



HAL
open science

Effet d'épargne morphinique peropératoire de la perfusion continue de lidocaïne intraveineuse en chirurgie bariatrique : une étude randomisée prospective

Claire Nicolle

► To cite this version:

Claire Nicolle. Effet d'épargne morphinique peropératoire de la perfusion continue de lidocaïne intraveineuse en chirurgie bariatrique : une étude randomisée prospective. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03287493

HAL Id: dumas-03287493

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03287493v1>

Submitted on 15 Jul 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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : Jeudi 3 Septembre 2020

par

Mme NICOLLE Claire

Née le 12 Mars 1991 à Le Mans (72)

TITRE DE LA THÈSE :

**Effet d'épargne morphinique peropératoire de la perfusion
continue de lidocaïne intraveineuse en chirurgie bariatrique :
une étude randomisée prospective**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis GERARD

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Luc HANOUS

Monsieur le Professeur Arnaud ALVES

Monsieur le Docteur Yannick LE ROUX

Madame le Docteur Marion ZAMPARINI

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marion ZAMPARINI

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile

M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

M. VEYSSIERE Alexis Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale Médecine générale

M. COUETTE Pierre-André Médecine générale

Mme NOEL DE JAEGHER Sophie Médecine générale

M. PITHON Anni Médecine générale

M. SAINMONT Nicolas Médecine générale

Mme SCHONBRODT Laure Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle Pharmacologie fondamentale

Mme DERLON-BOREL Annie Hématologie

Mme LEPORRIER Nathalie Génétique

Remerciements

A mon Maitre et Président du jury, **Monsieur le Professeur Jean-Louis Gérard,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver dans ce travail ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond respect.

A mon Maitre et Juge, **Monsieur le Professeur Jean-Luc Hanouz,**
Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie pour vos conseils, votre aide, ainsi que votre soutien et votre bienveillance dans notre épanouissement à tous au sein notre spécialité.

A mon Maitre et Juge, **Monsieur le Professeur Arnaud Alves,**
Vous me faites l'honneur de siéger parmi ce jury de thèse, je vous en remercie.

A mon Maitre et Juge, **Monsieur le Docteur Yannick Le Roux,**
Vous me faites l'immense honneur de juger ce travail, recevez mon respect et mes remerciements les plus sincères. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre générosité au cours de la réalisation de ce projet. Vous vous révélez d'une précision incroyable pour le monitoring des curares.

A ma Directrice de thèse, **Madame le Docteur Marion Zamparini,**
Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail, merci infiniment pour ta disponibilité et tes nombreux conseils. Tu as su être une perle pour me soutenir, m'encourager, m'écouter et refaire le monde avec moi.

Merci à ceux qui se sont investis dans ce travail :

Madame le Docteur Anne-Lise Fiant, merci pour ton soutien et ta rigueur. Tu es une véritable source d'inspiration.

Felipe, tu me connais depuis mes premiers pas en médecine, merci infiniment pour tes encouragements, ton dynamisme et tes conseils. Tu as su être un soutien indéfectible et ce travail n'aurait pas vu le jour sans toi.

L'ensemble de l'équipe du bloc Ouest, sa persévérance et sa motivation pour la réalisation de ce travail. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble en salle de chirurgie bariatrique. Les chirurgiens bariatriques, **Messieurs les Docteur Le Roux, Menahem, Lee Bion et Marion**, les anesthésistes **Messieurs les Docteur Flais, Primel, Besson, Bonnet et Mesdames les Docteur Zamparini, Fiant et Fobe**, je vous remercie de vous être tant investis, néanmoins les résultats de vos pronostics ne seront pas dévoilés dans cet écrit.

Je tiens également à remercier :

Baptiste. Parce que tu me rends chanceuse et heureuse chaque jour. Je ne peux rêver meilleure personne à mes côtés. Merci infiniment d'être là.

Mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel et vos conseils. Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi. Vous m'avez donné le goût de prendre soin des autres. J'espère vous rendre fiers chaque jour.

Pour toi, Vincent, j'espère me révéler à la hauteur de l'exemple que tu m'as donné depuis toujours. Tu es un grand frère et un père extraordinaire. Je te souhaite beaucoup de bonheur à toi ainsi qu'à toute ta petite famille.

Marie, merci pour ton écoute, tes nombreux conseils et de prendre tant soin de mon frère.

Gabriel, qu'il puisse réaliser ses rêves.

Sylvie, ma maman en anesthésie, merci de m'avoir donné le goût pour cette spécialité passionnante, tu as assisté à mes premiers pas et tu m'as fait grandir. Merci infiniment de m'avoir pris sous ton aile et de m'avoir tant appris.

Elise et Oriane, mes amies en or, jamais très loin, dans les bons comme les mauvais coups, merci pour notre précieuse amitié et pour tout le reste.

Pour mes amies de cœur, **Carole, Margaux, Romane, Céline, Maryline et Chloé**, je suis chanceuse d'avoir croisé votre chemin. Merci d'être toujours là.

A mes cointernes, **Carole, Mathilde, Clémentine, Roxane, JB, Robin, Kevin, Caroline, Ludo, Amaury, Nico, Alina, les internes des promos du dessus et du dessous**, pour tous nos fous rires, nos plaintes, nos pleurs, nos joies et surtout nos indispensables pauses café. J'ai eu beaucoup de plaisir à tant partager avec vous.

A tous les anesthésistes et réanimateurs que j'ai eu la chance de croiser, merci de m'avoir donné goût à notre belle spécialité. Je vous suis reconnaissante de m'avoir appris la rigueur, la précision et d'avoir été une source d'inspiration. Vous avez été d'une bienveillance incroyable, j'espère vous faire honneur à travers mon exercice.

Les infirmiers anesthésistes, indissociables de notre métier, merci de m'avoir tant appris.

A l'ensemble du département de l'Anesthésie-Réanimation du CHU de Caen, merci de m'avoir accueillie dans cette grande famille.

Abréviations

AIVOC	Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANI	Analgesia Nociception Index
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARA 2	Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2
ASA	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System
BIS	Index Bispectral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FC	Fréquence Cardiaque
HAD	Hospital Anxiety and Depression
hTA	Hypotension Artérielle
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Index de Masse Corporelle
IRSN	Index de Réponse aux Stimuli Nociceptifs
IV	Intraveineux
IVSE	Intraveineux à la Seringue Electrique
MAC	Minimal Alveolar Concentration
NASH	Non Alcoholic SteatoHepatitis

NMDA	N-méthyl-D-Aspartate
NVPO	Nausées – Vomissements Post-Opératoires
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL 1	Opioid Receptor Like 1
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PAS	Pression Artérielle Systolique
PKC	Protéine Kinase C
RAAC	Récupération Accélérée Après Chirurgie
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RAU	Rétention Aigue d'Urine
RDP	Réflexe de Dilatation Pupillaire
SAOS	Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
SpO2	Saturation Pulsée en Oxygène
SSPI	Salle de Surveillance Post Interventionnelle
VNI	Ventilation Non Invasive

Tableaux et figures

Tableaux

Tableau I : Caractéristiques générales de la population.

Tableau II : Caractéristiques des chirurgies.

Tableau III : Consommation de rémifentanil peropératoire.

Tableau IV : Consommation peropératoire en agents anesthésiques.

Tableau V : Consommation peropératoire en agents vasopresseurs.

Tableau VI : Valeurs moyennes peropératoires de pression artérielle et de fréquence cardiaque.

Tableau VII : Doses bolus et totale de lidocaïne intraveineuse reçue en peropératoire selon l'IMC.

Tableau VIII : Caractéristiques post-opératoires immédiates en salle de réveil.

Figures

Figure 1 : Schéma neurobiologique des effets pro et anti-nociceptifs des opiacés.

Figure 2 : Structure moléculaire de la lidocaïne.

Figure 3 : Diagramme de flux.

Figure 4 : Concentration plasmatique de lidocaïne.

