



**HAL**  
open science

# Effet de l'anesthésie sans morphinique sur le post-opératoire des chirurgies de cytoréduction avec chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale : une étude par appariement sur score de propension

Sylvain Liet

## ► To cite this version:

Sylvain Liet. Effet de l'anesthésie sans morphinique sur le post-opératoire des chirurgies de cytoréduction avec chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale : une étude par appariement sur score de propension. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03259330

**HAL Id: dumas-03259330**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03259330>**

Submitted on 14 Jun 2021

**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.

UFR DE SANTÉ ROUEN NORMANDIE

Année 2020-2021

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

Diplôme d'Etat

Par

Sylvain LIET

Né le 29/05/1991 à Courbevoie

Présentée et soutenue publiquement le 25 mai 2021

**Effet de l'anesthésie sans morphinique sur le post-opératoire  
des chirurgies de cytoréduction avec chimiothérapie  
hyperthermique intra-péritonéale : une étude par  
appariement sur score de propension**

PRÉSIDENT DE JURY : Professeur Vincent COMPERE

DIRECTRICE DE THÈSE : Docteur Mathilde LOGEAY

MEMBRES DU JURY : Professeur Benoît VEBER

Professeur Jean-Jacques TUECH

Docteur Thomas CLAVIER

**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

<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 Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
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>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
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>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
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> ( <i>surnombre</i> )	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
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	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>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	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	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
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>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
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
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

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

## ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
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 DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
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>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
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 Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
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
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

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

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

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

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSSONE</b>	Toxicologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

<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 Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MÉDECINE GÉNÉRALE

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

#### MAITRE DE CONFÉRENCE MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

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

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

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)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*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

## **Aux membres du jury**

*Au Professeur Vincent Compère*, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre investissement permanent pour les internes, votre disponibilité au cours de notre formation ainsi que pour la qualité de celle-ci.

*Au Docteur Mathilde Logeay*. Tu m'as fait l'honneur de ta confiance pour travailler avec toi, sans jamais lâcher l'affaire malgré de multiples péripéties et 4 projets de thèses successifs. De ma première garde en réa chir au passage de la thèse, merci pour ton soutien et ton aide.

*Au Professeur Benoît Veber*, merci de m'avoir accueilli à mes débuts au CHU, pour la qualité de formation dans votre service ainsi que votre gentillesse au quotidien. C'est un plaisir d'avoir pu apprendre à votre contact.

*Au Professeur Jean-Jacques Tuech*, merci pour votre œil expert et bienveillant sur ce travail. J'espère à nouveau avoir le plaisir de travailler avec vous au bloc opératoire.

*Au Docteur Thomas Clavier*, merci pour ton aide et ta disponibilité tout au long de ce travail. Que ce soit de la conception, à l'écriture en passant par la soumission aux revues, j'ai beaucoup apprécié ton soutien et tes précieux conseils. Je te souhaite le meilleur pour ta carrière universitaire !

*A l'ensemble du jury*, merci de vous être rendu disponible, en cette période si particulière, pour venir juger ce travail.

*A toutes les personnes rencontrées pendant mon internat et qui m'ont aidées à devenir le médecin que je suis. A tous mes co-internes qui ont rendu possible qu'aller à l'hôpital se fasse toujours avec le sourire.*

*A ma promo des foudres de guerre, pour avoir fait de l'internat de belles années et pour ces week end de promos de qualité. Un plaisir d'avoir partagé cet internat avec vous !*

*A l'équipe d'anesthésie d'Evreux qui m'a pris sous son aile à mes tout débuts avec beaucoup de patience et de pédagogie.*

*A l'équipe de réanimation chirurgicale, pour m'avoir accueilli au CHU et pour cette formation rigoureuse mais dans la bonne humeur, aux co-internes de ce stage qui n'ont pas compté leurs heures pour me faire découvrir la réanimation.*

*A l'équipe de la réanimation d'Elbeuf pour avoir créé ce havre de paix et de bienveillance et aux co-internes d'Elbeuf pour leur bonne humeur permanente pendant la gestion des catastrophes Pangolin-induites.*

*A l'équipe de réanimation cardiaque, pour leur passion de l'enseignement qui force l'admiration.*

*Aux équipes d'anesthésie du CHU, pour leur accueil toujours chaleureux et pour m'avoir appris la polyvalence.*

*A l'équipe de pédiatrie, pour leur sympathie et leur confiance et pour m'avoir fait découvrir un monde ou "c'est trop cool de se faire opérer parce que y'a pas école".*

*A tous ceux, non encore cités, qui ont participé à la relecture et la conception de cette thèse avec des mentions toute particulières pour Benjamin Popoff le grand maître des statistiques et Gregory Wood qui en plus de sa relecture attentive a eu la gentillesse de ne pas avoir ébruité mes carences orthographiques. A Christel Baltresca pour son efficacité à retrouver les dossiers dans les recoins les plus obscurs du CHU.*

## **A ma famille**

*A mes grand-parents Marie-Hélène et Michel, vous avez été une source d'inspiration permanente, un soutien indéfectible et des modèles pour moi, cette thèse vous est dédiée.*

*A ma mamie Claire, merci pour ton écoute, ta disponibilité et cette tranquillité si apaisante à chaque occasion que l'on a de discuter. Merci pour Flavion grâce à qui tant de bon moments ont existé !*

*A mes parents, merci pour tout, des trajets pour aller à la fac en 1ère année, aux petits plats pendant les révisions, cette thèse existe grâce à vous. Tout a toujours été plus facile grâce à votre soutien inconditionnel. Merci d'avoir tant cru en moi.*

*A mon frère et ma sœur, c'est moi le meilleur à mario kart et vous le savez mais maintenant c'est écrit sur un document officiel. Merci d'avoir toujours été là !*

*A ma belle-sœur, bienvenue dans la famille !*

*A mes cousins, merci pour tous ces bons moments ensemble.*

*A mes oncles et tantes, pour leur soutien depuis toujours. Et notamment à mes 2 oncles qui m'ont fait découvrir la médecine.*

*A ma belle famille, pour leur accueil chaleureux.*

*A Charles, pour nos appels parrain-filleul toujours si sympathique.*

## **A mes amis**

*Aux amis de toujours, le SFA crew qui a régné sans partage entre la Verrière et Saint Quentin, malgré la distance rien ne change dès qu'on se retrouve.*

*Aux Allô quoi qui ont réussi à faire en sorte que les années de médecine passent trop vite, que la fragilité se mesure en Chen et qu'une pastèque rende hystérique un quartier entier.*

*A la meute dont l'ensemble de l'œuvre a probablement été oublié en cours de route si ce n'est une sombre histoire de chaussette.*

*A la Cellule de Crise, pour ses goûts musicaux diaboliques, ses capacités en dessin inexistantes et ses "vacances plaisirs" au fond des voitures.*

*A la Big Tchoin Family, pour la qualité gastronomique de ses brunchs et l'intensité de ses trahisons. La vie rouennaise est si divertissante grâce à vous.*

*Aux amis de Mathilde, pour m'avoir si bien accueilli !*

*Aux amis de la fac de médecine, Raphaël et Sandrine, Catherine et Arnaud, Danaé, Annabelle et toutes ces autres belles rencontres qui ont rendu ces années si plaisantes.*

*A tous ceux qui liront uniquement les remerciements et s'arrêteront là, vous êtes quand même des belles personnes.*

A Mathilde,

merci pour toutes ces années de bonheur ensemble et qui ne sont pour autant  
qu'un début.

