration de propofol versus sévoflurane. D'autre part, dans une étude portant sur 18 patients bénéficiant de laparotomie, l'utilisation de propofol versus sévoflurane induisait une augmentation du taux de leptine circulant dans les 4 heures post-opératoires<sup>31</sup>. Cependant, dans ces études, l'initiation de l'anesthésie du groupe halogéné était réalisée par l'injection de thiopental, hypnotique barbiturique présentant des propriétés orexigènes chez la souris. Devant les lacunes méthodologiques et l'absence de dosage concomitant des différents peptides, il n'est actuellement pas possible de préciser les effets des hypnotiques sur les variations des taux de ces peptides ni sur leur implication dans les propriétés orexigènes des agents étudiés.

Ainsi, les mécanismes expliquant les effets des agents hypnotiques sur la prise alimentaire sont inconnus à l'heure actuelle et pourraient être de deux types :

- Action directe des agents hypnotiques sur les populations neuronales impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire
- Action des agents hypnotiques sur les facteurs périphériques (pour les principaux : leptine et insuline, anorexigènes et ghréline, orexigène) qui secondairement vont aller moduler l'activité des neurones hypothalamiques

L'utilisation du propofol, molécule orexigène, permettrait donc de diminuer le délai de reprise alimentaire et donc de retour de la perception de la faim après une anesthésie générale, notamment dans le contexte de la chirurgie ambulatoire, et ainsi favoriser la sortie précoce du patient par rapport au choix alternatif que sont les agents halogénés. Par ailleurs, la reprise alimentaire est une source de confort pour le patient mais également un traitement à part entière dans la prise en charge. Plusieurs travaux démontrent au décours d'une chirurgie colorectale majeure que l'alimentation précoce réduit les complications infectieuses postopératoires, raccourcit la reprise du transit et la durée du séjour à l'hôpital <sup>32,33</sup>. L'utilisation du propofol permettrait donc d'améliorer la qualité de la prise en charge post-opératoire en augmentant la satisfaction et la sécurité du patient. Aucun travail clinique ne s'est pour l'instant intéressé spécifiquement à cette problématique. Les bénéfices attendus pour les patientes traitées par propofol au décours de la chirurgie ambulatoire seraient donc une amélioration du confort par reprise plus précoce de l'alimentation mais également augmentation des quantités ingérées. De plus, cette reprise plus précoce permettrait une accélération de la validation des scores de sortie d'hospitalisation ambulatoire et de ce fait une augmentation des possibilités d'accueil de nouveaux patients et donc une augmentation des cas opératoires quotidiens. En effet, la sortie des patientes après chirurgie ambulatoire est soumise à la validation de scores d'aptitude à la rue dont l'un des items à valider est la capacité du patient à manger après chirurgie, incluse dans le score PADSS selon Chung <sup>3</sup>.

#### 1.4 Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est d'étudier l'effet du propofol en comparaison au sévoflurane sur le délai de retour de la sensation de faim après la fin d'une anesthésie générale dans le cadre d'une chirurgie ambulatoire mineure. Nous émettons l'hypothèse que l'administration continue de propofol au cours de l'anesthésie générale pour chirurgie ambulatoire permettrait une amélioration de la reprise alimentaire dans la période post-opératoire immédiate du fait d'un raccourcissement du délai d'obtention d'un score d'appétit validé pour être corrélé avec une sensation de faim (EVA appétit >50/100 mm, (30), annexe 2). Le propofol permettrait également un raccourcissement effectif de la reprise alimentaire, une augmentation de la quantité alimentaire ingérée et un raccourcissement du temps de validation du score PADSS, permettant de ce fait une durée d'hospitalisation moindre et ainsi une augmentation à terme du nombre de patients opérés par jour. Par ailleurs, nous explorerons l'impact des hypnotiques étudiés sur les taux plasmatiques de certains peptides connus pour modifier les comportements alimentaires: leptine et insuline (anorexigènes) et ghréline (orexigène).

## 2. MATERIEL et METHODES

Nous avons réalisé une étude prospective, monocentrique, randomisée et en double aveugle au sein du service de chirurgie ambulatoire du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen Charles Nicolle. Afin de limiter les biais relatifs au stress chirurgical, à la durée d'exposition aux agents et aux variations hormonales liées au genre, nous nous sommes restreints à l'inclusion de femmes bénéficiant d'une ponction ovocytaire avant fécondation *in vitro* (FIV) dans le cadre d'une procréation médicalement assistée (PMA). Le travail a été approuvé par le comité de protection des personnes Nord-Ouest I (01/013/2014) et par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Il est enregistré comme essai thérapeutique sous le numéro *ClinicalTrials* NCT02272166.

### 2.1. Descriptif général de la procédure

Après inclusion, les patientes étaient randomisées entre les bras propofol et sévoflurane. Dans les deux groupes, les patients bénéficiaient depuis l'induction anesthésique jusqu'à la fin de la chirurgie d'une administration continue d'un antalgique opioïde majeur, le rémifentanyl.

#### 2.1.1. Bras propofol

Dans le bras propofol, les patientes bénéficiaient d'une initiation de l'anesthésie générale par l'injection intraveineuse directe de propofol par AIVOC ((Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration) 3-8 µg/mL) afin d'obtenir le niveau d'hypnose adéquate à la pose d'un dispositif supra-glottique de ventilation mécanique. L'entretien de l'anesthésie était réalisé grâce à l'administration intraveineuse continue de propofol par un dispositif de seringue auto-pousseuse permettant l'administration continue de propofol afin de maintenir une concentration plasmatique (1-8 µg/mL) adaptée au niveau de sédation.

### 2.1.2. Bras sévoflurane

Dans le bras sévoflurane, l'anesthésie était induite par inhalation de sévoflurane à la concentration de 4 à 6% en association avec un apport d'oxygène pur à un débit de 15 l/min (le même apport d'oxygène pur sera réalisé dans le groupe propofol mais sans sévoflurane) afin d'obtenir le niveau d'hypnose adéquate à la pose d'un dispositif supra-glottique de ventilation mécanique. Afin de préserver l'aveugle des patientes face au groupe de randomisation, l'administration de sévoflurane était réalisée dès la mise en place du masque de préoxygénation. L'entretien de l'anesthésie était réalisé par l'administration inhalée continue (système AINOC pour Anesthésie Inhalée à Objectif de Concentration).

### 2.1.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le délai d'obtention d'un score EVA faim supérieur ou égal à 50/100 mm obtenu par visite d'une infirmière toutes les 20 minutes jusqu'à l'obtention du score, à partir de la fin de l'anesthésie définie par l'arrêt de l'administration des hypnotiques (temps T0). L'infirmière était aveugle du groupe de randomisation, la feuille d'anesthésie étant scellée jusqu'à la sortie de l'étude de la patiente.

Les critères secondaires de jugement étaient :

- Délai de reprise effective de l'alimentation correspondant au moment où la patiente souhaite s'alimenter par rapport à T0
- Quantité calorique ingérée (annexe 3)
- Présence de nausées ou vomissements post-opératoires et les thérapeutiques médicamenteuses utilisées pour y pallier
- Délai de validation du score d'appétit à la rue de CHUNG, évalué toutes les 20 minutes par l'infirmière permettant de calculer la durée d'hospitalisation post-opératoire entre le T0 et le moment où est validé le score



- Evolution des taux de peptides leptine, ghréline et insuline prélevés au début de l'anesthésie, à la fin de celle-ci puis 1 heure et 2 heures après.

## 2.2. Critères d'inclusion

Les patientes devaient :

- Etre âgées de 18 ans à 45 ans
- Etre affiliées à un régime de sécurité sociale
- Etre classées selon la classification de l'ASA 1 ou 2
- Bénéficier d'une chirurgie ambulatoire d'une durée de plus de 15 minutes et réalisée sous anesthésie générale avec contrôle des voies aériennes supérieures, dans le cadre d'une ponction ovocytaire pour fécondation *in vitro*
- Bénéficier d'une anesthésie générale entre 8 et 10h du matin avec respect des règles de jeun préopératoire de la SFAR (6 heures pour les solides et 2 heures pour les liquides clairs)
- Avoir un score prédictif de nausées ou vomissements post-opératoire d'Apfel  $\leq 2$  (Score côté de 0 à 4).
- Signer un consentement éclairé
- Etre capable de comprendre le français parlé et écrit

## 2.3. Critères de non-inclusion

Etaient exclus :

- Les autres chirurgies que la ponction ovocytaire pour PMA
- Les troubles cognitifs
- Les patientes dénutries ou à risque de l'être (néoplasie évolutive, alcoolisme chronique ...)

- Les patientes présentant des troubles du comportement alimentaire (anorexie, boulimie...)
- Les Indices de masse corporelle  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>
- Les patientes diabétiques
- Le traitement chronique par médicament pouvant impacter sur la prise alimentaire (benzodiazépines, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine...)
- Le non respect du jeun préopératoire
- Les indications à une induction séquence rapide (reflux gastro-oesophagien, absence de vacuité gastrique ...)
- Les contre-indications au propofol (Antécédents d'hypersensibilité au propofol ou à un de ses excipients, au soja ou aux arachides, de syndrome de perfusion du propofol, pathologie cardio-vasculaire mal équilibrée)
- Les contre-indications au sévoflurane (hypersensibilité connue au sévoflurane ou autres agents anesthésiques, antécédents personnel d'hyperthermie maligne ou familiale avec absence de dépistage de la patiente, épilepsie, antécédents de troubles hépatiques avec ictère, fièvre et éosinophilie après administration d'un agent halogéné)
- Les femmes enceintes ou allaitantes
- Les personnes placées sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle
- Les patientes participant à un autre essai clinique interventionnel ou ayant participé à un tel essai dans les 4 semaines précédentes

## 2.4. Modalités de recrutement

Comme avant toute anesthésie, la patiente était vue en consultation pré-anesthésique dans un délai minimal de 48 heures avant l'acte chirurgical, tel que fixé par la réglementation en cours. La consultation était réalisée par un médecin de l'équipe anesthésique de chirurgie ambulatoire même s'il n'était pas forcément le praticien qui réalisait l'anesthésie générale le jour de l'intervention. A l'occasion de cette consultation,

le médecin anesthésiste proposait à la patiente, si elle répondait aux critères, de participer à l'étude le jour de son intervention et lui fournissait une fiche d'information. L'inclusion et la randomisation avaient lieu lors de la visite pré-anesthésique réalisée avant l'intervention chirurgicale.