Table des matières

I. GENERALITES	1
A. Obésité et chirurgie bariatrique	1
1. Epidémiologie	1
2. Bénéfices de la chirurgie bariatrique	1
3. Risques péri-opératoires en chirurgie bariatrique	2
B. Morphiniques	2
1. Mécanisme d'action	2
2. Effets indésirables	4
C. Stratégie d'épargne morphinique	5
1. Moyens	5
2. Avantages	6
D. Lidocaïne	7
1. Mécanismes d'action	7
2. Propriétés	8
a) Effets anti-inflammatoires	9
b) Propriétés analgésiques et anti-hyperalgésiques	9
c) Effets peropératoires sur la consommation d'hypnotiques et de morphiniques	11
3. Contre-indications et précautions d'emploi	12
II. INTRODUCTION	14
A. Etude princeps	14
B. Etude ancillaire	15
III. MATERIELS ET METHODE	15
A. Schéma de l'étude	15
1. Type d'étude	15
a) Consentement et informations aux patients	16
b) Randomisation	16
c) Aveugle	16
B. Mise en œuvre de l'étude	17
1. Protocole d'anesthésie	17

2.	Sélection des patients	19
a)	Critères d'inclusion	19
b)	Critères d'exclusion	19
3.	Critères de jugement	20
4.	Données recueillies	20
a)	En pré-opératoire	20
b)	En peropératoire	21
c)	En post-opératoire	22
5.	Analyse statistique	23
IV.	RESULTATS	24
1.	Caractéristiques de la population étudiée	24
2.	Consommation de rémifentanil peropératoire	27
3.	Autres traitements administrés	28
4.	Protocole et dosages de lidocaïne	30
5.	Période post-opératoire immédiate	31
V.	DISCUSSION	33
1.	Résultat principal	32
2.	Critères secondaires	35
a)	Stabilité hémodynamique	36
b)	Epargne hypnotique peropératoire	36
c)	Dosages peropératoires de lidocaïne	37
VI.	CONCLUSION	39
	BIBLIOGRAPHIE	40
	Annexes	46
	Annexe 1 : Echelle HAD	
	Annexe 2 : Echelle EVA	
	Annexe 3 : Echelle de RASS – Richmond Agitation Sedation Scale	
	Annexe 4 : Evaluation de la fatigue physique	
	Annexe 5 : Evaluation de l'humeur	
	Annexe 6 : Echelle de Spiegel	
	Annexe 7 : Fiche de déclaration des effets indésirables graves	

I. GENERALITES

A. Obésité et chirurgie bariatrique

1. Epidémiologie

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) évalue à 1,9 milliard les adultes en surpoids en 2016, dont 650 millions concernés par l'obésité dans le monde. Ces chiffres ont triplé depuis 1975 et sont en augmentation chez les enfants et les adolescents. L'obésité définie par un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², constitue ainsi un problème de santé publique préoccupant, elle est la 2^e cause de mortalité évitable [1]. A ce jour, la prévalence de l'obésité en France est quant à elle estimée à 17% des adultes de 18 à 74 ans, selon l'étude ESTEBAN [2] réalisée par le Ministère en charge de la Santé entre 2014 et 2016.

2. Bénéfices de la chirurgie bariatrique

Il existe plusieurs traitements de l'obésité. Parmi ceux-ci, la chirurgie bariatrique s'inscrit dans une prise en charge multidisciplinaire [3] incluant la prise en compte d'aspects psychologiques et nutritionnels. Elle a mis en évidence un bénéfice global concernant la qualité de vie et la morbi-mortalité. En effet, il est montré après chirurgie une amélioration voire une guérison des complications liées à l'obésité telles que le diabète ou le syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Elle constitue le seul traitement efficace sur la perte de poids à long terme [4].

3. Risques péri-opératoires en chirurgie bariatrique

La prise en charge péri-opératoire des patients obèses est en évolution notamment avec l'émergence des concepts d'épargne morphinique et de réhabilitation précoce après chirurgie. Ces derniers s'adaptent parfaitement à cette population concernée par la chirurgie bariatrique dans la mesure où les nombreuses comorbidités et les modifications physiologiques liées à l'obésité exposent à un risque élevé de complications péri-opératoires. Une prise en charge optimale de ces patients orientée sur l'analgésie, la limitation de la consommation de morphiniques et la réhabilitation précoce permet de réduire ce risque de complications.

B. Morphiniques

1. Mécanisme d'action

La morphine et ses dérivés constituent les analgésiques de référence dans la prise en charge péri-opératoire des patients. En effet, ces molécules facilement maniables offrent des propriétés analgésiques garantissant une stabilité hémodynamique peropératoire avec peu d'effets dépresseurs myocardiques et vasculaires.

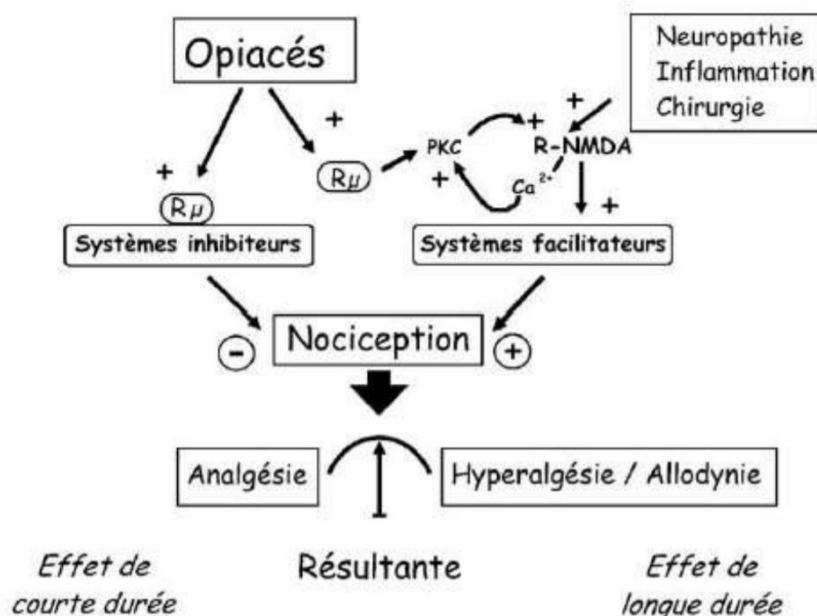
Les morphiniques agissent sur les récepteurs opioïdes μ , δ , κ et Opioid Receptor Like 1 (ORL1) qui sont des récepteurs couplés aux protéines G. Le récepteur μ est principalement impliqué dans l'effet analgésique des opioïdes.

Au niveau central, ces derniers ont une action dans la diminution de la composante affective de la douleur et de la transmission du message nociceptif au niveau supra-spinal. Au niveau spinal, ils renforcent les contrôles inhibiteurs de la douleur et inhibent les influx nociceptifs.

Cependant, l'utilisation des opioïdes à forte dose est responsable d'une hyperalgésie se manifestant notamment par une allodynie et une tolérance aigue à la morphine. Une exposition prolongée aux opioïdes en péri-opératoire entraine une hyperalgésie induite par une sensibilisation nociceptive centrale s'ajoutant à une hyperalgésie périphérique générée par les lésions nerveuses et la réaction inflammatoire liée au geste chirurgical [5]. Cette sensibilisation est entraînée par l'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) médiés par une protéine kinase libérée au cours de l'activation du récepteur μ .

Cette protéine kinase est responsable d'un afflux d'ions calciques post-synaptiques responsable de circuit d'activation des protéines kinases et donc des récepteurs NMDA. Par ailleurs, il s'y associe synthèse de cytokines augmentant le glutamate en pré-synaptique, médiateur excitateur du récepteur NMDA [6].

Figure 1 : Schéma neurobiologique [6] des effets pro et anti-nociceptifs des opiacés.



Sensibilisation centrale des neurones spinaux situés dans la corne dorsale de la moelle responsable d'une diminution du seuil de douleur et d'hyperalgésie et activation du système opioïde anti-nociceptif.

L'action des opioïdes est donc à la fois anti-nociceptive et pro-nociceptive. C'est une balance entre ces deux propriétés qui assure l'analgésie.

2. Effets indésirables

Bien qu'ayant des propriétés analgésiques et offrant une stabilité hémodynamique péri-opératoire indéniable, les morphiniques sont responsables de nombreux effets indésirables préjudiciables pour la réhabilitation post-opératoire et le confort du patient.

Parmi eux :

- Hyperalgésie
- Dépression respiratoire et rigidité thoracique
- Bronchoconstriction
- Nausées et vomissements
- Constipation et retard à la reprise du transit
- Rétention aigue d'urine
- Asthénie
- Sédation
- Prurit
- Confusion
- Xérostomie

Les effets secondaires des morphiniques sont dose-dépendants [7].

Ces effets indésirables peuvent s'avérer particulièrement néfastes au cours de la prise en charge péri-opératoire du sujet obèse en chirurgie bariatrique notamment par la survenue de nausées et vomissements, le retard à la reprise du transit, les risques

de somnolence et d'hypoventilation favorisant les atélectasies post-opératoires et la majoration d'un éventuel syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Parmi eux, l'hyperalgésie aux opioïdes est responsable d'une majoration des douleurs postopératoires, de la consommation d'antalgiques et de morphine, de douleurs chroniques résiduelles, de l'allongement du temps d'hospitalisation et de réhabilitation.