## Résumé

La chirurgie de cytoréduction avec chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP) est responsable de douleurs post-opératoires majeures. Au cours de cette étude rétrospective nous avons comparé les patients opérés d'une CHIP sous anesthésie générale sans morphinique (*opioid free anesthesia* ou OFA) à ceux ayant bénéficié de la même chirurgie avec une anesthésie utilisant des morphiniques (*opioid anesthesia* ou OA). Cette comparaison a été réalisée via une méthode d'appariement sur un score de propension. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de l'OFA sur la consommation de morphine au cours des 24h suivant l'intervention chirurgicale. Pour ce faire 102 patients ont été inclus, l'appariement sur le score de propension a permis de sélectionner 34 paires uniques qui ont été incluses dans l'analyse statistique. La consommation de morphine était réduite dans le groupe OFA (3.0[0.00-11.0]mg/24h vs. 13.0 [2.5-25.0]mg/24h; p=0.02). En analyse multivariée, l'OFA était associée à une réduction significative de 7.2 [0.5-13.9] mg de la consommation de morphine (p=0.04). Par ailleurs on retrouvait moins d'insuffisance rénale avec un score KDIGO  $\geq 1$  dans le groupe OFA (11.8% vs. 38.2%; p=0.01). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les autres résultats post-opératoires. Notre étude suggère que l'utilisation d'un protocole d'OFA au cours des CHIP permettrait de réduire la consommation de morphine post-opératoire.

## *Abstract*

**Contexte:** La chirurgie de cytoréduction avec chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP) est responsable de douleurs postopératoires majeures. Il est essentiel de réduire la douleur et la consommation de morphine post-opératoire.

**Matériel et méthodes:** Nous avons réalisé une étude rétrospective dans un hôpital universitaire en comparant les patients bénéficiant d'une CHIP sous OFA aux patients bénéficiant d'une CHIP sous OA en utilisant une méthode d'appariement sur un score de propension. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de l'OFA sur la consommation de morphine au cours des 24 premières heures post-opératoire.

**Résultats:** L'étude incluait 102 patients, appariés sur un score de propension. Cette méthode a permis de sélectionner 34 paires uniques de patients pour l'analyse statistique. La consommation de morphine était moindre dans le groupe OFA que dans le groupe OA (3.0[0.00-11.0]mg/24h vs. 13.0[2.5-25.0]mg/24h;  $p=0.02$ ). En analyse multivariée, l'OFA était associée avec une réduction de 7.2[0.5-13.9] mg de morphine en post-opératoire ( $p=0.04$ ). Le taux d'insuffisance rénale avec un score KDIGO  $\geq 1$  était plus bas dans le groupe OFA par rapport au groupe OA (11.8% vs. 38.2%;  $p=0.01$ ). Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la durée d'anesthésie ou de chirurgie, l'utilisation de noradrénaline, le volume de remplissage vasculaire, les complications post-opératoires, le taux de ré-hospitalisation ou d'admission en réanimation à 90 jours, la mortalité et la réhabilitation post-opératoire.

**Conclusion:** Nos résultats suggèrent que l'OFA au cours des CHIP est une méthode semblant sûre et associée à moins de consommation de morphine et d'insuffisance rénale.

# SOMMAIRE

<b>1. Introduction</b>	<b>19</b>
<b>2. Matériel et Méthodes</b>	<b>20</b>
<b>3. Resultats</b>	<b>26</b>
<b>4. Discussion</b>	<b>31</b>
<b>5. Conclusion</b>	<b>34</b>
<b>Références</b>	<b>36</b>
<b>Données complémentaires</b>	<b>40</b>

## 1. Introduction

La cytoréduction avec chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) est un traitement curatif proposé aux patients présentant une carcinose péritonéale. Cette méthode permet d'augmenter la survie à long terme au prix d'une morbidité élevée [1,2]. La douleur postopératoire après les CHIP est majeure et est corrélée à une consommation de morphine importante dans les jours suivant la chirurgie [3,4]. Plusieurs études suggèrent que les opioïdes peuvent avoir des effets potentiellement délétères chez les patients atteints de cancer. *In vitro*, des travaux montrent que les opioïdes stimulent la prolifération des cellules cancéreuses via des effets sur l'angiogénèse et les voies de signalisation tumorales [5,6]. En pratique clinique, l'usage d'opioïdes est indépendamment associé à une diminution de la survie chez les patients atteints d'un cancer en soins palliatifs [7]. Il est également connu que les opioïdes ont un effet immunosuppresseur suggérant qu'ils puissent potentiellement augmenter les complications infectieuses post-opératoires [8–10]. Les morphiniques ont des effets indésirables qui impactent la période post-opératoire : hyperalgésie secondaire, retard de reprise de transit, nausées et vomissements. Les dernières années ont également été marquées par la crise des opioïdes avec une augmentation des cas d'addiction aux morphiniques induits par la large prescription de ces médicaments [11]. Il est donc essentiel d'envisager des stratégies de réduction de la consommation péri-opératoire de morphine.

Depuis plusieurs années, les protocoles d'*Opioid-Free general Anesthesia* (OFA) ont été décrits dans de nombreuses chirurgies [12]. Cette stratégie anesthésique repose sur le remplacement des morphiniques par d'autres molécules pour éviter leur effet négatif sur les périodes per et post opératoires. Il a été démontré que l'OFA permet une diminution de la douleur postopératoire et de la consommation de morphine au cours de plusieurs chirurgies majeures comme la chirurgie cardiaque ou thoracique [13,14]. Des recommandations récentes sur la gestion per-opératoire des patients opérés d'une CHIP, conseillent l'utilisation de morphiniques pour l'induction anesthésique [15]. Cependant, étant donné les effets néfastes potentiels liés à l'utilisation de morphiniques chez les patients atteints d'un cancer et le bénéfice rapporté de l'OFA sur la douleur postopératoire, l'utilisation d'une stratégie d'OFA pourrait être une alternative intéressante à l'anesthésie conventionnelle pour les patients opérés d'une cytoréduction avec CHIP. A notre

connaissance, il n'existe pas d'étude ayant comparé l'impact d'une stratégie d'OFA à une stratégie utilisant des morphiniques (*Opioid Anesthesia* ou OA) chez ces patients. Nous avons émis l'hypothèse qu'un protocole d'OFA pourrait réduire la consommation postopératoire de morphine comparé à un protocole d'OA.

## **2. Matériel et Méthodes**

### *2.1. Design de l'étude*

Il s'agit d'une étude rétrospective, qui a comparé les patients bénéficiant d'une CHIP sous OFA à ceux bénéficiant de la même chirurgie sous OA. Elle a été conduite en France dans l'hôpital universitaire de Rouen. Le Comité d'Ethique pour la Recherche Non-Interventionnelle (CERNI) de l'Université de Rouen a approuvé cette étude (n° E2020-84) qui a été réalisée en accord avec les lois françaises et avec les standards d'éthique reposant sur la Déclaration d'Helsinki puis sur ses amendements successifs [29].

### *2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion*

Tous les patients majeurs opérés d'une CHIP entre le 1er janvier 2018 et le 31 août 2020 ont été inclus. Ceux pour qui il était impossible d'obtenir le critère de jugement principal (information non consignée dans le dossier médical, protocole d'anesthésie non spécifié) ont été exclus de l'analyse.

### *2.3. Objectifs*

#### Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'impact d'un protocole d'OFA sur la consommation postopératoire de morphine (en équivalent intraveineux) durant les 24 premières heures.

## Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires devaient évaluer l'impact d'un protocole d'OFA sur :

- la douleur postopératoire évaluée par le score de douleur maximal mesuré sur une échelle numérique de 0 à 10 au cours des premières 24 heures;
- la durée de chirurgie et d'anesthésie, l'utilisation de noradrénaline peropératoire, le volume de remplissage vasculaire;
- la fréquence des complications postopératoires basée sur la classification de Clavien-Dindo;
- les complications à long terme : taux de mortalité et de réadmission en réanimation à 90 jours, délai avant reprise d'alimentation orale et avant mise au fauteuil, durée d'hospitalisation.

### *2.4. Procédure chirurgicale et protocole anesthésique*

La prise en charge des CHIP était standardisée concernant le choix des agents anesthésiques et de la gestion de la douleur en deux protocoles distincts : OFA et OA. Un cathéter artériel était mis en place chez ces patients afin d'effectuer un monitoring hémodynamique continu, le monitoring de la profondeur d'anesthésie était lui effectué par index bispectral. La prise en charge anesthésique standard incluait la mise en place d'un cathéter dans l'espace péridural (en l'absence de contre-indication) suivi par une anesthésie générale. Etant donné que de la lidocaïne intraveineuse était utilisée en peropératoire, le cathéter de péridurale n'était pas utilisé au cours de la chirurgie mais seulement en postopératoire. Cependant, le positionnement du cathéter était testé avant l'induction anesthésique à l'aide d'une injection de 4 ml de lidocaïne à 2%.