Afin de limiter au maximum les biais de recrutement liés à la chirurgie, il a été choisi de restreindre l'inclusion des patients à la ponction ovocytaire sous anesthésie générale avant fécondation *in vitro* dans le cadre d'une aide médicalement assistée à la procréation. En effet, ce type d'intervention présente une durée homogène comprise entre 20 et 40 minutes, n'incluant que des femmes permettant ainsi d'exclure l'effet « genre », présentant peu de douleurs per et post-opératoires diminuant ainsi les besoins en antalgiques et rendant exceptionnelle l'utilisation de tramadol ou morphine post-opératoire (deux molécules pouvant impacter la sensation de faim). Par ailleurs, l'impact des anesthésiques sur la qualité embryonnaire est un sujet de recherche depuis qu'il a été mis en évidence que les liquides folliculaires des patients bénéficiant d'une anesthésie générale présentaient des concentrations détectables de ces molécules<sup>35</sup> et à des doses potentiellement susceptibles d'induire un impact sur l'ovocyte<sup>36</sup>. Cependant, en l'état actuel des connaissances, il ne semble pas y avoir d'impact des anesthésiques sur la qualité des embryons obtenus en fécondations *in vitro*. Actuellement, ces procédures sont principalement réalisées par induction par propofol et entretien par sévoflurane. Seule une étude récente comparait l'effet de ces molécules sur la qualité et la quantité embryonnaire<sup>37</sup>. Cependant, les résultats étaient discordants et la méthodologie utilisée dans ce travail ne permettait pas de répondre formellement à l'impact de ces produits sur la qualité embryonnaire. Aucun autre travail ne permet actuellement de privilégier une technique par rapport l'autre.

## 2.5. Traitements associés

Etaient administrés de façon systématique aux patientes au cours de l'étude les produits nécessaires à l'anesthésie générale et de façon standardisée :

- Administration 1 heure avant l'intervention de 1g de paracétamol per-os et, en cas d'anxiété importante de la patiente, hydroxyzine dichlorate 0,5 à 1 mg/kg per-os.
- Prévention des nausées post-opératoires par dexaméthasone 4 mg en injection intraveineuse directe à l'induction de l'anesthésie générale et par dropéridol 0,625 mg intraveineux direct en fin d'intervention
- En cas de NVPO, administration d'ondansetron à la posologie de 4 mg intraveineuse directe
- Analgésie post-opératoire en SSPI :
  - Tramadol 50 mg si EVA douleur  $\geq$  30/100
  - En cas de douleur résistante au tramadol avec EVA douleur  $\geq$  30/100 mm, titration de morphine par palier de 2 mg/5 min.
- Apports hydro-électrolytiques intra-veineux par solutés de Ringer-Lactates ou NaCl 0,9% à la posologie de 5 ml/kg/h avec possibilités d'apports rapides pour expansion volémique en cas d'hypotension artérielle.
- Tout autre médicament d'urgence était également autorisé dans le cadre de son utilisation habituelle et à la libre appréciation du médecin anesthésiste à condition de bien stipuler son utilisation sur la feuille de recueil.

## 2.6. Dosages plasmatiques

Les prélèvements sanguins étaient réalisés sur tube EDTA juste avant l'anesthésie (T), à la fin de l'anesthésie (T0), puis 1 (T1) et 2 (T2) heures après celle-ci.

Il était ajouté dans le tube dédié à la ghréline, immédiatement après prélèvement, un réactif type AEBSF (Amino Ethyl Benzene Sulfonyl Fluoridehydrochloride), inhibiteur de protéase afin d'améliorer la stabilité préanalytique des prélèvements tout en limitant la dégradation *ex-vivo* de la ghréline. Les tubes étaient ensuite centrifugés à 3000 G pendant 15 min à 4°C puis congelé à -20°C pour analyse secondaire par le laboratoire de biochimie du centre Henri Becquerel (Dr Anne Perdrix). Les dosages étaient réalisés par kit ELISA (Merck millipore, France).

Pour la leptine et l'insuline, les tubes étaient également centrifugés 15 minutes à 3000 G à 4°C avant congélation à -20°C pour analyse ultérieure par le centre Henri Becquerel. Les dosages étaient ensuite réalisés par kit ELISA (Merck millipore, France).

## 2.7. Visites de suivi

Au décours de l'anesthésie générale et après la sortie de SSPI, la patiente était hospitalisée dans le service de chirurgie ambulatoire. L'infirmière interrogeait la patiente sur son appétit par l'échelle visuelle analogique de faim. Cette échelle était cotée de 0 à 100 mm, 0 correspondant à l'absence total d'appétit et 100 à un appétit maximum (par exemple, « vous pourriez manger n'importe quoi »). En cas d'EVA faim < 50/100, elle repassait toutes les 20 minutes pour tester à nouveau la faim. Dès que l'EVA était  $\geq$  50/100, elle proposait à la patiente un repas et notait l'horaire de son acceptation. Le service de chirurgie ambulatoire ne proposant pas de plateau repas traditionnel mais des mets individuels (madeleine, yaourt, compote, café, biscuits...), l'infirmière ne pouvait utiliser la méthode d'évaluation des quarts d'assiette. Elle notait ainsi la quantité calorique ingérée par la patiente en relevant la proportion consommée de chaque aliment proposé. L'apport calorique total était obtenu grâce à un tableau de correspondance aliment/calories (annexe 3). Par ailleurs, comme habituellement, l'IDE réalisait une surveillance toutes les 20 minutes de la présence de nausées-vomissements, du saignement post-opératoire et de l'évolution du score d'aptitude à la rue PADSS.

## 2.8. Description des méthodes statistiques

Toutes les données ont été analysées dans l'intention de traiter. Les données quantitatives manquantes étaient imputées à la valeur médiane de l'autre groupe, avec une tendance à privilégier l'hypothèse nulle. Le délai entre la fin de l'anesthésie (T0) et la première sensation de faim  $\geq$  50/100 a été décrit dans chaque groupe par sa médiane avec les premier et troisième quartiles et comparée dans l'analyse primaire par un test

de Mann-Whitney entre les deux bras. Un test bilatéral avec un niveau de significativité de 0,05 était effectué.

La fréquence des nausées et des vomissements a été comparée entre les groupes par un test exact de Fisher. Toutes les autres analyses secondaires (apport calorique, délai entre la fin de l'administration anesthésique et le score PADSS  $\geq$  9/10, les taux plasmatiques des peptides) ont été réalisées par les tests de Mann-Whitney entre les deux groupes et présentées sous la forme de médianes avec le premier et le troisième quartile. Au total, neuf tests de Mann-Whitney ont été réalisés pour comparer les trois peptides entre les deux groupes (insuline, ghréline, leptine) à trois reprises.

Afin de pouvoir estimer la taille de l'échantillon avec une puissance suffisante sur un test bilatéral et en absence de données préliminaires dans la littérature, nous avons estimé important de pouvoir détecter une différence d'au moins 25 % entre les deux bras avec une puissance d'au moins 80% et un risque de première espèce de 5%. Cinquante-huit patientes devaient être attribuées à chaque bras, soit au total 116 patientes selon l'approximation du test de Mann-Whitney à la comparaison de Wald entre deux proportions. Tous les tests étaient bilatéraux. Les analyses ont été effectuées par le Dr Michael Bubenheim à l'aide du logiciel statistique SAS (version 9.4, SAS Institute, États-Unis) et R (version 3.5.0, The R Foundation for Statistical Computing, Autriche).