L'épargne morphinique et l'analgésie multimodale semblent être des moyens efficaces de prévention des effets indésirables des morphiniques et de l'hyperalgésie.

La redéfinition de l'utilisation des morphiniques notamment dans une visée d'épargne et le concept d'analgésie multimodale semblent des moyens de prévenir l'apparition de ses effets indésirables et de l'hyperalgésie.

C. Stratégie d'épargne morphinique

1. Moyens

Le concept d'analgésie multimodale ou « analgésie balancée » [8], développé dans les années 1990, a comme principal but de réduire le recours aux morphiniques associés à leurs effets indésirables et notamment l'effet hyperalgésiant. Elle vise à soulager la douleur en potentialisant les techniques et les molécules analgésiques non morphiniques.

Plusieurs substances sont disponibles parmi lesquelles, on distingue :

- Les agents analgésiants dont l'effet principal est anti-nociceptif parmi lesquels le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Les agents anti-hyperalgésiants prévenant les phénomènes de sensibilisation centrale intervenant dans les douleurs post-opératoires que sont la lidocaïne

intraveineuse, la kétamine, le néfopam, les gabapentinoïdes ou le protoxyde d'azote.

- Les anesthésiques locaux intervenant dans l'anesthésie loco-régionale permettant une analgésie puissante et efficace dans le but d'une mobilisation et rééducation fonctionnelle postopératoire.

La lidocaïne qui fait l'objet de ce travail s'inscrit parfaitement dans cette démarche d'analgésie balancée reposant sur l'association de plusieurs molécules complémentaires afin de limiter le recours aux analgésiques morphiniques, avec les effets indésirables qu'ils comportent.

2. Avantages

L'analgésie multimodale s'inscrit ainsi dans la récupération accélérée après chirurgie (RAAC) permettant au patient de bénéficier d'une prise en charge globale et multidisciplinaire dans le but d'une réhabilitation plus rapide de ses capacités fonctionnelles et cognitives après chirurgie.

La réhabilitation accélérée après chirurgie a été décrite pour la première fois dans les années 1990 par H Kehlet, elle comprend un ensemble de moyens visant à limiter les perturbations induites par une chirurgie donnée [9]. Les principes de ce concept concourent à un meilleur confort post-opératoire des patients, une réduction de la morbi-mortalité péri et postopératoire ainsi qu'une diminution de la durée de séjour hospitalier et donc de ses coûts.

Ce concept est particulièrement intéressant en chirurgie bariatrique. En effet, l'épargne morphinique induite par l'analgésie multimodale et notamment la lidocaïne évite une somnolence post-opératoire ou un retard de réveil et permet une

réalimentation et une mobilisation précoce. D'autre part, elle préserve l'activation de l'hyperalgésie liée aux morphiniques et prévient les douleurs post-opératoires.

D. Lidocaïne

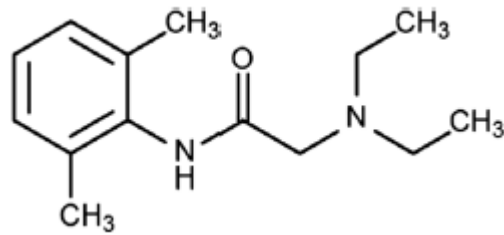
La lidocaïne en perfusion intraveineuse apparaît comme une thérapeutique prometteuse notamment au titre de l'analgésie et de l'épargne morphinique grâce à ces propriétés anti-hyperalgésiques, anti-inflammatoires et analgésiques.

1. Mécanismes d'action

La lidocaïne a été synthétisée pour la première fois en 1943, elle est le chef de file des anesthésiques locaux de la classe des amides et un anti-arythmique de type Ib.

La lidocaïne est une base faible avec un pKa de 7,94. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques, à plus de 80%, d'action courte avec une demi-vie plasmatique de redistribution 8 à 17 minutes et une demi-vie d'élimination de 87 à 108 minutes [26]. Son métabolisme est principalement hépatique par l'intermédiaire des cytochromes P450 principalement 1A2. Elle a un fort coefficient d'extraction hépatique, rendant sa clairance dépendant principalement du débit sanguin hépatique. Son excrétion est rénale à 10% sous forme inchangée et 90% sous forme de métabolites. Les métabolites de la lidocaïne sont le monoethylglycylxylylidide (MEGX) et le glycylxylylidide (GX), excrétés par voie urinaire.

Figure 2 : Structure moléculaire de la lidocaïne



La lidocaïne inhibe la transmission du potentiel d'action par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants. Elle agit également en bloquant les canaux potassiques au niveau des cardiomyocytes et interagit avec les récepteurs à l'acétylcholine et sérotoninergiques [10].

Ses effets sont dose-dépendants.

2. Propriétés

Ses propriétés les plus importantes sont ses effets anti-arythmiques et analgésiques par son action sur les canaux sodiques voltage dépendants. Elle est de ce fait particulièrement utilisée pour l'anesthésie locale et locorégionale.

Administrée par voie intraveineuse, la lidocaïne exerce des effets anti-inflammatoires, anti-hyperalgésiques et antalgiques notamment car elle implique des récepteurs des voies de la douleur et de son contrôle tels que les canaux potassiques, les récepteurs cholinergiques muscariniques, les récepteurs dopaminergiques ou encore les récepteurs NMDA.

a) *Effets anti-inflammatoires*

La lidocaïne agit sur l'inhibition de l'activation leucocytaire et entre autres l'initiation des polynucléaires neutrophiles [11] et la libération des radicaux libres et de l'interleukine IB [12].

Les effets anti-inflammatoires sont principalement dus à l'inhibition des médiateurs de l'inflammation. Ils résultent dans le blocage de la libération des leucotriènes, de cytokines pro-inflammatoires et de l'histamine, de la mobilité et de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles et de l'action des macrophages empêchant ainsi leur chimiotactisme, leur margination, leur diapédèse et leur action de synthèse de médiateurs pro-inflammatoires [13]. Tout ceci concourt à des modulations de la perméabilité endothéliale. Cette inhibition est réalisée par l'activation de la sous unité Gαq des récepteurs membranaires couplés aux protéines G, entraînant un signal inhibiteur sur la voie de signalisation du TNFα.

Les effets anti-inflammatoires sont indépendants de l'action de la lidocaïne au niveau des canaux sodiques car observés à une concentration plasmatique inférieure à celle responsable du blocage des canaux sodiques.

Tous ces mécanismes inhibiteurs concourent à la diminution de l'œdème régional post-chirurgical.

b) *Propriétés analgésiques et anti-hyperalgésiques*

Les propriétés analgésiques s'exercent au niveau périphérique en inhibant les décharges nociceptives par augmentation du seuil d'excitabilité des fibres sensibles Aδ et C. Au niveau central, un premier niveau d'inhibition s'opère sur les récepteurs NMDA impliqués dans les phénomènes d'hyperalgésie et particulièrement au niveau médullaire. La deuxième voie d'inhibition centrale s'effectue au niveau des neurones

viscéromoteurs médullaires diminuant la transmission de l'influx nerveux nociceptif vers le cortex.

L'effet anti-hyperalgésique s'effectue notamment par l'inhibition des récepteurs NMDA et des neurokines limitant ainsi la dépolarisation post-synaptique des fibres nerveuses responsable de l'effet wind up, c'est-à-dire l'activation incontrôlée et l'hypersensibilité des voies de la douleur au niveau spinal constituant les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie.

Cui et al. [14] ont mis en évidence dans une population de rats une diminution significative de l'hyperalgésie induite par le rémifentanil chez les rats recevant de la lidocaïne de façon concomitante, du fait d'une action inhibitrice de cette dernière sur la Protéine Kinase C (PKC), médiateur des récepteurs NMDA.

La lidocaïne est donc particulièrement indiquée pour les douleurs neuropathiques et post-opératoires notamment par les propriétés énoncées précédemment.

Concernant l'analgésie post-opératoire, un effet d'épargne morphinique et une diminution des douleurs post-opératoires sont observés particulièrement pour les chirurgies urologiques, digestives et gynécologiques [15]. Les douleurs viscérales sont sensibles à la lidocaïne intraveineuse. Par ailleurs, par ses effets anti-inflammatoires et d'épargne morphinique mais également par une action locale sur la motilité intestinale, l'utilisation de la lidocaïne permet une réduction du temps d'iléus paralytique post-opératoire en permettant une reprise plus rapide du transit offrant ainsi la possibilité de réduire le séjour hospitalier [16] [17].

c) *Effets peropératoires sur la consommation d'hypnotiques et de morphiniques*

Plusieurs études ont montré une épargne sur les concentrations d'hypnotiques et de morphiniques administrées en peropératoire.