Dans les deux protocoles, l'induction anesthésique était réalisée par l'injection de propofol intraveineux (2-3 mg/kg), de kétamine (0.5 mg/kg), et de lidocaïne (1.5 mg/kg). Dans le protocole OA, du rémifentanyl était injecté au cours de l'induction avec une cible de concentration cérébrale à 4.0 ng/mL. Dans le protocole OFA, un bolus intraveineux de dexmédétomidine était réalisé avant l'induction (0.5 µg/kg sur 10 minutes). Chez la totalité des patients, un blocage neuromusculaire était mis en place par du cisatracurium (0.2 mg/kg) avant l'intubation, par ailleurs un bolus de dexaméthasone (8 mg) était injecté

après l'induction afin de prévenir l'hyperalgésie ainsi que les nausées et vomissements postopératoires.

Dans chaque protocole, l'anesthésie était entretenue par du sévoflurane inhalé dans un mélange d'air et d'oxygène (0.8-1 MAC), une perfusion continue de kétamine (0.15-0.25 mg/kg/h) et de lidocaïne (2 mg/kg/h). Le blocage neuromusculaire était poursuivi par des bolus intermittents de cisatracurium (0.05-0.1 mg/kg) avec un objectif de 0/4 au TOF (*train-of-four*). Dans le groupe OFA, l'analgésie et la sympatholyse étaient maintenues par une injection continue de dexmédétomidine (0.1-0.3 µg/kg/h). Dans le groupe OA, du rémifentanyl était injecté en continu avec une cible de concentration cérébrale entre 2.0 et 4.0 ng/mL. En fin d'intervention, un bolus de morphine (0.1 mg/kg) était injecté en intraveineux. L'administration de noradrénaline, le volume de remplissage ainsi qu'une éventuelle transfusion étaient réalisés à la discrétion du médecin anesthésiste-réanimateur (MAR) et basée sur son évaluation clinique et biologique. Les procédures chirurgicales étaient réalisées par les deux mêmes chirurgiens digestifs (Pr Jean-Jacques Tuech et Dr Julien Coget).

Après l'opération, les patients étaient tous transférés en unité de soins continus post-opératoire (USCPO) et surveillés toutes les 3 heures pendant au moins 24 heures avant de retourner dans le service de chirurgie digestive. Tous les patients bénéficiaient du même protocole analgésique basé sur l'administration de paracétamol (1g x 4/jour), de lidocaïne en continu (1.3 mg/kg/h) et de néfopam (80-120 mg/jour). En cas de douleur persistante modérée ou sévère (définie par un score sur l'échelle numérique (EN) de douleur > 3/10), les patients étaient titrés en morphine intraveineuse (2-3 mg toutes les 5 minutes jusqu'à obtention d'une EN<3/10) suivie par la mise en place d'une analgésie contrôlée par le patient (ou *patient-controlled analgesia*) par morphine intra-veineuse. Chez les patients pour qui un cathéter de péridurale avait été mis en place, une injection péridurale continue de ropivacaïne à 2% (4 à 8 ml/h) sans adjuvant était démarrée 60 min après la fin de la perfusion de lidocaïne intraveineuse. Chez ces patients, il n'y avait pas de mise en place de lidocaïne intraveineuse post-opératoire.

## 2.5. Recueil de données

Les données suivantes étaient collectées dans les dossiers médicaux des patients ainsi que dans les différents compte-rendus (anesthésique, réanimatoire et de chirurgie digestive) :

- Données démographiques: âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), score ASA, administration d'une chimiothérapie néoadjuvante et grade nutritionnel selon les recommandations nationales sur la nutrition périopératoire (noté de 1 : pas de dénutrition et chirurgie à faible risque à 4 : dénutrition et chirurgie à haut risque) [30];
- Données concernant la procédure chirurgicale: durée d'intervention, Index de Carcinose Péritonéale, type de chimiothérapie, gestes opératoires réalisés (résection, anastomose, stomie), mise en place d'une analgésie péridurale, type d'anesthésie (OFA ou OA), utilisation peropératoire de noradrénaline, volume de remplissage vasculaire.
- Données postopératoires à court terme: dose de morphine utilisés dans les 24 premières heures en milligrammes (en équivalent intraveineux), la douleur maximale évaluée par une échelle numérique (allant de 0 à 10), la durée totale d'utilisation de noradrénaline (en incluant la période per-opératoire);
- Données post-opératoires à moyen terme : réadmission en réanimation, fréquence des complications respiratoires, infectieuses, rénales ou hématologiques, dénutrition sévère. La complication la plus sévère permettait de déterminer le score du patient sur la classification de Clavien-Dindo [31]. Les complications post-opératoires sont résumées dans le Tableau 1.

**Tableau 1.** Définition des complications post-opératoires analysées.

Type de complication	Définition
<b>Complication respiratoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de détresse respiratoire aiguë</li> <li>- Détresse respiratoire aiguë nécessitant l'admission en réanimation et/ou la mise en place d'une ventilation non invasive (à l'exclusion de l'utilisation prophylactique de la ventilation non invasive immédiatement après l'extubation)</li> <li>- Besoin en oxygène au delà des 48h suivant l'intervention (ou majoration des besoins en oxygène si le patient avait de l'oxygène en pré-opératoire)</li> <li>- Epanchement pleural</li> <li>- Infection pulmonaire documentée</li> </ul>
<b>Complication hématologique</b>	<p>Présence post-opératoire d'une cytopénie sur au moins 2 lignées cellulaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobine inférieure à 13 g/dL chez les hommes ou 12 g/dL chez les femmes.</li> <li>- Plaquettes inférieures à 150 giga/L</li> <li>- Leucopénie inférieure à 4 giga/L</li> </ul>
<b>Infection du site opératoire</b>	<p>Présence d'une infection abdominale ou urinaire post-opératoire avec documentation bactériologique.</p>
<b>Dénutrition sévère</b>	<p>Dosage post-opératoire d'albumine inférieur à 30g/L</p>
<b>Insuffisance rénale</b>	<p>Insuffisance rénale aiguë définie par une score KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) supérieur ou égal à 1.</p>

- Données de réhabilitation et de suivi à long terme: délai avant récupération d'une nutrition orale suffisante pour autoriser le retrait de la sonde d'alimentation entérale, délai avant première mise au fauteuil après l'intervention, durée d'hospitalisation, décès ou nécessité de ré-hospitalisation dans les 90 jours suivant

la procédure chirurgicale. Les patients qui n'étaient plus hospitalisés au 90ème jour étaient contactés par téléphone afin de s'assurer de leur survie et de collecter des informations sur d'éventuelles hospitalisations dans un autre hôpital.

## 2.6. Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en médiane avec les écarts inter-quartiles [IQR], les variables qualitatives sont exprimées en nombre avec les pourcentages (%). Les caractéristiques basales ont été comparées en utilisant un test des rangs signés de Wilcoxon pour les données continues et un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson pour les données qualitatives. Pour tenir compte des données manquantes, nous avons réalisé une imputation par la médiane de la population globale car les informations manquantes étaient très limitées (entre 0 et 3 valeurs manquantes parmi tous les patients appariés) et que celles-ci concernaient des variables continues.

L'association entre le protocole d'anesthésie (OFA ou OA) était évaluée en utilisant une méthode d'appariement par score de propension afin de réduire les potentiels biais de sélection. Nous avons réalisé un modèle de régression logistique multivarié pour prédire la probabilité d'être pris en charge par un protocole d'OFA. Les variables incluses dans le modèle étaient choisies à priori en utilisant les caractéristiques initiales des patients disponibles. Les variables sélectionnées furent: l'âge, le sexe, l'IMC et le score ASA. L'appariement a été fait uniquement sur les variables ne présentant pas de valeurs manquantes. Les patients OFA et OA étaient appariés en utilisant un algorithme d'appariement en 1:1 avec une méthode du "nearest neighbor matching" avec une option *caliper* à 0,1 déviation standard du score de propension pour éviter d'apparier des patients trop différents.