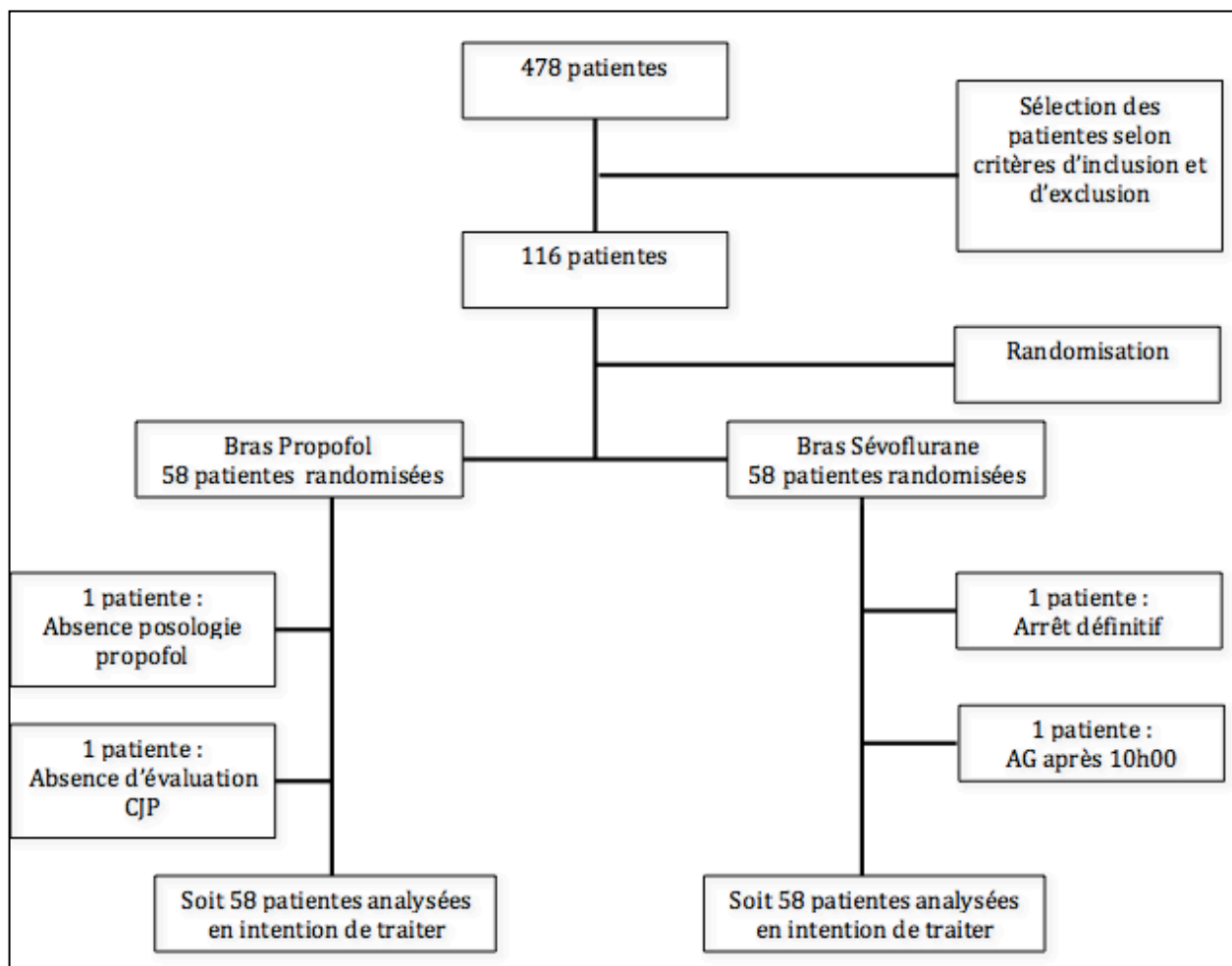
### **3. RESULTATS**

Sur la période d'inclusion de février 2015 à juillet 2016, ont été réalisées 631 ponctions folliculaires chez 478 femmes dont 345 ont été ponctionnées une fois et 133 ont été ponctionnées plus de deux fois au sein du CHU de ROUEN. Nous avons inclus 116 patientes réparties en 2 groupes après randomisation (figure 6) : 58 patientes dans le bras propofol et 58 dans le bras sévoflurane. Deux patientes dans chaque bras ont

été exclues mais comme le protocole de l'étude précisait que la comparaison des bras se faisait en intention de traiter, elles ont été analysées dans leur bras de randomisation respectifs. Les caractéristiques de la population des deux groupes sont décrites dans le tableau 1. L'âge médian était de 32 [29 – 35] ans. L'indice de masse corporel médian des deux groupes était de 23,9 [21 – 26,7] kg/m<sup>2</sup>.

		Propofol n = 58	Sévoflurane n = 58	Total (n = 116)
Âge, années		33 [29 - 36]	32 [29 - 34]	32 [29 - 35]
Poids, kg		65 [57 - 75]	62 [56 - 71]	64 [56 - 72]
Taille, cm		166 [162 - 170]	165 [160 - 167]	165 [161 - 168]
IMC, kg/m <sup>2</sup>		24,8 [20,8 - 26,8]	22,8 [21,3 - 26,6]	23,9 [21 - 26,7]
PA, mmHg				
	PAS	100 [95 - 110]	100 [90 - 110]	100 [90 - 110]
	PAD	55 [50 - 65]	55 [50 - 62]	55 [50 - 62]
	PAM	70 [66,7 - 78,3]	70 [63,3 - 78,3]	70 [63,3 - 78,3]
SpO <sub>2</sub> , %		99 [99 - 100]	99 [99 - 99]	99 [99 - 99]
FC, bpm		60 [60 - 70]	60 [60 - 70]	60 [60 - 70]
Score ASA, n (%)				
	ASA I	52 (90 %)	51 (88 %)	103 (89 %)
	ASA II	6 (10 %)	7 (12 %)	13 (11 %)
Score APFEL, n (%)				
	NA	0	2 (3 %)	2 (2 %)
	0	1 (2 %)	0	1 (1 %)
	1	14 (24 %)	11 (19 %)	25 (21 %)
	2	43 (74 %)	44 (76 %)	87 (75 %)
	3	0	1	1 (1 %)
Hydroxyzine pré opératoire, n		17	16	33

Tableau 1 : Caractéristique de la population selon le bras de randomisation



**Figure 6** : Flow Chart de l'étude PROPOFAIM

Le délai médian entre le dernier repas et l'anesthésie était de 704 [665-767] min pour le propofol et 706 [670-744] min pour le sévoflurane (tableau 2).

	Propofol n = 58	Sévoflurane n = 58	Total n = 116
Délai entre dernier repas solide et l'anesthésie, min	704 [665 - 767]	706 [670 - 744]	706 [668 - 757]
Délai entre dernier liquide ingéré et l'anesthésie, min	619 [561 - 675]	630 [560 - 690]	621 [561 - 680]

Tableau 2 : Délai entre la dernière prise orale et l'anesthésie



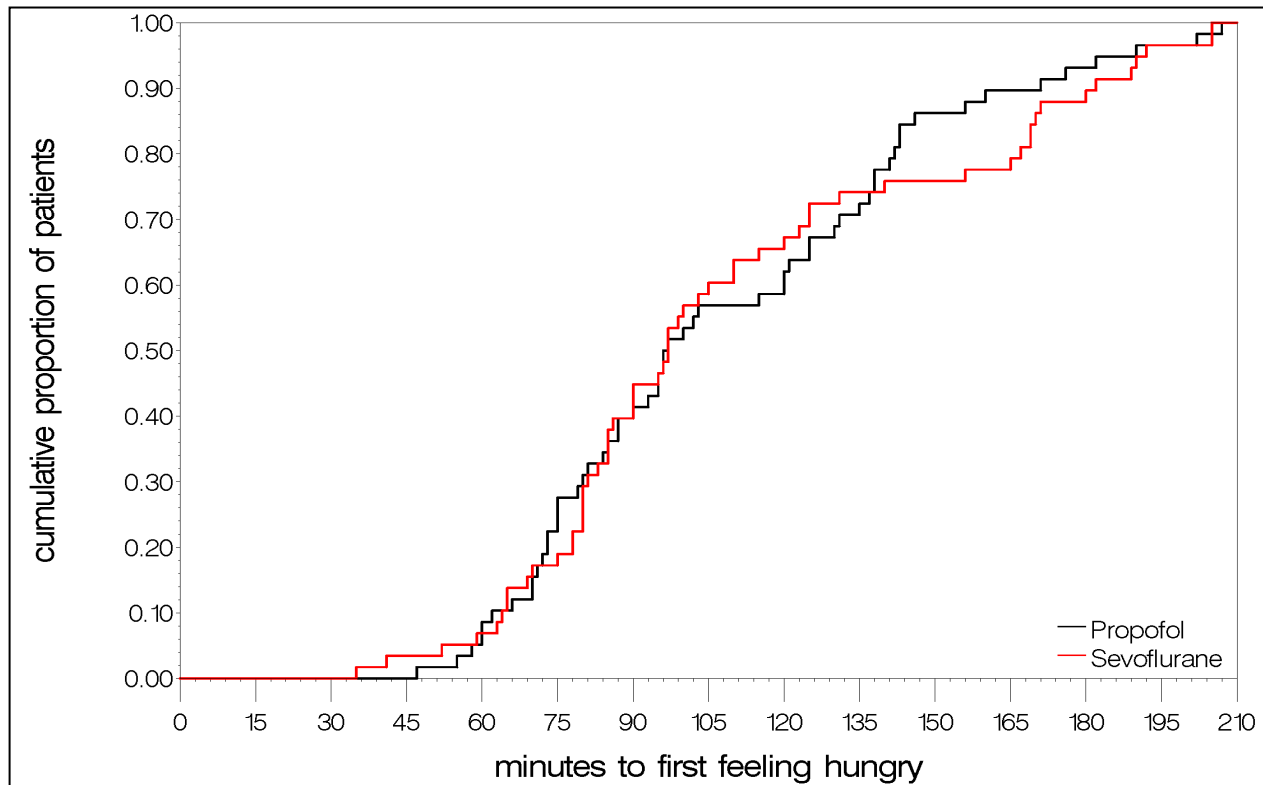
		Propofol n = 58	Sévoflurane n = 58	p
Durée de l'anesthésie, min		22 [18 - 29]	26 [21 - 30]	0,04
Dose totale de propofol				
	mg	362 [300 - 458]	.	.
	mg/kg	5,7 [4,8 - 6,5]	.	.
Dose totale de rémifentanil				
	µg	212 [188 - 263]	258 [195 - 330]	0,01
	µg/kg	3,5 [2,7 - 4,2]	4,0 [3,1 - 5,1]	0,01
Cristalloïdes administrés, n (%)		.	2	.
	NaCl 0,9 %	57 (98 %)	56 (96 %)	.
	Ringer Lactate	1	2	.
Tramadol en SSPI, n (%)				
	Oui	7	10	.
	Non	51	48	0,60
Autre antalgique en SSPI, n (%)				
	Oui	2	5	
	Non	56 (96 %)	53 (91 %)	

Tableau 3 : Comparaison des populations au cours de l'anesthésie

La durée de l'anesthésie générale était plus importante de 4 min dans le bras sévoflurane par rapport au bras propofol avec respectivement 26 min [21 - 30] et 22 min [18 - 29] ( $p = 0,04$ ) (tableau 3). Les doses totales de rémifentanil rapportées ou non au poids des patientes étaient augmentées dans le groupe sévoflurane de façon significative (212 [188-263] µg ou 3,5 [2,7-4,2] µg/kg et 268 [195-330] µg ou 4,0 [3,1-5,1] µg/kg avec respectivement  $p = 0,01$  et  $p = 0,01$ ). Aucune différence n'était rapportée concernant l'utilisation d'antalgique post-opératoire.