En effet, Kaba et al. [18] ont montré dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo que l'administration intraveineuse de lidocaïne diminue les consommations de sévoflurane peropératoires de 35%, les consommations de sufentanil peropératoires de 20% et de piritramide dans les 24 premières heures post opératoires de 50% au cours des colectomies par voie coelioscopique.

De même, Hamp et al. [19] ont mis en évidence une diminution significative de la concentration minimale alvéolaire ou Minimal Alveolar Concentration (MAC) de sévoflurane de 0.03% après administration de bolus intraveineux de lidocaïne à 1.5 mg/kg dans une population de patients ASA 1 ou 2 âgés de 30 à 65 ans bénéficiant d'une chirurgie générale nécessitant une incision cutanée d'au moins 3 cm.

Bazin et al. [20] ont montré également l'effet d'épargne hypnotique de la lidocaïne intraveineuse chez des patients bénéficiant d'une chirurgie colorectale majeure avec des MAC moyennes significativement plus importantes dans le groupe placebo pour des valeurs de BIS équivalentes.

Cependant l'effet hypnotique de la lidocaïne ne serait observé qu'en réponse à l'agression tissulaire induite par la chirurgie. L'effet anesthésique reposerait donc davantage sur un effet analgésique plus qu'hypnotique comme semble conclure l'étude de Hans et al. [21] comparant l'épargne en Propofol en présence ou non d'un stimulus nociceptif chirurgical.

Par ailleurs, la lidocaïne permettrait un meilleur contrôle des voies aériennes avec un effet sur la diminution du risque de survenue de bronchospasme, du réflexe de toux, de l'hyper-réactivité bronchique et du tonus du masseter [22] [23].

D'autres effets ont été reconnus comme des propriétés anti-thrombotiques [24], anti-tumorales [25], antimicrobiennes, neuroprotectrices ou encore bronchodilatatrices.

Ces propriétés ont été particulièrement démontrées en chirurgie abdominale, viscérale, urologique et gynécologique.

3. Contre-indications et précautions d'emploi

Les principales contre-indications de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse comprennent l'allergie, les troubles de la conduction de haut degré non appareillés, l'épilepsie non contrôlée, l'insuffisance hépatique du fait de son métabolisme, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale sévère.

La demi-vie d'élimination est allongée chez les patients insuffisants cardiaques du fait de la diminution du débit sanguin hépatique.

Dans la population âgée, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne est plus longue notamment par l'augmentation du volume de distribution et une diminution du débit sanguin hépatique.

Chez le patient obèse, la clairance de la lidocaïne est augmentée par rapport aux sujets non-obèses [26], en lien avec une augmentation du volume de distribution. Les doses d'administration sont en revanche classiquement calculées en fonction du poids idéal théorique.

On rappelle que la seule présentation pharmacologique disposant de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour une administration par voie intraveineuse est le Xylocard® [27].

La perfusion continue de lidocaïne doit faire l'objet d'une surveillance spécifique sur le plan hémodynamique et neurologique, afin de dépister l'apparition de toxicités liées à cet anesthésique local.

La toxicité de la lidocaïne intraveineuse se manifeste par des effets indésirables de type neurologique tels que des acouphènes, phosphènes, gout métallique, paresthésies voire convulsions ou coma mais aussi par des effets cardiotoxiques avec l'apparition de trouble de rythme ou de la conduction pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardio-respiratoire.

Une autre précaution d'emploi est la potentialisation des effets anesthésiques des différents agents pharmacologiques administrés, nécessitant un monitoring permettant de suivre la profondeur d'anesthésie et l'état hémodynamique du patient.

Pour maintenir des concentrations plasmatiques efficaces, le schéma d'administration classiquement décrit repose sur un bolus intraveineux de 1-1.5 mg/kg à l'induction suivi d'une perfusion continue de 2 mg/kg/h en peropératoire puis 1.33 mg/kg/h dès la fin de l'intervention pour une durée de perfusion de 24 à 48 heures [28] [29] [30].

La concentration toxique plasmatique de lidocaïne est de 5 µg/mL [27] [31]. Les principales études ayant procédé à des dosages avec les modalités d'administration décrites ci-dessus n'ont pas mis en évidence de surdosage. Cependant, ces études ne concernent pas des populations de sujets obèses.

II. INTRODUCTION

Du fait de ses propriétés d'épargne morphinique, anti-inflammatoires, anti-hyperalgésiques et de réduction de la durée d'iléus post-opératoire, la lidocaïne est particulièrement indiquée en chirurgie digestive. Elle a notamment fait l'objet de recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) en 2014 dans le cadre de la réhabilitation accélérée en chirurgie colorectale [30].

L'épargne morphinique apportée par la lidocaïne a été largement démontrée en chirurgie abdominale générale mais en revanche il y a très peu de données en chirurgie bariatrique quant à son efficacité et aux doses à administrer.

De Oliveira et al. [32] ont montré chez les patients obèses ayant recours à une chirurgie bariatrique sous coelioscopie une meilleure récupération post-opératoire avec une différence significative de 10 mg en équivalent morphine des médianes des consommations post-opératoires entre le groupe recevant la lidocaïne et le groupe placebo.

Néanmoins, il reste des incertitudes quant à la dose de lidocaïne à administrer dans cette population. En effet, il n'y a que peu d'études pharmacologiques concernant les dosages de lidocaïne chez les patients obèses.

A. Etude princeps

L'étude princeps mise en place au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen d'Octobre 2017 à Septembre 2018 visait à mettre en évidence les bénéfices de la perfusion continue de lidocaïne intraveineuse per opératoire chez les patients

majeurs bénéficiant d'une chirurgie bariatrique telle que la gastrectomie longitudinale ou le court-circuit gastrique.

Il s'agissait d'une étude randomisée monocentrique réalisée en double aveugle contre placebo dont le critère de jugement principal étudiait la consommation morphinique en post opératoire ainsi que la réhabilitation précoce après chirurgie chez ces patients.

B. Etude ancillaire

L'étude ancillaire faisant l'objet de cette thèse analyse l'effet d'épargne morphinique peropératoire de la lidocaïne intraveineuse en chirurgie bariatrique.

III. MATERIELS ET METHODE

A. Schéma de l'étude

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude interventionnelle prospective randomisée contre placebo en double aveugle en groupes parallèles, monocentrique au bloc opératoire de chirurgie digestive et urologique du CHU de Caen.

L'étude Xylobar a été approuvée par un comité de protection des personnes (CPP) indépendant (CPP Tours – Région Centre Ouest 1, ref 2017T1-08, 31 Mai, 2017) et autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

a) *Consentement et informations aux patients*

L'information orale et écrite concernant l'étude était délivrée dès la consultation d'anesthésie par le médecin recevant le patient. Celui-ci était recontacté par un investigateur quelques jours précédant l'intervention afin d'apporter des informations complémentaires si nécessaire. Son consentement écrit était recueilli à l'admission du patient à l'hôpital la veille ou le jour de l'intervention.

b) *Randomisation*

La randomisation des patients a été effectuée par bloc et stratifiée selon le type de chirurgie par un logiciel informatique. La distribution a été faite par l'attribution d'un numéro d'inclusion. La randomisation était réalisée le jour de l'intervention chirurgicale.

c) *Aveugle*

L'étude a été réalisée en double aveugle, ni les patients, ni les praticiens les prenant en charge ne connaissaient le bras d'affectation.

L'aveugle « patient » était assuré par la mise en place de la perfusion de lidocaïne ou de placebo une fois l'induction anesthésique effectuée.

L'aveugle « équipe soignante » était assuré par une préparation des seringues de la solution étude par une autre équipe d'anesthésie-réanimation d'une salle d'opération voisine. La préparation était réalisée au bloc opératoire, juste avant l'intervention chirurgicale, après randomisation. Les seringues préparées étaient ensuite confiées à l'équipe en charge du patient inclus.

B. Mise en œuvre de l'étude

1. Protocole d'anesthésie

Le protocole d'anesthésie dans cette étude était le protocole standard réalisé au bloc opératoire de chirurgie digestive du CHU de Caen dans le cadre de la chirurgie bariatrique.

Une prémédication par prégabaline 75 mg était administrée lorsque jugée nécessaire.

L'induction était réalisée par voie intra-veineuse par propofol et rémifentanil. La curarisation était assurée par atracurium ou rocuronium. Au cours de cette induction, le patient recevait un bolus de kétamine à la dose de 0.5 mg/kg de poids ajusté à visée anti-hyperalgésique, le bolus de solution étude et 8 mg de dexaméthasone.

L'antibioprophylaxie reposait sur de la céfoxitine ou clindamycine et gentamicine en cas d'allergie, selon les recommandations de la SFAR [33].