Les critères d'évaluation cliniques étaient comparés entre les groupes OFA et OA à partir des données appariées en utilisant un test de Wilcoxon pour les variables continues et un test du chi<sup>2</sup> de McNemar pour les variables qualitatives. Un modèle linéaire multivarié a été utilisé pour comparer la consommation de morphine entre les deux groupes ajustés sur des variables choisies a priori pour leur potentielle influence sur la consommation de morphine post-opératoire. Les variables choisies étaient l'âge, le sexe, l'IMC, le score ASA, la durée opératoire et la mise en place d'une analgésie péridurale.

Pour vérifier nos résultats, une analyse de cas complète a été réalisée sous forme d'analyse de sensibilité.

Tous les tests étaient bilatéraux et les résultats considérés comme statistiquement significatifs lorsque  $p$  était inférieur à 0,05. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique R version 4.0.0.

### 3. Resultats

#### 3.1. Caractéristiques cliniques et démographiques de la population

Parmi les 108 patients opérés d'une CHIP avec cytoréduction du 1er janvier 2018 au 31 août 2020, 102 ont été inclus dans l'étude (1 exclusion pour manque de données, 5 exclusions pour manque du critère de jugement principal. Figure 1). Les caractéristiques initiales et les résultats apparentés dans la population complète ( $n=102$ ) sont représentés dans le Tableau supplémentaire S1. L'appariement sur le score de propension a permis la sélection de 34 paires uniques de patients avec des caractéristiques similaires (Figure 1 et Tableau 2).

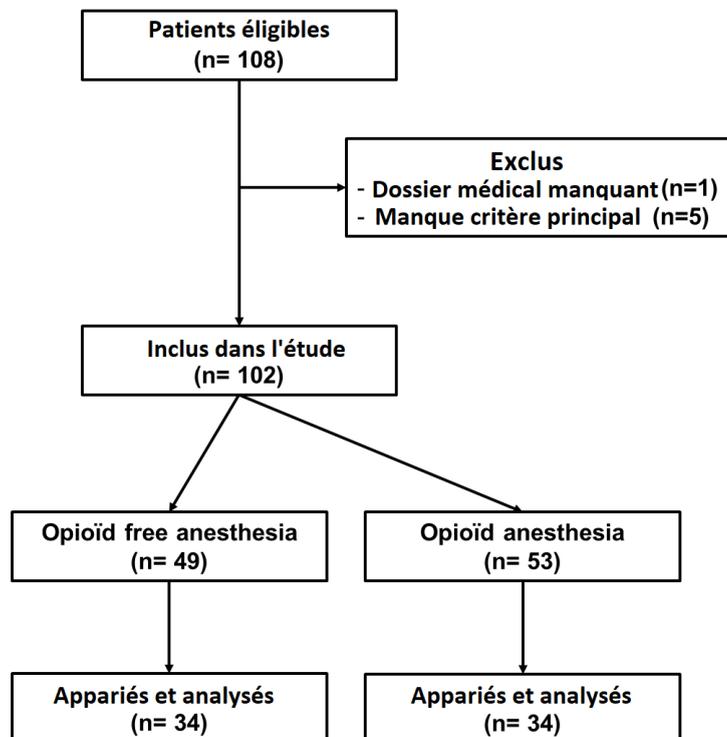


Figure 1. Flowchart de l'étude

**Tableau 2:** Caractéristiques démographiques et critères de jugement (principal et secondaires) dans la population appariée par score de propension

	Tous (n=68)	Opioid Anesthesia (n=34)	Opioid-free anesthesia (n=34)	P
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Age (Années)	63 [54-68]	61 [51-69]	65 [58-68]	0.47
Sexe masculin	29 (43%)	14 (41%)	15 (44%)	1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.6 [23.5-29.4]	26.7 [23.4-29.2]	25.4 [24.1-29.4]	0.91
<b>Score ASA</b>				
ASA 1	8 (12%)	4 (12%)	4 (12%)	1
ASA 2	50 (73%)	25 (73%)	25 (73%)	
ASA 3	10 (15%)	5 (15%)	5 (15%)	
<b>Caractéristiques peropératoires</b>				
Analésie péridurale	39 (57%)	18 (53%)	21 (62%)	0.25
Durée de chirurgie (heures)	7.0 [5.5-7.5]	6.0 [5.5-7.5]	7.0 [5.5-8.0]	0.17
Durée d'anesthésie (heures)	8.5 [7.5-9.5]	8.0 [7.0-9.0]	8.5 [7.5-10.0]	0.19
Noradrénaline per-opératoire	46 (68%)	21 (62%)	25 (73%)	0.13
Remplissage vasculaire (mL/kg)	73.3 [59.1-85.8]	76.3 [60.1-87.3]	73.0 [56.2-83.1]	0.67
Index de Carcinose Péritonéale	7.0 [4.0- 13]	7 [3-12.8]	9 [5-15]	0.38
Anastomose	48 (71%)	24 (71%)	24 (71%)	1
Stomie	22 (32%)	9 (27%)	13 (38%)	0.13
Réséction digestive	68 (100%)	34 (100%)	34 (100%)	1
Chimiothérapie per-opératoire avec sels de platine	12 (18%)	8 (24%)	4 (12%)	0.13
<b>Caractéristiques post-opératoires immédiates (24 premières heures)</b>				
Consommation de morphine (mg en équivalent intraveineux)	6.5 [0.0-19.5]	13.0 [2.5-25.0]	3.0 [0.00, 11.0]	0.02
Score de douleur maximal (/10)	5 [3.0-5.0]	5.0 [3.0-5.8]	4.0 [2.3-5.0]	0.46
Durée du traitement par noradrénaline (heures)	4.0 [0.0-7.0]	3.5 [0.0-6.0]	5.0 [0.5-8.0]	0.20

Complications post-opératoires				
Respiratoires	18 (27%)	10 (29%)	8 (24%)	0.48
Infection site opératoire	28 (41%)	15 (44%)	13 (38%)	0.48
Dénutrition sévère	28 (41%)	15 (44%)	13 (38%)	0.48
Hématologiques	13 (19%)	8 (24%)	5 (15%)	0.25
Insuffisance rénale	<b>17(25%)</b>	<b>36(38.2%)</b>	<b>4(11.8%)</b>	<b>0.01</b>
Score de Clavien Dindo	2 [2-3]	2 [2-3]	2 [2-3]	0.27
Ré-hospitalisation dans les 90 jours	23 (34%)	14 (41%)	9 (27%)	0.07
Ré-admission en réanimation	10 (15%)	6 (18%)	4 (12%)	0.48
Mortalité à J90	2 (3%)	2 (6%)	0 (0%)	0.48
Caractéristiques de réhabilitation				
Délai avant la reprise d'une nutrition orale suffisante (jours)	8 [7-11]	8 [7-10]	8 [6-11]	0.98
Délai avant mise au fauteuil (jours)	2 [1-2]	2 [1-2]	2 [1-2]	0.47
Durée d'hospitalisation (jours)	25 [18-49]	27 [20-41]	22 [15-57]	0.97

Les valeurs sont présentées en médiane [intervalle interquartile] ou en valeur absolue (%). IMC, Indice de Masse Corporelle; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

### 3.2. Impact de l'OFA sur la douleur postopératoire

La consommation de morphine au cours des 24 premières heures après la chirurgie était significativement moindre dans le groupe OFA comparé au groupe OA (3.0 [0.00-11.0] mg/24h vs. 13.0 [2.5-25.0] mg/24h;  $p=0.02$ ; Figure 2 et Tableau 2). Il n'y avait pas de différence significative sur le niveau maximal de douleur ressenti entre les 2 groupes sur cette période (Tableau 2). En analyse multivariée, la consommation de morphine des 24 premières heures était significativement réduite par l'utilisation d'un protocole OFA, l'âge, et l'utilisation d'une analgésie péridurale (Tableau 3). La réduction significative de la