En ce qui concerne le critère de jugement principal, il n'existait pas de différence significative entre le groupe propofol et le groupe sévoflurane sur le délai avant la survenue de la sensation de faim (96 [75-138] et 97 [80-140] min ;  $p = 0,9$ ) avec un Odd Ratio à 1,04 (0,55 – 1,96,  $p = 0,905$ ) (figure 6, tableau 4).

Le délai avant la dépose du plateau et la fin de l'anesthésie n'était pas différent entre les deux bras avec une médiane à 113 [80 - 143] min pour le groupe propofol et 110 [84 - 156] pour le groupe sévoflurane ( $p = 0,59$ ).



**Figure 6** : Analyse de Kaplan-Meier du délai entre la fin de l'anesthésie et la première sensation de faim (EVA  $\geq 50 / 100$ )

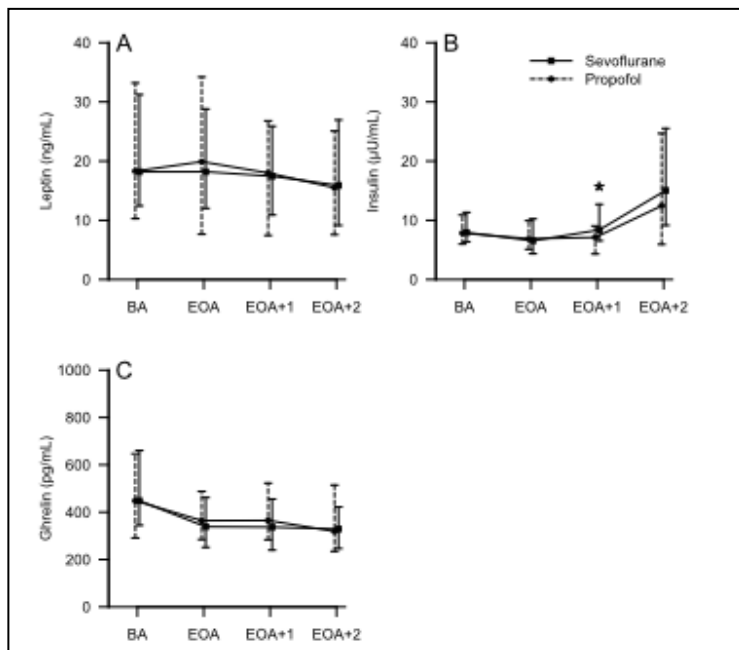
Concernant les critères de jugement secondaire, la comparaison des deux bras ne retrouvait pas non plus de différence significative entre le groupe propofol et le groupe sévoflurane sur la quantité calorique ingérée (253 [174 – 361] et 228 [162 – 319] kcal ;  $p = 0,228$ ). Il n'y avait pas de différence sur l'incidence des nausées-vomissements (0/58 dans le groupe propofol et 4/58 dans le groupe sévoflurane ;  $p = 0,12$ ) et sur le délai avant validation du score PADSS (125 [84 – 153] et 125 [95 – 174] minutes ;  $p = 0,27$ ) (tableau 4) validant la sortie du service de chirurgie ambulatoire. Le taux d'évènements secondaires dans cette population était très bas dans les deux

groupes (0/58 dans le groupe propofol et 6/58 dans le groupe sévoflurane). Deux patientes dans chaque groupe n'ont pas menées l'étude jusqu'à la fin mais ont bien été analysées en intention de traiter.

	Propofol n = 58	Sévoflurane n = 58	p
Délai avant la survenue de la sensation de faim (EVA >= 50), min	96 [75 - 138]	97 [80 - 140]	0,90
Délai entre fin de l'anesthésie et dépose du plateau, min	113 [80 - 143]	110 [84 - 156]	0,59
Nombre de calorie ingérées, kcal	253 [174 - 361]	228 [162 - 319]	0,23
Délai d'aptitude à la rue (CHUNG > 8), min	125 [84 - 153]	125 [95 - 174]	0,27
Présence de NVPO, n			
Oui	.	4	0,12
Non	58	54	.
Traitement anti-émétique post opératoire, n	.	2	.
Etude menée à la fin			
Oui	55	55	
Non	3	3	1,00

Tableau 4 : Critère de jugement principal (délai de survenue de la sensation de faim) et critères secondaires

De même, il n'existait pas de différence significative entre les taux pour la ghréline et la leptine aux différents temps de prélèvement. Toutefois, il était constaté un taux plus élevé d'insuline une heure après la fin l'anesthésie générale (tableau 5) avec respectivement 6,79  $\mu$ U/mL [4,25 - 9,12] pour le bras propofol et 8,47  $\mu$ U/mL [6,35 -



12,92] ( $p = 0,0046$ ) pour le bras sévoflurane.

**Figure 7 :** Taux plasmatiques de A) leptine, B) insuline, C) ghréline aux 4 temps de prélèvements : T (BA = before anesthesia), T0 (EOA = end of anesthesia), T1 (EAO + 1 = 1 hour after the end of anesthesia) et T2 (EAO + 2 = 2 hours after the end of anesthesia). Les résultats sont exprimés par leur médiane avec le premier et troisième quartile. \* :  $p < 0,05$

		Propofol n = 58	Sévoflurane n = 58	p
Taux plasmatique d'insuline ( $\mu\text{U/ml}$ )				
	T	7,63 [5,44 - 10,90]	8,00 [6,38 - 11,34]	0,65
	T0	6,92 [4,96 - 9,96]	6,34 [4,21 - 10,31]	0,44
	T1	6,79 [4,25 - 9,12]	8,47 [6,35 - 12,92]	0,005
	T2	12,06 [5,60 - 26,46]	16,05 [7,77 - 29,67]	0,17
Taux plasmatique de ghréline (pg/ml)				
	T	473,5 [307 - 658,9]	448,2 [341,7 - 663,9]	0,67
	T0	369,9 [286 - 503,3]	344,8 [277,4 - 477,9]	0,69
	T1	375,8 [295,6 - 540,3]	339,9 [246,5 - 474,3]	0,4
	T2	362,9 [258,4 - 519,5]	331,2 [250,7 - 447,1]	0,59
Taux plasmatiques de leptine (ng/ml)				
	T	18,40 [9,40 - 33,3]	18,2 [12,3 - 31,7]	0,66
	T0	20,20 [7,30 - 34,4]	17,8 [11,7 - 29,30]	0,60
	T1	15 [7,1 - 27,30]	17,9 [10,8 - 25,9]	0,64
	T2	15,90 [7,50 - 26,1]	15,50 [8,90 - 27,70]	0,74

Tableau 5 : Comparaison des populations au cours de l'anesthésie (T = pré opératoire, T0 = fin de l'anesthésie, T1 et T2 = 1 heure et 2 heures après fin anesthésie)

La variation des concentrations plasmatiques des trois hormones dosées est exprimée dans la figure 7.

## 4. DISCUSSION

Dans notre travail il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre une anesthésie générale au sévoflurane en comparaison au propofol sur la reprise de la sensation de faim post opératoire, le délai d'appétit à la rue et les peptides régulant la prise alimentaire après chirurgie ambulatoire mineure. C'est la première étude à notre connaissance s'intéressant spécifiquement aux modifications du comportement alimentaire liées à l'anesthésie générale.

### Nutrition périopératoire et sévérité chirurgicale

La période périopératoire est la période pendant laquelle les complications de la dénutrition sont les mieux connues et aussi celle pour laquelle le support nutritionnel atteint ses niveaux de preuve les plus élevés. Très peu d'études se sont intéressées à l'impact de l'anesthésie sur le comportement alimentaire alors que la reprise précoce de l'alimentation est une préoccupation majeure après chirurgie. Très souvent, il s'agit d'une période précédée d'une période de jeûne diminuant le stock hépatique de glutathion et favorisant le développement d'une insulino-résistance. L'intervention chirurgicale qui succède constitue une véritable agression avec production d'hormones de stress et de médiateurs de l'inflammation. Au niveau métabolique, il existe une augmentation de la dépense énergétique avec majoration de la protéolyse, hyperglycémie avec insulino-résistance et lipolyse accrue. Cette réponse est d'autant plus intense qu'elle survient dans un contexte de dénutrition. Les complications septiques sont autant de facteurs favorisant ou aggravant la dénutrition qui complique elle-même de nombreuses pathologies chroniques.

Le muscle squelettique est à la fois le plus grand réservoir de protéines de l'organisme et le compartiment corporel le plus touché par la dénutrition. Cette dernière a des conséquences néfastes et indépendantes en termes de morbidité et mortalité, qui sont bien documentées pour la plupart des maladies (chroniques surtout, mais aussi

aiguës) auxquelles elle est associée, prolongeant la durée de séjour, le nombre de prescriptions et le coût de l'hospitalisation. Dans une étude italienne de 1 400 patients chirurgicaux, trois paramètres ont été associés à la survenue plus fréquente de complications : la présence d'une dénutrition, un acte chirurgical majeur et un âge avancé <sup>38</sup>.