Les patients recevaient un bolus de 1µg/kg de poids ajusté de rémifentanil à l'induction de l'anesthésie, puis il était administré en perfusion continue selon la méthode du débit massique ou l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC), selon les pratiques habituelles du service.

La kétamine était administrée ensuite en entretien à la dose de 0.25 mg/kg/h calculée sur le poids ajusté. La perfusion continue était arrêtée 30 minutes avant la fin de l'intervention.

Après randomisation, le groupe interventionnel recevait un bolus de lidocaïne de 1,5 mg/kg de poids ajusté à l'induction relayé par une perfusion continue de lidocaïne à la dose de 2 mg/kg/h administrée en per opératoire. La posologie était secondairement diminuée à 1 mg/kg/h maintenue pendant 1 heure en post opératoire en salle de

surveillance post interventionnelle. Les doses administrées étaient calculées sur le poids corrigé.

Les patients du groupe contrôle recevaient quant à eux un bolus de 0.075 mL/kg de poids ajusté de sérum physiologique puis 0.1 mL/kg/h en intraveineux continu pendant la chirurgie diminué à 0.05 mL/kg/h pendant 1 heure en post opératoire en salle de surveillance post interventionnelle.

L'entretien de l'anesthésie était effectué par desflurane et rémifentanil adaptés pour des valeurs de l'index bispectral (BIS) entre 40-60.

Les posologies ont toutes été déterminées sur le poids corrigé du patient à l'exception de la succinylcholine et du suggamadex, selon la formule : Poids corrigé (en kilogramme) = (Poids réel – Poids idéal théorique) x 0,4 + Poids idéal théorique.

En peropératoire, le patient recevait en l'absence de contre-indication 40 mg de parecoxib avant incision, 1 g de paracétamol répété 2 heures après la première administration et 40 mg de néfopam.

L'analgésie peropératoire était par ailleurs assurée par l'infiltration des sites d'incision chirurgicale par un volume total de 20 mL de ropivacaïne 0.75%, soit 150 mg.

Les douleurs postopératoires immédiates étaient prises en charge par titration d'oxycodone IV ou 5 mg d'oxycodone orodispersible.

La prévention des nausées et vomissements post-opératoires était assurée par 1.25 mg de dropéridol et 8 mg de dexaméthasone.

2. Sélection des patients

La population à l'étude était constituée des patients obèses bénéficiant d'une chirurgie bariatrique par court-circuit gastrique ou gastrectomie longitudinale au CHU de Caen.

a) *Critères d'inclusion*

Pour pouvoir être inclus, les patients devaient :

- Être majeurs ;
- Être candidats à une chirurgie bariatrique de type court-circuit gastrique ou gastrectomie longitudinale ;
- Avoir signé le consentement éclairé de participation à l'étude ;
- Ne pas présenter de contre-indication à l'administration de lidocaïne en intraveineux.

b) *Critères d'exclusion*

Etaient exclus, les patients :

- Mineurs ;
- Non-inscrits au régime de sécurité sociale ;
- Ayant des antécédents d'allergie à un anesthésique local de type aminoamide ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- Ayant des contre-indications à la lidocaïne intraveineuse telles qu'une porphyrie, un trouble de conduction auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé, une épilepsie non contrôlée ou une hépatopathie sévère ;
- Ayant des antécédents chirurgicaux pouvant allonger la durée opératoire ;

- Recevant un traitement par corticothérapie ;
- Recevant un traitement par opiacés au long cours ;
- Nécessitant une surveillance intensive post-opératoire de plus de 24 heures ;
- Ayant une grossesse en cours ;
- Pour lesquels un autre geste chirurgical était prévu pendant l'intervention hormis la cholécystectomie ;
- N'ayant pas signé le consentement éclairé ;
- Inclus dans une autre étude.

3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude ancillaire était la dose totale de rémifentanil administrée en perfusion intraveineuse continue en peropératoire, exprimée $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

4. Données recueillies

a) *En pré-opératoire*

Les données recueillies concernaient des paramètres préopératoires tels que :

- Age
- Taille
- Sexe
- Indice de masse corporelle
- Poids réel, idéal et corrigé
- Classe ASA

- Evaluation de l'anxiété préopératoire par le questionnaire Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)
- Douleur préopératoire évaluée par l'Echelle Visuelle Analogique (EVA)
- Antécédents médicaux et chirurgicaux notamment l'hypertension artérielle, infarctus du myocarde, syndrome d'apnée du sommeil appareillé ou non, trouble ventilatoire obstructif ou restrictif, diabète, insulinoresquérance, dyslipidémie, insuffisance rénale, dyslipidémie, douleur chronique, maladie stéatosique

b) En peropératoire

Les données per opératoires recueillies étaient :

- Date et heure de l'induction,
- Durée de l'intervention,
- Type de chirurgie, de type court-circuit gastrique ou gastrectomie longitudinale
- Type de monitoring : BIS, pression artérielle non invasive, curarisation
- Type de ventilation peropératoire et paramètres ventilatoires
- Nombre de manœuvres de recrutement
- Fréquence cardiaque moyenne
- Pression artérielle moyenne
- Volume total de remplissage
- Recours aux vasopresseurs et dose
- Débit moyen de noradrénaline en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Nombre d'évènements peropératoires inattendus :
 - o Désaturation $\text{SpO}_2 < 90\%$
 - o Hypotension artérielle

- Transfusion de produits sanguins labiles
- Profondeur de sédation inadaptée
- Complication chirurgicale
- Total des drogues administrées
 - Dexaméthasone, rémifentanyl, kétamine, atracurium, néfopam, dropéridol, parecoxib
 - Taux moyen d'halogéné expiré
 - Oxycodone
 - Médicament expérimental (lidocaïne ou solution de NaCl 0,9%)
- Concentration de lidocaïne plasmatique sur un prélèvement effectué à la sortie de salle d'opération

c) En post-opératoire

Les données relevées étaient :

- Heure d'arrivée et de sortie de Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI)
- Heure d'extubation
- Score de sédation par l'échelle de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) à l'extubation, après Ventilation Non Invasive (VNI) et à la sortie de SSPI
- Score de douleur évaluée par l'EVA en SSPI
- Consommation en équivalent oxycodone IV
- Survenue d'événements indésirables tels que la survenue de désaturation, le recours à une seconde séance de VNI, une hypotension ou hypertension artérielle, une reprise chirurgicale, de nausées ou vomissements, effets indésirables aux aminoamides

- Concentration de lidocaïne plasmatique sur un prélèvement effectué à l'arrêt de la perfusion continue de lidocaïne
- Au cours de l'hospitalisation à J0, J1, J2 et J3 post-opératoire :
 - Score de douleur au repos et au cours de la mobilisation par l'EVA
 - Score de fatigue physique par échelle numérique
 - Score de satisfaction et d'humeur par échelle numérique
 - Qualité du sommeil évaluée par l'échelle de Spiegel
 - La survenue de nausées et/ou de vomissements
 - Heure de la première déambulation
 - Heure de reprise de l'autonomie pour l'hygiène corporelle
 - Heure de reprise des gaz et du transit
 - Présence d'un patient de chirurgie bariatrique comme voisin de chambre

5. Analyse statistique

Le critère principal était une donnée quantitative continue et les critères de jugement secondaires sont exprimés en valeurs de moyenne et d'écart type.

Les données ont été analysées par un test de Student ou analyse de variance afin de détecter une différence significative.