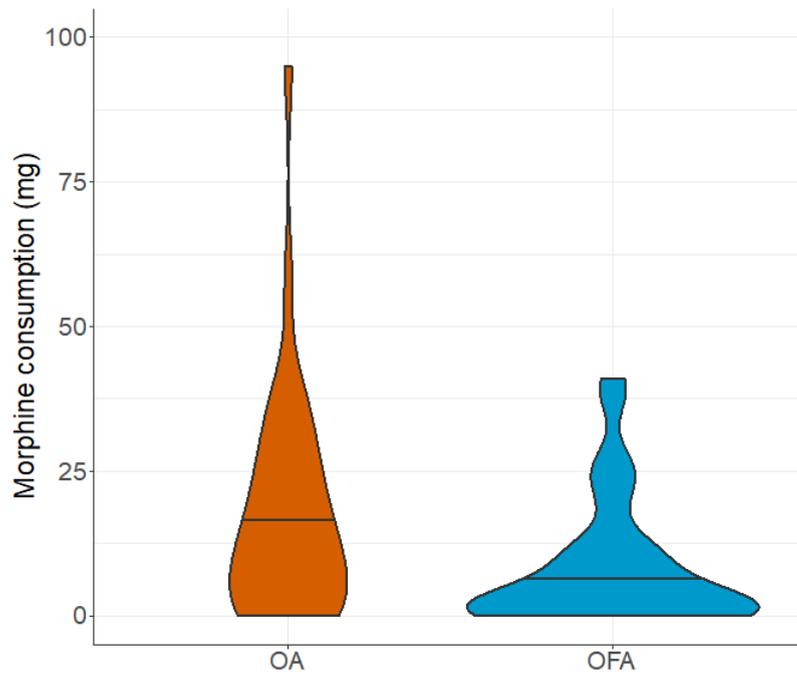
consommation de morphine associée à l'utilisation d'un protocole d'OFA était de 7.2 [0.5-13.9] mg/24h (p=0.04; Tableau 3).

L'analyse réalisée sur l'ensemble de la population incluse (49 patients OFA et 53 patients OA), a révélé que la consommation de morphine était plus faible dans le groupe OFA que dans le groupe OA en analyse univariée (3,00 [0,00-11,0] mg / 24h vs 11,00 [1,00-23,00] mg / 24h; p = 0,009; tableau supplémentaire S1). Dans l'analyse multivariée modélisant la consommation de morphine dans les 24 premières heures après la chirurgie sur la même population, l'OFA était également significativement associée à une consommation de morphine postopératoire moindre avec une réduction de 5,4 [0,5-10,8] mg / 24h (p = 0,049; Tableau supplémentaire S2).

**Tableau 3.** Analyse multivariée modélisant la consommation de morphine au cours des 24 premières heures post-opératoires

*Ce tableau présente une modélisation de la consommation de morphine proportionnellement au paramètre correspondant. Une valeur positive indique une augmentation proportionnelle au paramètre et une valeur négative indique une relation inversement proportionnelle. Par exemple, pour l'âge, la consommation de morphine diminue de 0.5 mg pour chaque année supplémentaire.*

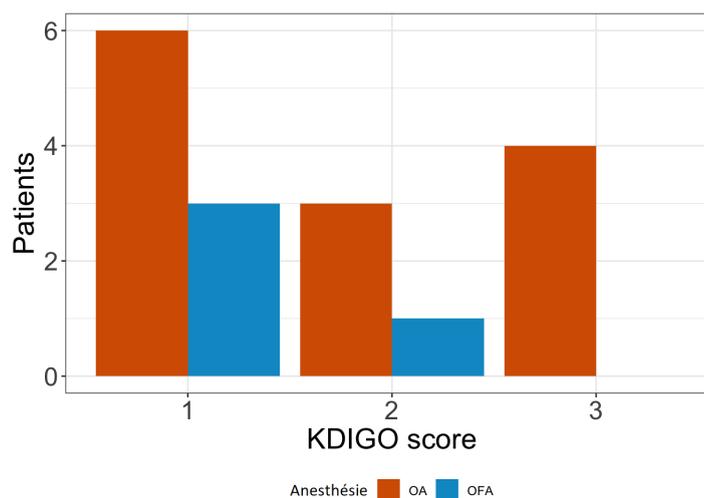
	<b>Consommation de morphine (mg équivalent intraveineux) [intervalle de confiance à 95%]</b>	<b>p</b>
<b>OFA</b>	<b>-7.2 [-13.9 ; 0.5]</b>	<b>0.04</b>
<b>Age (années)</b>	<b>-0.5 [-0.8 ; -0.1]</b>	<b>0.007</b>
<b>Sexe masculin</b>	2.6 [-4.3 ; 9.5]	0.5
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.0 [-0.7 ; 0.7]	0.9
<b>Analgesie péridurale</b>	<b>-12.4 [-19.3 ; -5.5]</b>	<b>0.001</b>
<b>Score ASA</b>	-6.1 [-13.3 ; 1.2]	0.10
<b>Durée de la chirurgie (heures)</b>	-0.5 [-2.5 ; 1.5]	0.62



**Figure 2.** Consommation de morphine (en milligramme en équivalent intraveineux) durant les premières 24h après l’opération entre les groupes OA et OFA. Les *violin plot* représentent les densités de probabilité de consommation de morphine dans les deux groupes. Les lignes noires horizontales représentent les valeurs médianes.

### 3.3. Impact de l’OFA sur les autres résultats péri-opératoires

Parmi les patients analysés, nous avons un taux d’insuffisance rénale postopératoire avec un score KDIGO  $\geq 1$  significativement plus bas dans le groupe OFA par rapport au groupe OA (11.8% vs. 38.2%;  $p=0.01$  Tableau 2 et Figure 3). Il n’y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les autres paramètres per et post-opératoires. (Tableau 2).



**Figure 3.** Distribution des stades du score KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) en post-opératoire entre les groupes *Opioid Anesthesia* (OA, orange) et *Opioid Free Anesthesia* (OFA, bleu).

#### 4. Discussion

Pour la première fois, nous avons montré que les patients opérés d'une CHIP avec un protocole d'anesthésie sans morphinique consommaient moins de morphine dans les 24 premières heures postopératoires. L'effet de l'OFA sur la réduction de consommation de morphine avait déjà été démontré au cours de plusieurs types de chirurgies [12]. Dans notre travail, la seule différence entre les deux groupes était la prise en charge peropératoire de la nociception (et ses conséquences sur le système sympathique) par de la dexmédétomidine dans le groupe OFA comparé à du rémifentanil dans l'autre groupe. Les mécanismes impliqués dans l'effet bénéfique de la dexmédétomidine sur la douleur postopératoire sont principalement dus à la réduction de l'hyperalgésie induite par la morphine ainsi que la stimulation des récepteurs  $\alpha$  2-adrénergiques des neurones de la moëlle épinière [8]. Cet effet d'épargne morphinique avait également été retrouvé avec l'usage de dexmédétomidine au cours des chirurgies abdominales dans une méta-analyse d'essais randomisés [16]. D'autres méta-analyses ont elles aussi identifié que les patients traités par dexmédétomidine en per-opératoire avaient des besoins en morphine moins importants en postopératoire et un score de douleur inférieur à ceux traités par

rémifentanil [17]. Enfin, une stratégie anesthésique épargneuse de morphinique, multimodale et intraveineuse incluant de la dexmédétomidine chez les patients opérés d'une CHIP était associée à une moindre consommation d'opioïde en per-opératoire (mais sans données sur la période post-opératoire) [18]. Nos résultats concernant la consommation de morphine post-opératoire sont cohérents avec la littérature récente.