Le risque nutritionnel d'un acte chirurgical dépend d'abord du terrain du patient, de l'acte et de la présence d'une dénutrition préexistante ; il est ensuite lié aux conséquences nutritionnelles de l'acte chirurgical lui-même et/ou fonctionnelles du tube digestif qu'il entraîne, mais aussi à la survenue de complications postopératoires qui entraînent anorexie et hypermétabolisme. Une alimentation précoce après une chirurgie abdominale ou gynécologique majeure a été identifiée comme bénéfique pour réduire les complications postopératoires, la durée de l'iléus intestinal et les séjours à l'hôpital <sup>4,39</sup>. Le risque doit être évalué chez tout futur opéré, tout comme l'état nutritionnel. Il a été démontré que la prise en charge pré-opératoire de la dénutrition permet de réduire le risque supplémentaire généré par celle-ci. Il est, pour ces raisons, indispensable de connaître les facteurs de risques et les critères diagnostiques de la dénutrition afin de la dépister et de la prendre en charge pour améliorer le pronostic et les suites postopératoires <sup>40,41</sup>. L'intervention chirurgicale n'est souvent qu'une étape dans le parcours de soins du patient. Durant la période postopératoire, le patient est soumis à la fois à une réponse inflammatoire et endocrinienne secondaire à la chirurgie, à une majoration du catabolisme et à une anorexie dont l'intensité et la durée sont proportionnelles à la sévérité de l'acte chirurgical et qui sont responsables d'une dénutrition et d'une dégradation de l'état général <sup>42</sup>. Une évaluation de l'état nutritionnel suivie de la prescription d'un supplément nutritionnel oral en préopératoire d'une chirurgie majeure ont été associés à une réduction des processus inflammatoires et à une activité immunitaire accrue après une chirurgie cardiaque <sup>43</sup>. De plus, il est rapporté dans la littérature que la perte d'appétit est souvent notée au cours des soins quotidiens <sup>44</sup>. L'étude de Sallé *et al.* en 2018 retrouve un bilan énergétique fortement négatif après une chirurgie cardiaque et une augmentation du métabolisme endogène avec une perte sévère d'appétit. Dans ce contexte, une prise en charge nutritionnelle précoce adaptée

au patient permet de limiter la dégradation de l'état général et facilite la réhabilitation postopératoire <sup>45</sup> avec pour objectif le soutien des fonctions immunitaires, de cicatrisation, musculaires et cognitives compromis par le stress chirurgical <sup>46</sup>. Cet état peut s'installer sournoisement chez les patients les plus fragiles et/ou après les interventions chirurgicales majeures.

Cette perte d'appétit ou cette réduction de la sensation de faim pourrait être liée à une inflammation, à un changement de goût mais aussi à une sensation de satiété et pourrait expliquer le décalage observé entre la prescription précoce de la reprise alimentaire par les médecins selon les recommandations et la reprise effective de la dans certaines chirurgies <sup>47</sup>. Dans l'étude prospective de Rattray *et al.*, seulement 50% des patients reprenaient une alimentation solide précoce prescrite dans les 24 heures suivant la chirurgie. L'alimentation précoce après chirurgie ambulatoire ne devrait pas avoir d'impact sur le pronostic du patient, mais pourrait être une source de réconfort et refléter la qualité des soins et la capacité de retourner à la maison. Notre travail s'intéresse à une chirurgie d'une durée standardisée, avec un stress chirurgical mineur chez une population homogène, Nous pouvons alors nous permettre d'isoler l'effet des anesthésiques sur le comportement alimentaire. Le fait qu'elle concerne exclusivement des femmes limite la variabilité hormonale entre les sexes, les femmes devant avoir des niveaux hormonaux similaires après stimulation avant la ponction des ovocytes.

Les résultats de notre étude n'ont pas confirmé notre hypothèse principale, à savoir que le propofol exerce des propriétés orexigènes. Cette hypothèse était basée sur une étude expérimentale chez la souris et sur une étude clinique chez 20 patients bénéficiant d'une intervention neurochirurgicale où les auteurs ont observé une meilleure sensation de faim chez les patients traités par propofol pour anesthésie versus isoflurane <sup>10,30</sup>. Toutefois, il faut rappeler que l'étude clinique de Grouzmann *et al.* s'intéressait à une chirurgie majeure prolongée qui affectait le cerveau ce qui rend difficile la transposition des résultats à ceux de notre travail. Cependant, cette étude était la seule à explorer spécifiquement la sensation de faim postopératoire dans une

étude comparative. Ainsi, notre étude apporte de nouveaux résultats, avec une méthodologie randomisée.

### *Le comportement alimentaire : phase gastrique – phase céphalique*

Notre rythme alimentaire correspond à une alternance de faim et de satiété. Le comportement alimentaire stimulé par la faim, les envies et les sensations hédoniques est sous contrôle de processus homéostatiques complexes mettant en jeu des structures neuronales et systémiques. L'estomac a un rôle essentiel dans la faim et le rassasiement, par la variation de la pression intragastrique : la baisse de pression initiale, à l'ingestion de la première bouchée, donne faim puis l'augmentation de la pression (10 à 15 min) entraîne l'apparition et le renforcement du rassasiement, qui est fonction du volume des aliments et de l'augmentation de la pression que ceux-ci génèrent. C'est la phase gastrique concomitante de la phase céphalique. L'arrivée dans l'estomac des premières bouchées d'un repas déclenche la sécrétion d'une hormone, la gastrine, qui augmente la sécrétion d'HCl. Dans les années 90, plusieurs études se sont intéressées à cette évaluation de la vidange gastrique après anesthésie de modalité variable<sup>48,49</sup>. Les résultats de ces différents travaux mettent en avant une absence de différence de la vidange gastrique avec les différents anesthésiques intra veineux ou volatils utilisés. Quant au nombre de calories ingérées après anesthésie de modalité variable, une étude animale en 2000 a montré une augmentation du nombre de calories ingérées dans les premières minutes suivant une injection de propofol (27) ce qui avait suggéré que le propofol exerçait un effet orexigène. Ainsi, bien que nous ayons précédemment observé chez la souris que l'activité des noyaux arqués et du comportement alimentaire est modulée par les anesthésiques<sup>30</sup>, nous n'avons pas pu trouver chez l'homme d'effet des anesthésiques sur la sensation de faim ou de comportement alimentaire.

### *Impacts des anesthésiques sur les peptides plasmatiques*

L'étude de Grouzmann *et al.* sur un faible effectif (n=10/groupe) suggère une augmentation de la sensation de faim après anesthésie au propofol versus l'isoflurane.



Parallèlement, les résultats de cette étude mettent en évidence que le propofol est responsable d'une diminution significative des taux plasmatique de sérotonine par rapport à l'isoflurane <sup>10</sup>. Les auteurs concluent alors que le propofol exerce un effet orexigène par baisse des concentrations sanguines périphériques de sérotonine, hormone anorexigène. La baisse des taux plasmatiques de ce neurotransmetteur est également impliquée dans l'effet anti-émétique du propofol par dépression en sérotonine de l'area postrema, zone chémoréceptrice projetant ses neurones sur le centre du vomissement situé dans la substance réticulée du tronc cérébral qui coordonne les phénomènes moteurs du vomissement. Dérivé du tryptophane, la sérotonine est produite au niveau du système nerveux central par les cellules du raphé tandis qu'au niveau périphérique sa production provient des cellules de la paroi intestinale et des neurones situés au niveau de l'intestin grêle et du colon. Ses effets les plus largement connus concernent le système nerveux central et comprennent notamment le contrôle de l'appétit, du sommeil, la thermorégulation. En périphérie, la sérotonine joue un rôle majeur dans l'homéostasie plaquettaire, les fonctions cardiovasculaires et les mouvements digestifs par stimulation des cellules musculaires lisses <sup>51</sup>. Au niveau du système limbique, les récepteurs 5-HT de la sérotonine sont anorexigènes <sup>52,53</sup> et rendent compte de l'effet anorexigène des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, conduisant à exclure de notre travail les patients traités par ces médicaments.

Nous avons choisi d'étudier 3 peptides impliqués dans le comportement alimentaire : deux avec des propriétés anorexigènes, l'insuline et la leptine, et un avec des propriétés orexigènes, la ghréline. Dans notre étude, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes concernant les taux plasmatiques de leptine et de ghréline et concernant les taux plasmatiques d'insuline dans 3 des 4 temps. Aucune étude à notre connaissance n'a exploré l'impact de l'anesthésie sur la ghréline et la leptine, et nos résultats négatifs correspondent au résultat négatif concernant le critère principal. Toutefois, notre étude s'intéresse à un acte chirurgical mineur, d'une durée inférieure à 40 min ce qui peut expliquer l'absence de différence entre les deux bras de notre travail.

### Période opératoire et insulino-résistance

La résistance à l'insuline des tissus périphériques constatée dans un très grand nombre de chirurgie est délétère pour le rétablissement post opératoire du patient. L'état de stress que constitue l'acte chirurgical, ainsi que toutes les agressions, induisent une hyperglycémie avec un état d'insulino-résistance. Dans les 24 heures suivant une cholécystectomie programmée non laparoscopique, Thorell *et al.* montrent que la sensibilité à l'insuline est diminuée d'approximativement 50 % en comparaison avec les niveaux préopératoires<sup>54</sup>. L'intensité de cette résistance à l'insuline est également fonction de l'agressivité du geste, de sa durée<sup>55</sup>, de l'âge du patient, du niveau de douleur post opératoire et du type d'anesthésie réalisée<sup>56,57</sup>. Cette réponse au stress est un phénomène nécessaire<sup>58</sup> qui induit des changements dans le métabolisme lipidique, glucidique et protéique. Ce mécanisme n'est pas précisément élucidé, mais les hormones de la contre régulation, qui sont élevées au cours des états de stress, sont certainement impliquées<sup>59,60</sup>.