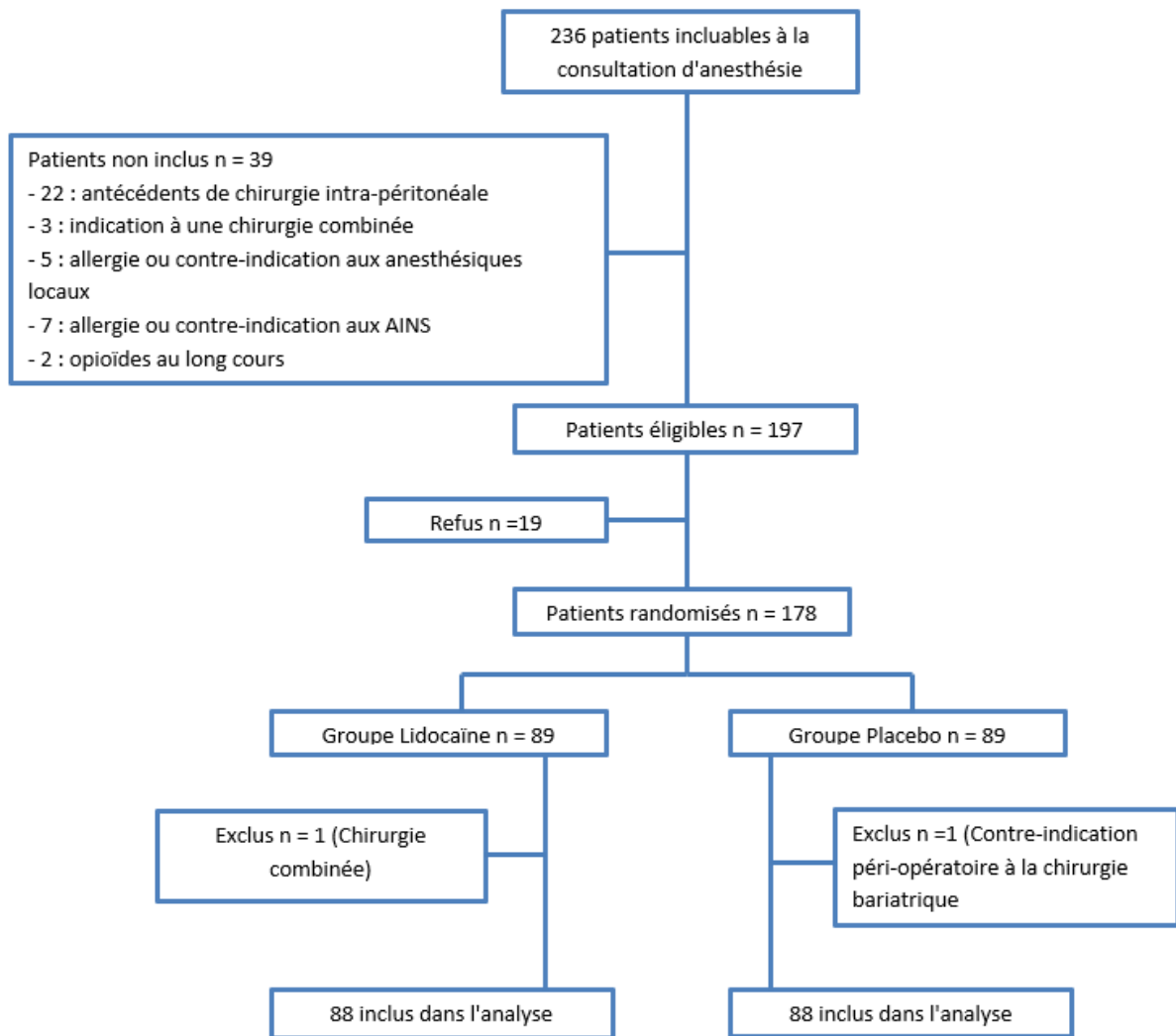
L'analyse a fait appel au logiciel IBM-SPSS 22.0. Pour l'ensemble des analyses, l'erreur de première espèce est égale à 5%. Le risque de seconde espèce est de 10%, soit une puissance de 90%.

IV. RESULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

178 patients ont été inclus dans cette étude, menée d'Octobre 2017 à Septembre 2018 au sein du pôle d'anesthésie et de chirurgie digestive du CHU de Caen. Le diagramme de flux est représenté par la Figure 3. Dans le groupe lidocaïne, un patient a été exclu du fait de la réalisation d'une chirurgie combinée (ablation d'un anneau gastrique et réalisation d'un court-circuit gastrique). Dans le groupe Placebo, un patient a été exclu pour avoir présenté dans la période péri-opératoire une contre-indication à la réalisation d'une chirurgie bariatrique qui était la présence d'un calcul dans le canal trans-cystique.

Figure 3 : Diagramme de flux.



Les caractéristiques de la population d'étude sont présentées dans le Tableau I. Cette dernière était comparable dans les deux groupes, excepté concernant le sexe masculin, qui était sur-représenté dans le groupe placebo.

Tableau I : Caractéristiques de la population

	Groupe Placebo n = 88	Groupe Lidocaïne n = 88	p
Age (années)	42.7±12	40.6±12	0.26
Sexe masculin	28 (32)	13 (15)	0.004
IMC (kg/m ²)	41.1±7	41.4±5	0.77
Poids (kilogrammes)	116.8±25	113.6±16	0.31
Score ASA			
- 2	61 (69)	56 (63)	0.42
- 3	27 (31)	32 (37)	0.42
Echelle HAD			
- Anxiété	6.7±4	6.5±3.5	0.13
- Dépression	2.5±3	2.4±3	0.094
Maladie cardiovasculaire			
- HTA	29 (33)	28 (32)	0.87
Maladie respiratoire			
- SAOS appareillé	31 (35)	28 (32)	0.63
- SAOS sans indication d'appareillage	17 (19)	19 (21)	0.7
Maladie métabolique			
- Diabète tout type confondu	15 (17)	21 (24)	0.08
- Diabète insulino-requérant	4 (26)	5 (24)	
- Hypercholestérolémie	13 (14)	17 (19)	0.42
- NASH	8 (9)	6 (6)	0.57
Syndrome douloureux chronique	2 (2.2)	4 (4.5)	0.23
Antécédent chirurgical abdominal	38 (43)	43 (48)	0.09
Traitements			
- IEC/ARA 2	21 (24)	16 (18)	0.35
- Béta-bloquants	10 (11)	9 (10)	0.8
- Autres antihypertenseurs	10 (11)	8 (9)	0.6
- Anti-agrégant plaquettaire	5 (5.6)	10 (11)	0.09
- Anticoagulants	3 (3)	0 (0)	0.12
- Antidiabétiques oraux	13 (15)	15 (17)	0.15
- Insuline	3 (3)	4 (4.5)	0.28
- Antidépresseurs	10 (11)	7 (8)	0.15
- Benzodiazépines	5 (6)	4 (4.5)	0.25
- Levothyrox	6 (7)	6 (7)	0.23
- Antalgiques	4 (4.5)	5 (5.6)	0.25

Les données sont exprimées en nombre et pourcentage (%) et moyenne ± écart-type
 IMC : indice de masse corporelle, ASA : American Society of Anaesthesiologists Physical Status,
 HTA : Hypertension Artérielle, SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil, NASH : Non-
 Alcoholic SteatoHépatitis / Stéatose hépatique d'origine non alcoolique, IEC : inhibiteur de l'enzyme
 de conversion, ARA 2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

Les chirurgies réalisées étaient soit un court-circuit gastrique soit une gastrectomie longitudinale, les chirurgies combinées étaient un critère d'exclusion hormis la cholécystectomie. Parmi la population d'étude, davantage de court-circuits gastriques ont été réalisés par rapport aux gastrectomies longitudinales, expliquant les temps opératoires relativement longs (plus de deux heures de chirurgie). Les caractéristiques des chirurgies sont rapportées dans le Tableau II. Il n'y a pas de différence significative concernant les durées d'anesthésie et de chirurgie quelle que soit la chirurgie réalisée.

Tableau II : Caractéristiques des chirurgies.

	Groupe Placebo n = 88	Groupe Lidocaïne n = 88	p
Durée de chirurgie (min)	134 ± 55	132 ± 42	0.751
Durée d'anesthésie (min)	182 ± 41	192 ± 45	0.140
Type de chirurgie			
- Court-circuit gastrique	59 (67)	60 (78)	0.126
- Gastrectomie longitudinale	29 (33)	28 (22)	0.107
- Cholécystectomie associée	2 (2)	12 (13)	0.149

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

2. Consommation de rémifentanil peropératoire

Le critère de jugement principal était la consommation totale peropératoire en rémifentanil exprimée en µg/kg/h. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes. Les résultats sont présentés dans le Tableau III.

Tableau III : Consommation de rémifentanil peropératoire.

	Groupe Placebo n = 88	Groupe Lidocaïne n = 88	p
Consommation totale de rémifentanil (µg)	671 ± 461	576 ± 412	0.154
Dose de rémifentanil (µg/ kg)	5,06 ± 4,23	1,32 ± 0,65	0.09
Dose de rémifentanil par heure de chirurgie (µg/h)	393,4 ± 359,72	78,1 ± 10,77	0.16
Dose de rémifentanil par heure et par kg (µg/kg/h)	3,32 ± 3,07	0,71 ± 0,08	0.09

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type

3. Autres traitements administrés

Au sujet des paramètres per-opératoires analysés, les consommations totales peropératoires en propofol et desflurane se sont révélées significativement plus basses dans le groupe lidocaïne. Concernant les consommations en rocuronium, le curare a été de faible recours au cours de l'étude et administré à seulement 4 patients dans le groupe lidocaïne et 8 patients dans le groupe contrôle. La différence significative portant sur la consommation de rocuronium est donc retenue comme un événement lié au hasard. Les données recueillies sont reportées dans le tableau IV.