Nous avons également retrouvé une réduction de l'incidence des insuffisances rénales dans le groupe OFA (KDIGO  $\geq 1$ ). La diminution de l'atteinte rénale grâce à l'usage de dexmédétomidine avait déjà été décrite en post-opératoire de chirurgie cardiaque [19,20]. Différents mécanismes semblent impliqués dans le bénéfice apporté par la dexmédétomidine sur la fonction rénale : la stabilité hémodynamique, la réduction de l'ischémie/reperfusion rénale, la diminution de la réponse inflammatoire systémique et de l'inflammation tissulaire, l'activation des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques des vaisseaux et tubules rénaux inhibant la sécrétion de rénine et l'augmentation de la filtration glomérulaire [21,22]. Nos résultats sont donc en accord avec les résultats retrouvés en chirurgie majeure. Cependant, malgré l'absence de différence significative, il est important de noter qu'il y avait plus de patients traités par une chimiothérapie intrapéritonéale aux sels de platine dans le groupe OA, cette molécule étant associée au développement d'insuffisance rénale aiguë après la réalisation de CHIP [23]. Cela peut contribuer au fait que le score KDIGO soit plus élevé dans cette population. Par ailleurs, malgré le fait que les données soient contradictoires, l'utilisation de dexmedetomidine est parfois décrite comme contribuant à l'hypotension au cours de l'intervention [24,25]. Néanmoins, nous n'avons pas retrouvé d'augmentation significative du taux de patients requérant l'usage de noradrénaline ni d'augmentation de la durée de perfusion en noradrénaline entre le groupe OFA et le groupe OA. Cette observation rassurante est potentiellement due aux doses raisonnables utilisées dans notre protocole ainsi qu'au moment de l'administration du bolus (avant les autres médicaments anesthésiques) permettant donc de limiter le risque de cumuler les effets sympatholytiques. D'autre part, au cours des chirurgies de cancer digestif par voie laparoscopique, il a été retrouvé que la dexmédétomidine pouvait accélérer la réhabilitation post-opératoire et accélérer la récupération d'un transit [26,27]. Au cours de notre travail, nous n'avons pas montré d'impact bénéfique sur la reprise d'alimentation orale, le délai avant mise au fauteuil ou sur la durée d'hospitalisation. Il est

possible que dans le contexte de CHIP, une chirurgie abdominale majeure par laparotomie et grevée d'un iléus post-opératoire important, l'impact d'une réduction de consommation des opioïdes et de l'usage de dexmédétomidine n'ait pu avoir qu'un effet mineur et cliniquement non significatif sur la motricité gastro-intestinale. De manière similaire, nous n'avons trouvé aucune différence en termes de complications post-opératoires (à l'exclusion de l'insuffisance rénale aiguë), de réadmission en réanimation ou de réhospitalisation. La morbidité post-opératoire après une CHIP est importante et multifactorielle, et il est probable que la réduction des opioïdes seule ne soit pas suffisante pour impacter de manière significative le taux de complications post-opératoires.

Malgré des données encourageantes, notre travail présente plusieurs limites qui tempèrent la portée de nos résultats. Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique composée d'un nombre limité de patients et nos résultats peuvent ne refléter que nos pratiques et protocoles locaux. La période d'inclusion était limitée dans le temps mais correspondait à l'introduction du protocole d'OFA pour les CHIP dans notre hôpital. Dans tous les cas, une étude pilote était nécessaire avant d'envisager un protocole de recherche plus ambitieux, en particulier pour calculer la taille de l'échantillon nécessaire pour conduire une étude randomisée. De plus, l'OFA est une pratique récente dans les chirurgies majeures requérant une surveillance réanimatoire en post-opératoire et seuls quelques centres l'utilisent pour la prise en charge des CHIP. Pour cette raison, il semblait donc difficile, au moment où l'étude fut menée, de conduire l'analyse sur un grand nombre de patients. Deuxièmement, comme il s'agissait d'une analyse rétrospective de données récupérées à partir de dossiers médicaux et de compte rendus, cela nous a empêché de rassembler certains éléments qui auraient été pertinents à analyser ( par exemple: nausées et vomissements post-opératoires, biomarqueurs de l'inflammation). Troisièmement, les patients des deux groupes ont bénéficié d'une analgésie multimodale incluant de la kétamine ainsi que de la lidocaïne intraveineuse comme recommandé par la SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation) au cours des chirurgies abdominales majeures [28]. Le groupe contrôle n'était donc plus un groupe "morphinique seul" et la différence principale entre les groupes était l'usage de rémifentanil ou de dexmédétomidine. Néanmoins, la proximité de ces protocoles nous a permis de cibler spécifiquement l'impact de la réduction des morphiniques en limitant les facteurs confondants liés aux autres

molécules impliquées. Quatrièmement, certains patients inclus bénéficiaient d'une analgésie péridurale. Nous n'avons pas été en mesure de récupérer les données concernant les doses de ropivacaine utilisées par ces patients, mais il aurait été intéressant de comparer la consommation d'anesthésique locaux entre les groupes OA et OFA. Le biais résultant de la présence d'une analgésie péridurale sur nos résultats est très probablement mineur car nous n'avons trouvé aucune différence entre les groupes sur le taux d'analgésie péridurale quand ce paramètre a été inclus dans l'analyse multivariée. Cinquièmement, nous avons étudié la consommation de morphine durant les 24 premières heures post-opératoires, mais les patients ayant eu une CHIP restent douloureux pendant plusieurs jours. Il aurait probablement été plus pertinent de relever la consommation de morphine durant les 48 à 72 heures suivant l'intervention afin de s'assurer que l'effet de l'OFA est durable en post-opératoire. Enfin, étant donné la période récente d'inclusion, notre travail s'est focalisé sur les 90 premiers jours post-opératoires et n'a pas évalué les impacts à plus long terme de ces deux stratégies anesthésiques sur la récurrence de cancer, la survie ou sur la douleur chronique post-chirurgicale. Ces données devraient être analysées dans une prochaine étude.

## **5. Conclusion**

Bien que les recommandations récentes sur la gestion péri-opératoire des patient pris en charge pour une CHIP recommandent l'utilisation de morphiniques pour l'induction anesthésique, nos résultats suggèrent qu'une stratégie sans morphinique semble sûre, associée à moins d'utilisation de morphine en post-opératoire et à moins d'insuffisance rénale. Cependant, d'autres études randomisées seront nécessaires pour établir une conclusion plus solide sur l'impact de l'OFA comme stratégie de prise en charge anesthésique des CHIP.

**Données supplémentaires :** Celles-ci sont disponibles sur le site [www.mdpi.com/xxx/s1](http://www.mdpi.com/xxx/s1)  
Tableau S1: caractéristiques initiales et résultats apparentés dans l'ensemble de la population étudiée. Tableau S2: résultats de la régression linéaire multivariée modélisant la consommation de morphine (en milligrammes en équivalent intraveineux) pendant les 24 premières heures après la chirurgie sur les données complètes des cas étudiés.

**Contributions des auteurs:** *Conception* : Sylvain Liet, Mathilde Logeay, Emmanuel Besnier and Thomas Clavier; *Gestion des données* : Mathilde Logeay, Gregory Wood, Vincent Compère, Benjamin Popoff and Thomas Clavier; *Analyse des données* : Sylvain Liet, Emmanuel Besnier, Jean Selim, Jean-Jacques Tuech, Julien Coget, Benjamin Popoff and Thomas Clavier; *Examen des données* : Sylvain Liet, Mathilde Logeay, Julien Coget, Benoit Veber and Vincent Compère; *Methodologie* : Mathilde Logeay, Emmanuel Besnier, Jean Selim, Jean-Jacques Tuech, Benjamin Popoff and Thomas Clavier; *Ressources* : Gregory Wood, Jean-Jacques Tuech, Julien Coget and Vincent Compère; *Software*, Benjamin Popoff; *Supervision* : Mathilde Logeay, Jean-Jacques Tuech, Vincent Compère, Benoit Veber and Thomas Clavier; *Validation* : Jean Selim, Gregory Wood, Benjamin Popoff, Benoit Veber et Thomas Clavier; *Rédaction – version originale* : Sylvain Liet, Mathilde Logeay, Benjamin Popoff and Thomas Clavier; *Ecriture – Relecture et correction* : Emmanuel Besnier, Jean Selim, Gregory Wood, Jean-Jacques Tuech, Julien Coget, Benoit Veber et Vincent Compère.

Tous les auteurs ont lu et validé la version publiée du manuscrit.