L'anesthésie et la chirurgie augmentent généralement le niveau des hormones de la contre régulation ou hormones de stress (glucagon, cortisol et catécholamines). Le rôle de ces hormones et des médiateurs de l'inflammation (InterLeukines 1 et 6) libérés au cours du stress chirurgical semble avoir un rôle prépondérant dans la genèse de cette insulino-résistance. Les catécholamines stimulent la sécrétion de glucagon par un mécanisme  $\beta$ -adrénergique ainsi que la glycolyse et la néoglucogenèse par un effet direct. On assiste à une augmentation de la production endogène de glucose (PEG) alors que l'entrée de glucose dans les cellules sensibles à l'insuline devient résistante à l'action de l'insuline. La stimulation  $\beta$ -adrénergique favorise la lipolyse et l'augmentation des taux circulants d'acides gras libres diminuent la capture du glucose par le biais du cycle de Randle (62). Cependant, les études récentes réalisées après un stress chirurgical opératoire suggèrent que les hormones du stress ne sont pas les seuls médiateurs impliqués dans ce phénomène d'insulino-résistance. En effet, du fait des progrès anesthésiques et chirurgicaux, beaucoup d'interventions chirurgicales représentent maintenant un stress au cours duquel la libération d'hormones de la contre

régulation est devenue négligeable alors que l'insulino-résistance reste marquée . Thorell *et al.* en 1996, dans une étude comparant 2 groupes, l'un recevant une perfusion de glucose et l'autre non en préopératoire d'une cholécystectomie par voie élective, ne retrouve pas de différence sur les taux plasmatiques de catécholamines, de glucagon et de cortisol entre les 2 groupes mais le niveau d'insulino-résistance restait le même entre chaque groupe <sup>62</sup>. Il existe donc d'autres médiateurs expliquant ce phénomène d'insulino-résistance. Les cytokines pourraient également être impliquées à ce niveau, notamment l'interleukine 6 dont les taux sont directement proportionnels à l'intensité du stress chirurgical et corrélés à l'insulino-résistance post opératoire. Le TNF est également impliqué. Toutefois, le dosage de ces hormones de la contre régulation n'ont pas fait l'objet de notre travail.

Les anesthésiques volatils sont responsables d'une altération de la réponse à l'hyperglycémie par action sur l'activité des canaux potassique ATPase dépendants pancréatiques conduisant à une diminution de la sécrétion d'insuline et à l'apparition d'une insulino-résistance <sup>63-67</sup>. Tanaka *et al.* mettent en évidence une diminution de la sécrétion d'insuline au décours d'une hyperglycémie provoquée chez le rat avec l'isoflurane en comparaison à l'utilisation de propofol <sup>68</sup>. De même, dans une étude comparant le sévoflurane au propofol, Sato *et al.* retrouve une réduction de la libération d'insuline au décours d'une hyperglycémie provoquée en faveur du sévoflurane. Dans notre étude, il n'est pas retrouvé de différence des taux d'insuline entre les deux bras au début, à la fin (T0) ou 2 heures (T2) après l'anesthésie mais, il existe significativement une différence une heure (T1) après l'anesthésie générale en faveur d'un taux plus élevé pour le groupe sévoflurane <sup>69</sup>. Cette différence peut s'expliquer par le type de chirurgie étudiée dans cette étude. En effet, notre travail s'intéresse à une chirurgie dont la durée de l'anesthésie est dans la plus grande majorité inférieure à 30 min avec un stress chirurgical mineur. Il en résulte donc un état d'hyperglycémie / insulino-résistance maximal 1 heure après la fin de l'anesthésie lié d'une part au stress secondaire à l'anesthésie et la chirurgie mais aussi lié à l'utilisation de gaz halogéné comme décrit dans la littérature. De même, Acar *et al.* dans une étude de 2015 met en avant une diminution significative des taux plasmatiques d'insuline en faveur du propofol dans

l'heure suivant le début d'une chirurgie de cure de hernie inguinale sous anesthésie de mode variable, totalement intra veineuse par propofol – rémifentanil ou une anesthésie combinant sévoflurane – rémifentanil <sup>70</sup>. Cette différence est également retrouvée dans notre étude une heure après l'anesthésie générale ce qui suggère fortement un effet du propofol sur les hormones du contrôle de la sensation de faim. L'interprétation de ce seul résultat est difficile, notamment en raison de l'absence de dosage de la glycémie dans notre étude. Cependant bien que statistiquement significative, cette différence reste cliniquement faible, inférieure à 20%.

### Réhabilitation post opératoire

Korttila *et al.*, au cours d'une étude visant à comparer deux techniques anesthésiques, soit du propofol à l'induction suivi d'une infusion soit d'une induction au thiopental, hypnotique barbiturique, suivi d'un entretien à l'enflurane, met en évidence de manière significative une diminution de la faim en post opératoire immédiat et dans les 24 premières heures de chirurgie gynécologique par laparotomie en faveur d'une anesthésie tout propofol <sup>71</sup>. Toutefois, il s'agit dans cette étude de chirurgie d'une durée allant de 1,5 à 2 heures alors que dans notre travail, nous retrouvons une durée de 22 min dans le bras propofol et 26 min dans le bras sévoflurane. Il montre également, sur une majorité d'indicateurs non vitaux quoique utiles, que les patientes se portaient mieux lorsque on utilise du propofol au lieu de l'association thiopental-enflurane. Bien que le temps passé en salle de surveillance post interventionnelle soit similaire entre les deux groupes, les patientes du groupe tout propofol présentent moins de nausées et vomissements post opératoires, moins de somnolence, moins de dépression mais également moins de céphalées dans les 24 à 48 heures postopératoires. Des études plus anciennes avaient déjà mis en avant que le propofol en comparaison aux autres agents anesthésiques pour des chirurgies de courte durée avait montré un large bénéfice en terme de récupération post opératoire <sup>71,72</sup> notamment sur le plan thymique. En effet, l'humeur en post opératoire après anesthésie au propofol semble bien meilleure que celle après anesthésie aux gaz. Par ailleurs, quand est comparée une anesthésie tout propofol à une anesthésie avec induction thiopental suivie d'un

entretien isoflurane dans le cadre d'une chirurgie prévue en ambulatoire, les patients du groupe propofol rentraient à domicile en moyenne une heure avant l'autre groupe (31) ce qui laisse supposer que les critères de retour à la rue étaient tous validés dans le groupe propofol avant ceux du groupe thiopental-isoflurane. Dans notre travail, il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les deux bras sur les critères de réhabilitation. Bien que la taille de l'échantillon n'ait pas été calculée pour explorer ce critère, cela suggère que nous pouvons probablement utiliser indifféremment le sévoflurane ou le propofol pour les procédures ambulatoires.

### Anesthésie et PMA

Les données de cette cohorte de patientes ont également intéressé l'équipe de Procréation Médicale Assistée du Pr Rives du CHRU de ROUEN. Les patientes incluses dans cette étude ont fait l'objet d'analyses supplémentaires avec pour objectif une caractérisation de l'effet de ces deux protocoles sur les résultats en Fécondation *in vitro*. En l'état actuel des connaissances, il ne semblait pas y avoir d'impact des anesthésiques sur la qualité des embryons obtenus en fécondation *in vitro*. Le propofol a été comparé à d'autres protocoles d'anesthésie générale sans montrer de différence significative. Actuellement, ces procédures sont réalisées sous anesthésie de modalité variable laissée à l'appréciation de chaque médecin. Une seule étude récente a comparé l'effet de ces molécules sur la qualité et la quantité embryonnaire <sup>37</sup>. Cependant, les résultats sont discordants : le propofol aurait un effet délétère sur le taux de fécondation et augmenterait le nombre d'ovocytes anormalement fécondés tandis que le sévoflurane amènerait un plus faible taux d'embryons de « bonne qualité ». L'analyse des patientes incluses dans notre travail par l'équipe du Pr Rives ne met pas en évidence d'impact sur le nombre d'ovocytes recueillis ni sur le nombre d'embryons obtenus après 48 heures de culture. Il n'existe pas de différence significative sur les taux de fécondation, les taux de grossesse biochimique, de grossesse clinique évolutive ni de naissance d'enfant vivant. Cependant, il semblerait exister une tendance en faveur du groupe sévoflurane. Ces résultats très préliminaires nécessitent d'être explorés par une étude de plus grande envergure, conçue pour répondre à cette question.

### Forces et limites

Notre travail présente plusieurs forces et limites pouvant être discutées. Tout d'abord, il est possible nous affranchir de tout facteur de confusion car il s'agit d'un essai clinique randomisé en double aveugle. De plus, l'homogénéité de la population incluse et de l'intervention chirurgicale améliorent la reproductibilité des résultats. Toutefois, la durée de l'anesthésie reste courte et on peut émettre l'hypothèse que la durée d'exposition aux agents de l'anesthésie n'était pas suffisante pour obtenir les résultats attendus et que la transposition de ces résultats à une chirurgie majeure de plus longue durée, notamment abdominale, ne semble pas possible. Un autre point est la différence observée entre les deux groupes concernant la durée de l'anesthésie. L'objectif de l'étude étant d'explorer les effets spécifiques de l'agent hypnotique, nous avons induit une anesthésie par inhalation directe de sévoflurane. Même si aucune gêne ou complication n'a été observée avec cette modalité, le temps d'induction a été prolongé, entraînant une durée médiane d'anesthésie de 4 minutes plus longue et, par conséquent, une administration cumulative plus élevée de rémifentanil et d'hypnotique, pouvant avoir un impact sur le comportement alimentaire. Néanmoins, comme le sévoflurane devrait réduire la sensation de faim et que nous n'avons pas observé de différence avec le propofol, la différence de période d'exposition observée n'est probablement pas responsable de la non-signification du critère principal, à savoir la sensation de faim. Deuxièmement, la caractéristique monocentrique de l'étude peut limiter la transposition à d'autres centres. Enfin, nous n'avons pas mesuré la glycémie à chaque moment. Nous n'avons pas conçu notre étude pour explorer la résistance à l'insuline en comparant la glycémie et l'insulinémie, même si cela aurait été intéressant.