Tableau IV : Consommation per-opératoire en agents anesthésiques.

	Groupe placebo n = 88	Groupe lidocaïne n = 88	p
Propofol (mg)	254 ± 98	224 ± 82	0.031
Kétamine (mg)	90 ± 22	88 ± 20	0.380
Fraction expirée en desflurane (%)	6.5 ± 1.0	6.2 ± 1.0	0.022
Atracurium (mg)	85 ± 22	84 ± 21	0.751
Rocuronium (mg)	140 ± 31	90 ± 21	0.016
NaCl 0,9% (mL)	598 ± 282	562 ± 370	0.464
Ringer lactate (mL)	380 ± 338	459 ± 332	0.123

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type

Concernant l'administration per-opératoire en agents vasopresseurs, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes. Les résultats sont présentés dans le tableau V. Un seul patient a nécessité le recours à la noradrénaline, il n'y a par conséquent pas de calcul d'écart-type ni de p entre les deux groupes.

Tableau V : Consommation per-opératoire en agents vasopresseurs.

	Groupe placebo n = 88	Groupe lidocaïne n = 88	p
Recours aux vasopresseurs	44	42	0.76
Ephédrine (mg)	7.1 ± 9.4	9.5 ± 11.7	0.13
Néosynéphrine (µg)	261 ± 136	391 ± 277	0.2
Noradrénaline (µg)	583	405 ± 402	

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type

En parallèle, les valeurs de pressions artérielles mesurées en per-opératoire sont rapportées dans le Tableau VI, on note une tendance à des valeurs inférieures dans le groupe lidocaïne, mais les différences ne sont statistiquement significatives que pour la PAD et ne sont pas cliniquement significatives.

Tableau VI : Valeurs moyennes peropératoires de pression artérielle et de fréquence cardiaque.

	Groupe placebo n = 88	Groupe lidocaïne n = 88	p
PAS	90 ± 13	86 ± 14	0,28
PAM	66 ± 9	63 ± 9	0,05
PAD	53 ± 7	50 ± 8	0,04
FC	62 ± 10	63 ± 10	0,52

Valeurs exprimées en moyenne ± écart-type

PAS : Pression Artérielle Systolique, PAM : Pression Artérielle Moyenne, PAD : Pression Artérielle Diastolique, FC : Fréquence Cardiaque

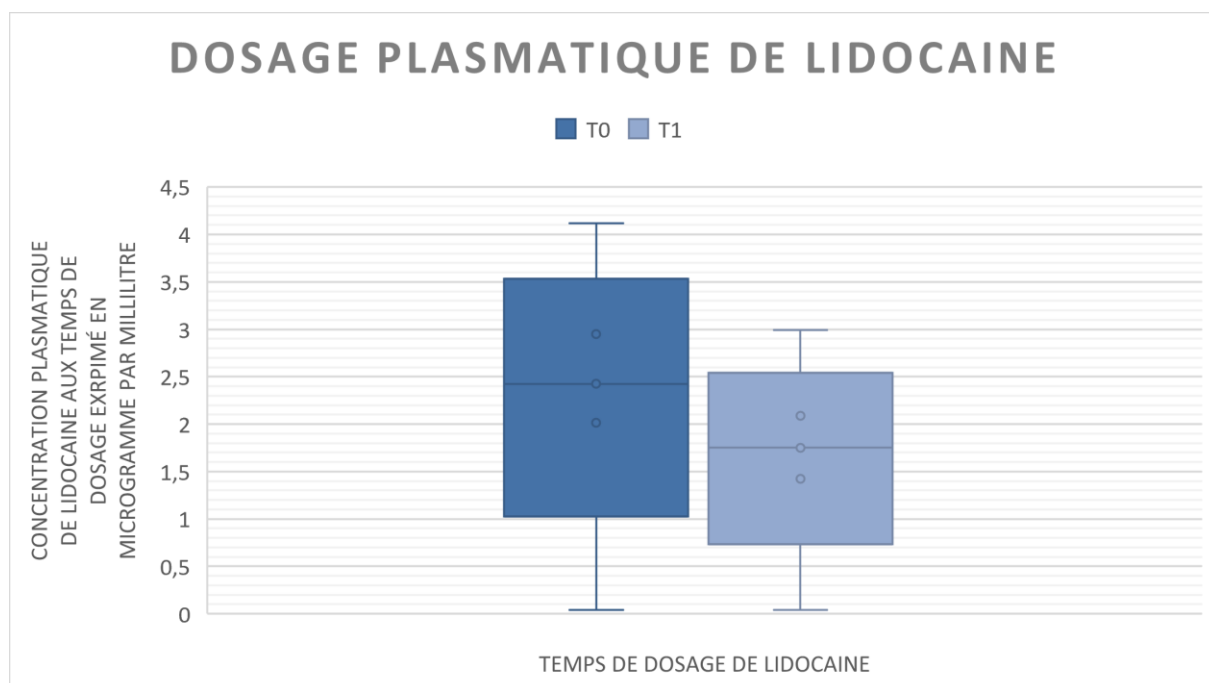
4. Protocole et dosages de lidocaïne

La dose moyenne du bolus de lidocaïne était de 123.4 ± 13.17 mg et la dose totale de $671,5 \pm 162,17$ mg.

Deux dosages de lidocaïne plasmatique étaient réalisés par prélèvement veineux au niveau du membre supérieur controlatéral à celui ayant la perfusion. L'un (T0) à la fin de la chirurgie, correspondant à la fin de la perfusion de lidocaïne à la dose de 2 mg/kg/h et le deuxième prélèvement (T1) était réalisé une heure après, en SSPI. Ce prélèvement coïncidait avec la fin de la perfusion continue de lidocaïne à la dose de 1 mg/kg/h.

Les concentrations plasmatiques ont pu être calculées chez 37 patients. La demi-vie de la lidocaïne calculée était de 145.4 ± 56.8 min.

Figure 4 : Concentration plasmatique de lidocaïne.



Prélèvements réalisés à T0 (à la fermeture) représentant la fin de la perfusion à la dose de 2 mg/kg et T1 (après changement de posologie) représentant la fin de la perfusion continue à la dose de 1 mg/kg

Dans la série de dosages de lidocaïne, réalisés dans le groupe interventionnel, aucun patient n'a présenté de concentrations plasmatiques de lidocaïne supérieures au seuil de toxicité de 5 µg/mL. La concentration plasmatique maximale mesurée 4.12 µg/mL. La concentration sérique médiane était de 2.425 +/- 0.7 µg/mL à T0 et 1.75 +/- 0.5 µg/mL à T1.

5. Période post-opératoire immédiate

La période post-opératoire immédiate était marquée par une absence de différence significative concernant les délais d'extubation que ce soit à partir de la fin de chirurgie ou à partir de l'arrivée en salle de réveil.

Concernant le taux de complications immédiates, il n'y a pas de différence significative que ce soit en termes d'incidence toutes causes confondues, et plus particulièrement l'apparition d'une désaturation, hypotension artérielle, hypertension artérielle, recours à une deuxième séance de VNI, rétention aigue d'urines, nausées vomissements post-opératoires ou complications chirurgicales. Les résultats détaillés sont exposés dans le Tableau VIII.

Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave lié à la perfusion de lidocaïne.

Tableau VIII : Caractéristiques post-opératoires immédiates en salle de réveil.

	Groupe placebo n = 89	Groupe lidocaïne n = 88	<i>p</i>
Délai d'extubation (dès la fin de la chirurgie) (min)	27.5 ± 12	27.9 ± 8	0.76
Délai d'extubation (dès l'arrivée en SSPI) (min)	12.7 ± 11	13 ± 7	0.9
Temps en SSPI (min)	106 ± 30	103 ± 34	0.47
Score RASS			
- Après extubation	-0.7 ± 0.8	-0.6 ± 0.8	0.4
- A l'arrêt de la VNI	-0.14 ± 0.5	-0.13 ± 0.7	0.9
- A la sortie de SSPI	-0.01 ± 0.2	0.07 ± 0.4	0.1
EVA			
- Après extubation	0.6 ± 2	0.4 ± 1.6	0.7
- A l'arrêt de la VNI	5.2 ± 3	4.5 ± 3	0.02
- A la sortie de SSPI	2.3 ± 2	1.9 ± 2	2.6
Taux de complications n (%)	35 (40)	37 (42)	0.44
- SpO2 < 90%	1 (1.4)	2 (2.8)	0.52
- hTA (PA < 90/60 mmHg)	1 (1.4)	0 (0)	0.5
- HTA (PA > 160/100 mmHg)	6 (7)	6 (7)	1
- 2e séance de VNI	0 (0)	2 (2.8)	0.16
- RAU	2 (2.8)	2 (2.8)	0.38
- NVPO	25 (28)	31 (35)	0.33
- Complications chirurgicales	1 (1.4)	0 (0)	0.32

Résultats exprimés en moyenne et écart-type et en pourcentages (%).