**Financement:** Cette étude n'a pas bénéficié de financement extérieur.

**Conflit d'intérêt:** Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

## Références

1. Moran, B.; Cecil, T.; Chandrakumaran, K.; Arnold, S.; Mohamed, F.; Venkatasubramaniam, A. The results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1200 patients with peritoneal malignancy. *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* **2015**, *17*, 772–778, doi:10.1111/codi.12975.
2. Sugarbaker, P.H.; Alderman, R.; Edwards, G.; Marquardt, C.E.; Gushchin, V.; Esquivel, J.; Chang, D. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann. Surg. Oncol.* **2006**, *13*, 635–644, doi:10.1245/ASO.2006.03.079.
3. Said, E.T.; Sztain, J.F.; Abramson, W.B.; Meineke, M.N.; Furnish, T.J.; Schmidt, U.H.; Manecke, G.R.; Gabriel, R.A. A Dedicated Acute Pain Service Is Associated With Reduced Postoperative Opioid Requirements in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Anesth. Analg.* **2018**, *127*, 1044–1050, doi:10.1213/ANE.0000000000003342.
4. Wang, X.; Li, T. Postoperative pain pathophysiology and treatment strategies after CRS + HIPEC for peritoneal cancer. *World J. Surg. Oncol.* **2020**, *18*, 62, doi:10.1186/s12957-020-01842-7.
5. Byrne, K.; Levins, K.J.; Buggy, D.J. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* **2016**, *63*, 184–192, doi:10.1007/s12630-015-0523-8.
6. Forget, P.; Aguirre, J.A.; Bencic, I.; Borgeat, A.; Cama, A.; Condron, C.; Eintrei, C.; Eroles, P.; Gupta, A.; Hales, T.G.; et al. How Anesthetic, Analgesic and Other Non-Surgical Techniques During Cancer Surgery Might Affect Postoperative Oncologic Outcomes: A Summary of Current State of Evidence. *Cancers* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11050592.
7. Boland, J.W.; Allgar, V.; Boland, E.G.; Bennett, M.I.; Kaasa, S.; Hjermstad, M.J.; Johnson, M. The relationship between pain, analgesics and survival in patients with advanced cancer; a secondary data analysis of the international European palliative care Cancer symptom study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *76*, 393–402, doi:10.1007/s00228-019-02801-2.

8. Lisowska, B.; Jakubiak, J.; Siewruk, K.; Sady, M.; Kosson, D. Which idea is better with regard to immune response? Opioid anesthesia or opioid free anesthesia. *J. Inflamm. Res.* **2020**, *13*, 859–869, doi:10.2147/JIR.S275986.
9. Boland, J.W.; Pockley, A.G. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br. J. Pharmacol.* **2018**, *175*, 2726–2736, doi:10.1111/bph.13903.
10. Wall, T.; Sherwin, A.; Ma, D.; Buggy, D.J. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *BJA Br. J. Anaesth.* **2019**, *123*, 135–150, doi:10.1016/j.bja.2019.04.062.
11. Soffin, E.M.; Lee, B.H.; Kumar, K.K.; Wu, C.L. The prescription opioid crisis: role of the anaesthesiologist in reducing opioid use and misuse. *Br. J. Anaesth.* **2019**, *122*, e198–e208, doi:10.1016/j.bja.2018.11.019.
12. Forget, P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **2019**, *38*, 169–172, doi:10.1016/j.accpm.2018.05.002.
13. Guinot, P.-G.; Spitz, A.; Berthoud, V.; Ellouze, O.; Missaoui, A.; Constandache, T.; Grosjean, S.; Radhouani, M.; Anciaux, J.-B.; Parthiot, J.-P.; et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol.* **2019**, *19*, 136, doi:10.1186/s12871-019-0802-y.
14. Bello, M.; Oger, S.; Bedon-Cardé, S.; Vielstadte, C.; Leo, F.; Zaouter, C.; Ouattara, A. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **2019**, *38*, 499–505, doi:10.1016/j.accpm.2019.01.013.
15. Solanki, S.L.; Mukherjee, S.; Agarwal, V.; Thota, R.S.; Balakrishnan, K.; Shah, S.B.; Desai, N.; Garg, R.; Ambulkar, R.P.; Bhorkar, N.M.; et al. Society of Onco-Anaesthesia and Perioperative Care consensus guidelines for perioperative management of patients for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC). *Indian J. Anaesth.* **2019**, *63*, 972–987, doi:10.4103/ija.IJA\_765\_19.
16. Jessen Lundorf, L.; Korvenius Nedergaard, H.; Møller, A.M. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *2*, CD010358, doi:10.1002/14651858.CD010358.pub2.

17. Grape, S.; Kirkham, K.R.; Frauenknecht, J.; Albrecht, E. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* **2019**, *74*, 793–800, doi:10.1111/anae.14657.
18. Cata, J.P.; Nguyen, L.T.; Ifeanyi-Pillette, I.C.; Van Meter, A.; Dangler, L.A.; Feng, L.; Owusu-Agyemang, P. An assessment of the survival impact of multimodal anesthesia/analgesia technique in adults undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a propensity score matched analysis. *Int. J. Hyperth. Off. J. Eur. Soc. Hyperthermic Oncol. North Am. Hyperth. Group* **2019**, *36*, 369–375, doi:10.1080/02656736.2019.1574985.
19. Liu, Y.; Sheng, B.; Wang, S.; Lu, F.; Zhen, J.; Chen, W. Dexmedetomidine prevents acute kidney injury after adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* **2018**, *18*, 7, doi:10.1186/s12871-018-0472-1.
20. Cho, J.S.; Shim, J.-K.; Soh, S.; Kim, M.K.; Kwak, Y.-L. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* **2016**, *89*, 693–700, doi:10.1038/ki.2015.306.
21. Li, S.; Fu, S.; Xiao, Y.; Xu, G. Recent Perioperative Pharmacological Prevention of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Narrative Review. *Am. J. Cardiovasc. Drugs Drugs Devices Interv.* **2017**, *17*, 17–25, doi:10.1007/s40256-016-0194-z.
22. Wang, K.; Wu, M.; Xu, J.; Wu, C.; Zhang, B.; Wang, G.; Ma, D. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* **2019**, *123*, 777–794, doi:10.1016/j.bja.2019.07.027.
23. Cata, J.P.; Zavala, A.M.; Van Meter, A.; Williams, U.U.; Soliz, J.; Hernandez, M.; Owusu-Agyemang, P. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study. *Int. J. Hyperth. Off. J. Eur. Soc. Hyperthermic Oncol. North Am. Hyperth. Group* **2018**, *34*, 538–544, doi:10.1080/02656736.2017.1368096.
24. Vaswani, J.P.; Debata, D.; Vyas, V.; Pattil, S. Comparative Study of the Effect of Dexmedetomidine Vs. Fentanyl on Haemodynamic Response in Patients Undergoing Elective Laparoscopic Surgery. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR* **2017**, *11*, UC04–UC08, doi:10.7860/JCDR/2017/27020.10578.
25. Beloeil, H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2019**, *33*, 353–360, doi:10.1016/j.bpa.2019.09.002.

26. Chen, C.; Huang, P.; Lai, L.; Luo, C.; Ge, M.; Hei, Z.; Zhu, Q.; Zhou, S. Dexmedetomidine improves gastrointestinal motility after laparoscopic resection of colorectal cancer: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)* **2016**, *95*, e4295, doi:10.1097/MD.0000000000004295.
27. Cho, J.S.; Kim, H.-I.; Lee, K.-Y.; An, J.Y.; Bai, S.J.; Cho, J.Y.; Yoo, Y.C. Effect of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion on Postoperative Bowel Movements in Patients Undergoing Laparoscopic Gastrectomy: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Medicine (Baltimore)* **2015**, *94*, e959, doi:10.1097/MD.0000000000000959.
28. Aubrun, F.; Nouette Gaulain, K.; Fletcher, D.; Belbachir, A.; Beloeil, H.; Carles, M.; Cuvillon, P.; Dadure, C.; Lebuffe, G.; Marret, E.; et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth. Réanimation* **2016**, *2*, 421–430, doi:10.1016/j.anrea.2016.09.006.
29. Toulouse, E.; Masseguin, C.; Lafont, B.; McGurk, G.; Harbonn, A.; A Roberts, J.; Granier, S.; Dupeyron, A.; Bazin, J.E. French legal approach to clinical research. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **2018**, *37*, 607–614, doi:10.1016/j.accpm.2018.10.013.
30. Chambrier, C.; Sztark, F.; Société Francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP); Société française d’anesthésie et réanimation (SFAR) French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial nutrition for elective surgery in adults. *J. Visc. Surg.* **2012**, *149*, e325-336, doi:10.1016/j.jviscsurg.2012.06.006.
31. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* **2004**, *240*, 205–213, doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