## **5. CONCLUSION**

Pour conclure, les résultats de ce travail suggèrent donc l'absence d'effet du choix de l'hypnotique sur la réalimentation après chirurgie ambulatoire mineure. Un protocole similaire pourra être envisagé pour la chirurgie majeure afin d'étudier l'intérêt potentiel du propofol contre les stimuli anorexigènes de l'inflammation post-opératoire. De même, la mise en évidence d'une absence de différence significative reste intéressante dans la mesure où la pratique de cette chirurgie est déjà réalisée sous anesthésie de mode variable dans les différents centres de PMA

## BIBLIOGRAPHIE

1. Willetts IE: James H Nicoll: pioneer paediatric surgeon. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; 79:164–7
2. Chirurgie Ambulatoire - site de l'Association Française de chirurgie Ambulatoire at <<http://www.chirurgie-ambulatoire.org/>>
3. Chung F, Chan VW, Ong D: A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 1995; 7:500–6
4. Charoenkwan K, Phillipson G, Vutyavanich T: Early versus delayed (traditional) oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004508 doi:10.1002/14651858.CD004508.pub3
5. DALENS B: *Traité d'anesthésie générale* 2840
6. Liolios A, Guérit J-M, Scholtes J-L, Raftopoulos C, Hantson P: Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005; 100:1804–6
7. Smith I, Ding Y, White PF: Comparison of induction, maintenance, and recovery characteristics of sevoflurane-N<sub>2</sub>O and propofol-sevoflurane-N<sub>2</sub>O with propofol-isoflurane-N<sub>2</sub>O anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 74:253–9
8. Nivoche Y, Bruneau B, Dahmani S: [Anesthetic malignant hyperthermia: what's new in 2012?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:e43-47
9. Coloma M, Zhou T, White PF, Markowitz SD, Forestner JE: Fast-tracking after outpatient laparoscopy: reasons for failure after propofol, sevoflurane, and desflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93:112–5
10. Grouzmann E, Borgeat A, Fathi M, Gaillard RC, Ravussin P: Plasma and cerebrospinal fluid concentration of neuropeptide Y, serotonin, and catecholamines in patients under propofol or isoflurane anesthesia. *Can J Physiol Pharmacol* 2000; 78:100–7
11. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Wilder-Smith CH, Forni M, Suter PM: Propofol improves patient comfort during cisplatin chemotherapy. A pilot study. *Oncology* 1993; 50:456–9



12. WR CS and M: Benzodiazepine-induced hyperphagia in the nondeprived rat: comparisons with CL 218,872, zopiclone, tracazolate and phenobarbital. - PubMed - NCBI at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2865747>>
13. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB: From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22:221–32
14. Wells AS, Read NW, Idzikowski C, Jones J: Effects of meals on objective and subjective measures of daytime sleepiness. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1998; 84:507–15
15. Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, Halford JCG: CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology* 2012; 63:3–17
16. Sam AH, Troke RC, Tan TM, Bewick GA: The role of the gut/brain axis in modulating food intake. *Neuropharmacology* 2012; 63:46–56
17. Groppe E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoschek R, Buch T, Plum L, Balthasar N, Hampel B, Waisman A, Barsh GS, Horvath TL, Brüning JC: Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat Neurosci* 2005; 8:1289–91
18. Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE, Yu J, Funahashi H, Williams T, Ferreira M, Tang V, McGovern RA, Kenny CD, Christiansen LM, Edelstein E, Choi B, Boss O, Aschkenasi C, Zhang C, Mountjoy K, Kishi T, Elmquist JK, Lowell BB: Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell* 2005; 123:493–505
19. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG: Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404:661–71
20. Luquet S, Cruciani-guglielmacci C: Le contrôle central de la balance énergétique. 2009
21. Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K: Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiol Behav* 1981; 27:1031–40
22. Shimizu N, Oomura Y, Plata-Salamán CR, Morimoto M: Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Brain Res* 1987; 416:153–6

23. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, Rossi-Fanelli F: Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2000; 16:843–57
24. Blouet C, Schwartz GJ: Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. *Behav Brain Res* 2010; 209:1–12
25. Pénicaud L, Meillon S, Brondel L: Leptin and the central control of feeding behavior. *Biochimie* 2012; 94:2069–74
26. Blundell JE, Stubbs RJ: High and low carbohydrate and fat intakes: limits imposed by appetite and palatability and their implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53 Suppl 1:S148-165
27. Nedvídková J, Krykorková I, Barták V, Papezová H, Gold PW, Alesci S, Pacak K: Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1678–82
28. Sedlackova D, Kopeckova J, Papezova H, Hainer V, Kvasnickova H, Hill M, Nedvidkova J: Comparison of a high-carbohydrate and high-protein breakfast effect on plasma ghrelin, obestatin, NPY and PYY levels in women with anorexia and bulimia nervosa. *Nutr Metab* 2012; 9:52
29. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5992
30. Besnier E, Clavier T, Tonon MC et al.: Anesthetic drugs modulate feeding behavior and hypothalamic expression of the POMC polypeptide precursor and the NPY neuropeptide. *BMC Anesthesiol*. In Press. *BMC Anesth*
31. Marana E, Scambia G, Colicci S, Maviglia R, Maussier ML, Marana R, Proietti R: Leptin and perioperative neuroendocrine stress response with two different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:541–6
32. Minig L, Biffi R, Zanagnolo V, Attanasio A, Beltrami C, Bocciolone L, Botteri E, Colombo N, Iodice S, Landoni F, Peiretti M, Roviglione G, Maggioni A: Early oral versus “traditional” postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intestinal resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1660–8

33. Minig L, Biffi R, Zanagnolo V, Attanasio A, Beltrami C, Bocciolone L, Botteri E, Colombo N, Iodice S, Landoni F, Peiretti M, Roviglione G, Maggioni A: Reduction of postoperative complication rate with the use of early oral feeding in gynecologic oncologic patients undergoing a major surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3101–10
34. Parker BA, Sturm K, MacIntosh CG, Feinle C, Horowitz M, Chapman IM: Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensations in healthy older and young subjects. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:212–8
35. Coetsier T, Dhont M, De Sutter P, Merchiers E, Verschelen L, Rosseel MT: Propofol anaesthesia for ultrasound guided oocyte retrieval: accumulation of the anaesthetic agent in follicular fluid. *Hum Reprod Oxf Engl* 1992; 7:1422–4
36. Christiaens F, Janssenswillen C, Verborgh C, Moerman I, Devroey P, Van Steirteghem A, Camu F: Propofol concentrations in follicular fluid during general anaesthesia for transvaginal oocyte retrieval. *Hum Reprod Oxf Engl* 1999; 14:345–8
37. Piroli A, Marci R, Marinangeli F, Paladini A, Di Emidio G, Giovanni Artini P, Caserta D, Tatone C: Comparison of different anaesthetic methodologies for sedation during in vitro fertilization procedures: effects on patient physiology and oocyte competence. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2012; 28:796–9
38. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L: Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2007; 26:698–709
39. Zhuang C-L, Ye X-Z, Zhang C-J, Dong Q-T, Chen B-C, Yu Z: Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dig Surg* 2013; 30:225–32
40. Thibault R, Francon D, Eloumou S, Piquet M-A: Évaluation de l'état nutritionnel péri-opératoire. *Nutr Clin Métabolisme* 2010:157–66
41. Francon D, Chambrier C, Sztark F.: Évaluation nutritionnelle à la consultation d'anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012:506–11
42. Señarís RM, Trujillo ML, Navia B, Comes G, Ferrer B, Giralt M, Hidalgo J: Interleukin-6 regulates the expression of hypothalamic neuropeptides involved in body weight in a gender-dependent way. *J Neuroendocrinol* 2011; 23:675–86

43. Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, Heisterkamp SH, Deventer SJ van, Ince C, Eysman L, Kesecioglu J: Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2001; 358:696–701
44. Sallé A, Dalmayrac E, Baufreton C: Early postoperative undernutrition following aortic valve replacement surgery. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 26:84–90
45. Berré J, Chardon P.: Nutrition dans la période postopératoire (dont urgence). *Nutr Clin Métabolisme* 2010:173–7
46. Coti-Bertrand P, Bachma, P, Petit A, Sztark F: Prise en charge nutritionnelle préopératoire. *Nutr Clin Métabolisme* 2010:167–72
47. Rattray M, Marshall A, Desbrow B, Roberts S: Feeding Practices and Nutrition Intakes Among Non-Critically Ill, Postoperative Adult Patients: An Observational Study. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr* 2018 doi:10.1002/ncp.10103
48. Bennett MW, Bembridge JL, Shah MV: A comparison of the effect on gastric emptying of either enflurane or propofol given during maintenance of anaesthesia for minor surgery. *Anaesthesia* 1994; 49:675–7
49. Mushambi MC, Rowbotham DJ, Bailey SM: Gastric emptying after minor gynaecological surgery. The effect of anaesthetic technique. *Anaesthesia* 1992; 47:297–9
50. Long JP, Greco SC: The effect of propofol administered intravenously on appetite stimulation in dogs. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2000; 39:43–6
51. Wilkinson LO, Auerbach SB, Jacobs BL: Extracellular serotonin levels change with behavioral state but not with pyrogen-induced hyperthermia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1991; 11:2732–41
52. Sohn J-W, Xu Y, Jones JE, Wickman K, Williams KW, Elmquist JK: Serotonin 2C receptor activates a distinct population of arcuate pro-opiomelanocortin neurons via TRPC channels. *Neuron* 2011; 71:488–97
53. Roepke TA, Smith AW, Rønnekleiv OK, Kelly MJ: Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated inhibition of the M-current in hypothalamic POMC neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302:E1399-1406

54. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O: Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg* 1994; 81:59–63
55. Bagry HS, Raghavendran S, Carli F: Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology* 2008; 108:506–23
56. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85:109–17
57. Marana E, Scambia G, Maussier ML, Parpaglion R, Ferrandina G, Meo F, Sciarra M, Marana R: Neuroendocrine stress response in patients undergoing benign ovarian cyst surgery by laparoscopy, minilaparotomy, and laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10:159–65
58. Dejong C: Nutritional support in the perioperative period, the stress response and its effects on metabolism, ESPEN. p Module 17.2
59. Becker K.L: Diabètes secondaires à une endocrinopathie pp 1327–36
60. Catanese V, Kahn R: Secondary forms of diabetes mellitus.
61. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet Lond Engl* 1963; 1:785–9
62. Thorell A, Alston-Smith J, Ljungqvist O: The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 1996; 12:690–5
63. Diltoer M, Camu F: Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1988; 68:880–6
64. Iwasaka H, Itoh K, Miyakawa H, Kitano T, Taniguchi K, Honda N: Glucose intolerance during prolonged sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth J Can Anesth* 1996; 43:1059–61
65. Kitamura T, Ogawa M, Kawamura G, Sato K, Yamada Y: The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. *Anesth Analg* 2009; 109:1479–85
66. Saho S, Kadota Y, Sameshima T, Miyao J, Tsurumaru T, Yoshimura N: The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 1997; 84:1359–65

67. Camu F: Impaired early insulin response to glycemic stimulus during enflurane anesthesia in dogs. *Acta Anaesthesiol Belg* 1976; 27 suppl:267–71
68. Tanaka K, Kawano T, Tsutsumi YM, Kinoshita M, Kakuta N, Hirose K, Kimura M, Oshita S: Differential effects of propofol and isoflurane on glucose utilization and insulin secretion. *Life Sci* 2011; 88:96–103
69. Sato K, Kitamura T, Kawamura G, Mori Y, Sato R, Araki Y, Yamada Y: Glucose use in fasted rats under sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2013; 117:627–33
70. Acar D, Erkiılıç EK, Gümüő T, Őahin D, Dinçel AS, Kanbak O: The Effects of Different Anaesthetic Techniques on Surgical Stress Response During Inguinal Hernia Operations. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2015; 43:91–9
71. Korttila K, Ostman PL, Faure E, Apfelbaum JL, Ekdawi M, Roizen MF: Randomized comparison of outcome after propofol-nitrous oxide or enflurane-nitrous oxide anaesthesia in operations of long duration. *Can J Anaesth J Can Anesth* 1989; 36:651–7
72. McDonald NJ, Mannion D, Lee P, O'Toole DP, O'Boyle C, Keane PK: Mood evaluation and outpatient anaesthesia. A comparison between propofol and thiopentone. *Anaesthesia* 1988; 43 Suppl:68–9
73. Sampson IH, Plosker H, Cohen M, Kaplan JA: Comparison of propofol and thiamylal for induction and maintenance of anaesthesia for outpatient surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61:707–11

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Score PADSS selon de CHUNG (d'après <sup>3</sup>)

### Post Anaesthetic Discharge Scoring System (PADS)

#### 1. Vital Signs

2 = Within 20% of preoperative value

1 = 20-40% of preoperative value

0 = > 40% preoperative value

#### 2. Activity and mental status

2 = Oriented x3 AND has a steady gait

1 = Oriented x3 OR has a steady gait

0 = Neither

#### 3. Pain, nausea and/or vomiting

2 = Minimal

1 = Moderate, having required treatment

0 = Severe, requiring treatment

#### 4. Surgical bleeding

2 = Minimal

1 = Moderate

0 = Severe

#### 5. Intake and output

2 = Has had PO fluids AND voided

1 = Has had PO fluids OR voided

0 = Neither

*Total pads score is 10; Score  $\geq 9$  considered fit for discharge*

### Clinical Discharge Criteria (CDC)

1. Stable vital signs

2. Patient is alert and oriented

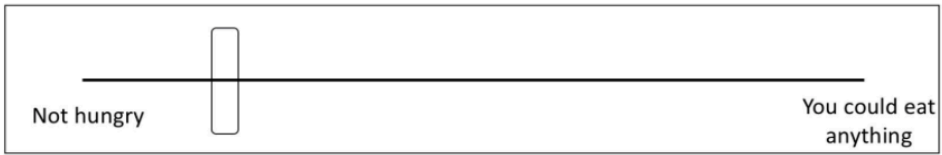
3. Patient is free of nausea and/or vomiting

4. Steady of gait

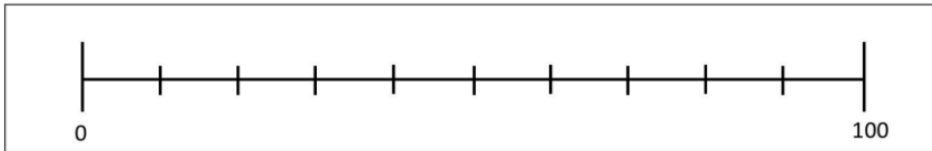
5. Patient has no significant bleeding

ANNEXE 2 : Echelle Visuelle Analogique Faim

A



B





ANNEXE 3 : Tableau de correspondance aliment/calories

<b>Aliments (à l'unité)</b>	<b>Grammes</b>	<b>Kcal</b>
petit beurre	10	45,1
petit fourré	30	369
pain blanc	100	255
biscotte	7,5	30
madeleine	25	112
biscuit choco céréales	12,5	55
beurre	10	74
confiture	30	75
compote de pommes	100	62
compote de pêches	100	60
yaourt nature	125	67,5
yaourt aux fruits	125	89
fromage frais aux fruits	100	97
thé		4
café		2
chocolat	20	72,8
jus d'oranges	200	88
jus de pommes	200	86
jus de raisins	200	132
sachet de sucre blanc	5	20

## RESUME

**Titre :** Impact du choix de l'hypnotique sur la reprise alimentaire post-opératoire : comparaison du propofol et du sévoflurane (étude PROPOFAIM)

**Position du problème et objectifs :** La reprise alimentaire après anesthésie générale (AG) est un élément important de la réhabilitation post-opératoire. Plusieurs éléments peuvent altérer la sensation de faim après chirurgie, comme l'intensité du stress inflammatoire ou l'utilisation de certains médicaments. Quelques travaux expérimentaux démontrent la modulation du comportement alimentaire par certains hypnotiques. Ainsi le propofol, contrairement aux halogénés, pourrait induire une augmentation de la sensation de faim. L'objectif de ce travail était de comparer les effets du propofol et du sévoflurane sur l'appétit et la prise alimentaire après chirurgie ambulatoire mineure.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agissait d'une étude prospective, unicentrique, randomisée, en double aveugle. Afin de limiter l'impact de l'inflammation peropératoire et du sexe (potentiels facteurs de confusion), nous avons inclus uniquement des patientes ASA 1-2 bénéficiant en ambulatoire d'une ponction ovocytaire. Les patientes recevaient toutes du rémifentanyl à objectif de concentration associé selon le groupe à du propofol IV à objectif de concentration ou alors à du sévoflurane à objectif de fraction expirée (induction et entretien de l'anesthésie). Le critère principal de jugement était le délai entre la fin de l'anesthésie (ablation du masque laryngé) et la survenue d'une sensation de faim (SF) > 50/100 mm évaluée par une échelle visuelle. Un dosage de ghreline, de leptine et d'insuline (peptides impliqués dans la prise alimentaire) avant, juste après et 1h et 2h après AG était réalisé. La quantité calorique ingérée, l'incidence des nausées vomissements et le délai de validation du score de Chung étaient évalués en post-opératoire.

**Résultats :** Nous avons inclus 58 patientes par groupe. La durée d'AG était plus longue dans le groupe sévoflurane (26 vs 22 min,  $p=0,04$ ). Il n'existait pas de différence entre le groupe propofol et le groupe sévoflurane sur le délai avant SF>50mm (96 [75-138] et 97 [80-140] min;  $p=0,09$ ), la quantité calorique ingérée (253 [174-361] et 228 [168-319] kcal ;  $p=0,2$ ) et les taux de ghreline, leptine et insuline (sauf pour l'insuline 1h après AG, 6,8 vs. 8,5  $\mu\text{U/mL}$  ;  $p=0,005$ ). Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes sur l'incidence de nausées-vomissement et sur le délai avant validation du score de Chung (125 [84-153] et 125 [96-174] minutes ;  $p=0.3$ ).

**Discussion :** Nous n'avons pas retrouvé de différence entre une AG au sévoflurane ou au propofol sur la reprise de la sensation de faim post-opératoire, le délai d'aptitude à la rue et les peptides régulant la prise alimentaire après chirurgie ambulatoire mineure. Ces résultats suggèrent l'absence d'effet du choix de l'hypnotique sur la réalimentation après chirurgie ambulatoire mineure. Un protocole similaire pourra être envisagé pour la chirurgie majeure afin d'étudier l'intérêt potentiel du propofol contre les stimuli anorexigènes de l'inflammation post-opératoire.

**Mots clés :** ambulatoire, anesthésie générale, sensation de faim, hypnotique, propofol, sévoflurane