## Données complémentaires

Tableau S1: Caractéristiques initiales et résultats apparentés dans l'ensemble de la population étudiée

	<b>Tous (n=102)</b>	<b>Opioid Anesthesia (n=53)</b>	<b>Opioid-free anesthesia (n=49)</b>	<b>P</b>
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
<b>Age (Années)</b>	62 [52-68]	61 [50-67]	63 [57-68]	0.27
<b>Sexe masculin</b>	45 (44%)	24 (45%)	21 (43%)	0.97
<b>IMC(kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.6 (5.2)	26.1 (5.0)	27.2 (5.5)	0.28
<b>Score ASA</b>	2 [2-2]	2 [2-2]	2 [2-3]	0.03
<b>Chimiothérapie néoadjuvante</b>	80 (78%)	45 (85%)	35 (71%)	0.16
<b>Grade nutritionnel</b>	2 [2-2]	2 [2-2]	2 [2-2]	0.42
<b>Caractéristiques per-opératoires</b>				
<b>Analgésie péridurale</b>	58 (57%)	29 (55%)	29 (59%)	0.80
<b>Durée de chirurgie (heures)</b>	6.5 [5.5-7.5]	6.0 [5.0-7.0]	7.0 [6.0-8.0]	0.03
<b>Durée d'anesthésie (heures)</b>	8.5 [7.1-9.5]	8.0 [6.5-9.0]	9.0 [7.5-10.0]	0.03
<b>Noradrénaline per-opératoire</b>	72 (71%)	33 (62%)	39 (80%)	0.09
<b>Remplissage vasculaire (mL/kg)</b>	73.3 [59.2-87.0]	76.0 [59.4-87.6]	72.7 [59.2-85.7]	0.64
<b>Index de Carcinose Péritonéale</b>	6.5 [3.0-12.2]	6.0 [2.0-10.0]	9.0 [5.0-16.5]	0.02
<b>Anastomose</b>	73 (72%)	38 (72%)	35 (71%)	1
<b>Stomie</b>	36 (35%)	16 (30%)	20 (41%)	0.36
<b>Résection digestive</b>	102 (100%)	53 (100%)	49 (100%)	1
<b>Chimiothérapie intrapéritonéale aux sels de platine</b>	18 (18%)	13 (25%)	5 (10%)	0.10

<b>Caractéristiques post-opératoires immédiates (24 premières heures)</b>				
<b>Consommation de morphine (mg)</b>	6.0 [0.0-17.0]	11.0 [1.0-23.0]	3.0 [0.0-11.0]	0.01
<b>Score maximal de douleur (/10)</b>	4.0 [3.0-5.0]	4.0 [3.0-6.0]	4.0 [2.0-5.0]	0.33
<b>Durée de la perfusion en noradrénaline (heures)</b>	4.0 [0.0-7.0]	3.5 [0.0-6.0]	5.5 [2.0-13.8]	0.01
<b>Complications post-opératoires</b>				
<b>Respiratoires</b>	28 (28%)	13 (25%)	15 (31%)	0.64
<b>Infection du site opératoire</b>	46 (45%)	23 (43%)	23 (47%)	0.87
<b>Dénutrition sévère</b>	46 (45%)	23 (43%)	23 (47%)	0.87
<b>Hématologiques</b>	16 (16%)	11 (21%)	5 (10%)	0.23
<b>Insuffisance rénale</b>	102 (100%)	53 (100%)	49 (100%)	1
<b>Score KDIGO</b>	1.0 [1.0-1.75]	1.0 [1.0-2.0]	1.0 [1.0-1.0]	0.26
<b>Score de Clavien Dindo</b>	2.0 [2.0-2.0]	2.0 [2.0-3.0]	2.0 [2.0-3.0]	0.71
<b>Ré-hospitalisation dans les 90 jours</b>	32 (31%)	19 (36%)	13 (27%)	0.42
<b>Réadmission en réanimation</b>	17 (17%)	8 (15%)	9 (18%)	0.86
<b>Mortalité à J90</b>	5 (5%)	2 (4%)	3 (6%)	0.91
<b>Caractéristiques de réhabilitation</b>				
<b>Délai avant reprise d'une alimentation orale suffisante (jours)</b>	7.0 [5.5-10.0]	7.0 [5.8-9.3]	7.0 [5.5-10.0]	0.54
<b>Délai avant mise au fauteuil (jours)</b>	2.0 [1.0-2.0]	2.0 [1.0-2.0]	2.0 [1.0-2.0]	0.34
<b>Durée d'hospitalisation (jours)</b>	24.5 [17.0-46.8]	24.0 [18.0-34.0]	25.0 [17.0-52.0]	0.42

Tableau S2: résultats de la régression linéaire multivariée modélisant la consommation de morphine (en milligrammes en équivalent intraveineux) au cours des 24 premières heures après la chirurgie sur les données complètes de la population de cas.

*Ce tableau présente une modélisation de la consommation de morphine proportionnellement au paramètre correspondant, une valeur positive indique une augmentation proportionnelle au paramètre et une valeur négative indique une relation inversement proportionnelle. Par exemple pour l'âge, la consommation de morphine est diminuée de 0.32 mg pour chaque année supplémentaire.*

	<b>Réduction de la consommation de morphine (mg) [Intervalle de confiance à 95%]</b>	<b>p</b>
<b>Opioid-free anesthesia</b>	-5.4 [-10.77 -0.03]	0.049
<b>Age (années)</b>	-0.32 [-0.55 -0.08]	0.009
<b>Sexe masculin</b>	0.09 [-5.21 5.38]	0.974
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0.09 [-0.61 0.44]	0.740
<b>Analgésie péridurale</b>	-9.41 [-14.75 -4.07]	0.001
<b>Score ASA</b>	-2.08 [-7.06 2.9]	0.408
<b>Durée de la chirurgie (heures)</b>	-0.29 [-2 1.43]	0.740

**Contexte:** La chirurgie de cytoréduction avec chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP) est responsable de douleurs post-opératoires majeures. Il est essentiel de réduire la douleur et la consommation de morphine post-opératoire.

**Matériel et méthodes:** Nous avons réalisé une étude rétrospective dans un hôpital universitaire en comparant les patients bénéficiant d'une CHIP sous OFA aux patients bénéficiant d'une CHIP sous OA en utilisant une méthode d'appariement sur un score de propension. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de l'OFA sur la consommation de morphine au cours des 24 premières heures post-opératoire.

**Résultats:** L'étude incluait 102 patients, appariés sur un score de propension. Cette méthode a permis de sélectionner 34 paires uniques de patients pour l'analyse statistique. La consommation de morphine était moindre dans le groupe OFA que dans le groupe OA (3.0[0.00-11.0]mg/24h vs. 13.0[2.5-25.0]mg/24h; p=0.02). En analyse multivariée, l'OFA était associée avec une réduction de 7.2[0.5-13.9] mg de morphine en post-opératoire (p=0.04). Le taux d'insuffisance rénale avec un score KDIGO  $\geq 1$  était plus bas dans le groupe OFA par rapport au groupe OA (11.8% vs. 38.2%; p=0.01). Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la durée d'anesthésie ou de chirurgie, l'utilisation de noradrénaline, le volume de remplissage vasculaire, les complications post-opératoires, le taux de ré-hospitalisation ou d'admission en réanimation à 90 jours, la mortalité et la réhabilitation post-opératoire.

**Conclusion:** Nos résultats suggèrent que l'OFA au cours des CHIP est une méthode semblant sûre et associée à moins de consommation de morphine et d'insuffisance rénale.

**Mots clés :** chirurgie cytoréductrice, chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale, morphiniques, alpha 2 agonistes, opioid-free anesthesia, analgésie, postopératoire, douleur post-opératoire, chirurgie, anesthésie.