RASS : Richmond Agitation Sedation Scale, SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle, SpO2 : saturation pulsée en oxygène, hTA : hypotension artérielle, HTA : hypertension artérielle, VNI : ventilation non invasive, RAU : rétention aigue d'urine, NVPO : nausées-vomissements post-opératoires

V. DISCUSSION

1. Résultat principal

Contrairement à l'étude princeps qui avait montré une réduction significative de la consommation d'opioïdes post-opératoire entre J0 et J3, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative concernant la consommation de rémifentanil peropératoire chez les patients bénéficiant d'une perfusion continue de lidocaïne en chirurgie bariatrique.

Cette étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo a inclus 180 patients, avec peu d'exclus au protocole sur la période d'Octobre 2017 à Septembre 2018. Les populations étaient comparables dans les deux groupes, ne différant que sur la prévalence d'hommes, plus nombreux dans le groupe contrôle. Les principales causes d'exclusion étaient des retraits de consentement. Il n'y a pas eu de perdus de vue. Toutes les données ont pu être recueillies sur la durée de l'étude.

L'étude comporte cependant plusieurs biais qui ont pu participer à diminuer la significativité des résultats.

Premièrement, le caractère monocentrique de l'étude ne nous permet pas d'écarter un possible effet-centre.

Par ailleurs, il est possible que nous ayons manqué de puissance. En effet, il n'y a pas eu de calcul d'effectif propre à cette étude, ce dernier ayant été calculé pour l'étude princeps uniquement.

L'absence de significativité des résultats concernant le critère de jugement principal peut également s'expliquer par la variabilité très importante des doses de rémifentanil administrées dans le groupe contrôle.

Une autre faiblesse de l'étude est l'absence de standardisation du protocole peropératoire concernant la gestion du rémifentanil, responsable d'un biais de réalisation. En effet, l'ajustement des posologies de rémifentanil en per-opératoire était laissé à l'initiative de l'équipe d'anesthésie en charge du patient. L'adaptation des posologies reposait donc sur les pratiques habituelles individuelles de chacun, à savoir l'appréciation de l'hémodynamique par des paramètres tels que la fréquence cardiaque ou la pression artérielle. Ces signes cliniques s'avèrent peu sensibles et peu spécifiques mais également retardés par rapport au stimulus nociceptif.

Un monitoring de la douleur per-opératoire par exemple par l'étude du Réflexe de Dilatation Pupillaire (RDP), l'Analgesia Nociception Index (ANI) ou encore l'Index de Réponse aux Stimuli Nociceptifs (IRSN) aurait été pertinent. Ces indicateurs se révèlent être des aides à la prise de décision plus spécifiques que le BIS ou la modification des constantes per-opératoires.

Dans une étude avant-après visant à mettre en évidence et à quantifier l'épargne morphinique per et post-opératoire de la lidocaïne en perfusion continue en chirurgie digestive programmée, Mure-Zamparini et al.¹ ont montré que l'analgésie mesurée par le monitoring de l'ANI était optimale (cible d'ANI 50-70) pendant 38% du temps opératoire et même excessive pendant 40% du temps.

Une standardisation de la gestion per-opératoire du rémifentanil et son adaptation à l'aide d'un monitoring de la nociception nous aurait peut-être permis d'obtenir des résultats plus probants.

Peu d'études concernant l'effet d'épargne morphinique de la perfusion continue de lidocaïne ont étudié la consommation morphinique per-opératoire. La majeure

¹ Mure-Zamparini M. : Lidocaïne intraveineuse : effet d'épargne morphinique peroperatoire en chirurgie digestive programmée. [Thèse pour l'obtention du grade de Docteur en médecine, spécialité Anesthésie-Réanimation]. Caen : Pôle de Formation et de Recherche en Santé ; Juin 2015.

partie des travaux existants sur ce sujet analyse la consommation en opiacés post-opératoire et les différentes composantes de la réhabilitation accélérée et précoce après chirurgie telles que la durée de séjour, la reprise du transit, le premier lever ou bien la survenue de nausées et vomissements. Cependant, quelques études montrent une diminution des consommations morphiniques peropératoires dans le cadre d'une perfusion continue de lidocaïne. Mc Kay et al. dans un essai randomisé appliqué en chirurgie ambulatoire montrent une réduction de 30% de la consommation en morphine IV peropératoire chez les patients bénéficiant d'un bolus relayé par une perfusion continue de lidocaïne [34]. Dans cette même perspective, dans une étude rétrospective portant sur la prise en charge péri-opératoire de chirurgie du rachis, Sloan et al. mettent en évidence une diminution significative de 20% de la consommation peropératoire de sufentanil chez les patients bénéficiant d'une perfusion continue de lidocaïne [35]. Enfin, dans l'étude précédemment évoquée de Kaba et al. concernant les colectomies par voie laparoscopique, l'administration de lidocaïne était associée à une épargne significative de 20% des consommations peropératoires de sufentanil.

En revanche, ces travaux ne précisent pas les modalités d'adaptation des posologies des agents anesthésiques et notamment des morphiniques peropératoires. Les résultats de notre étude ne sont donc pas en accord avec les données de la littérature, ce qui est possiblement dû aux biais sus-cités.

2. Critères secondaires

a) *Stabilité hémodynamique*

Concernant les paramètres hémodynamiques, notre étude n'a pas montré de différence significative, bien qu'il y ait une légère tendance à des valeurs plus faibles de pression artérielle dans le groupe lidocaïne et au recours aux vasopresseurs. Ces différences pourraient être imputées à l'effet hypotenseur de la lidocaïne mais pourraient également être en lien avec un surdosage en rémifentanil. Encore une fois, un monitoring de la nociception pourrait nous permettre de nous affranchir de cette éventualité.

b) *Épargne hypnotique peropératoire*

Par ailleurs, cette étude est conforme aux résultats des autres études disponibles montrant un effet hypnotique de la lidocaïne avec une diminution significative des consommations totales en propofol peropératoire et un gain significatif sur les consommations de desflurane.

L'épargne en agents halogénés concorde avec l'étude de Himes et al. qui mettait en évidence dans une population de chiens une diminution significative de la concentration alvéolaire minimale de l'Halothane de 10 à 28% selon la concentration de lidocaïne IV administrée [40]. Ces effets hypnotiques ont également été retrouvés chez l'homme, avec une diminution de 34% de la fraction expirée en sévoflurane guidé par le BIS dans le cadre d'une administration péridurale de lidocaïne [41].

On peut également évoquer l'étude de Hans et al. [21] concernant l'épargne hypnotique associée à la lidocaïne avec notamment une diminution significative des besoins en propofol en présence d'un stimulus chirurgical. L'effet hypnotique n'était pas retrouvé en dehors d'un stimulus douloureux, évoquant ainsi l'action anti-nociceptive de la lidocaïne. Ce résultat est renforcé par l'étude randomisée de Altermatt et al. avec des posologies de perfusion continue de propofol pour maintenir un BIS à 50 significativement plus basses dans le groupe lidocaïne, et plus particulièrement au cours des stimuli chirurgicaux [42].

c) *Dosages peropératoires de lidocaïne*

Notre étude est l'une des seules à avoir pratiqué des dosages de lidocaïne dans le cadre d'un protocole intraveineux péri-opératoire en chirurgie bariatrique.

Un biais de mesure ne peut être écarté. En effet, les prélèvements devant être réalisés à des instants précis tels que la sortie de salle et une heure après la diminution à demi-dose de la perfusion continue de lidocaïne en post-opératoire, les délais de prélèvements ne sont pas identiques pour tous les échantillons. De même, la perte de certains prélèvements ou l'impossibilité de réaliser les dosages ont été déplorées au cours de l'étude.

A notre connaissance, une seule autre étude a pratiqué des dosages dans cette population. Dans cette étude prospective, Carabalona et al. ont montré que les concentrations de lidocaïne, administrée selon un protocole quasi identique à celui de notre étude, n'excèdent pas les concentrations plasmatiques toxiques de 5 µg/mL [36]. Les résultats de notre étude confortent donc les résultats montrés par Carabalona et al.

Sur le plan pharmacocinétique, notre étude a montré un allongement de la demi-vie de la lidocaïne chez le sujet obèse à 145.4 ± 56.8 minutes contre 87 à 108

minutes chez le sujet non obèse [25], [27]. Peu de données existent concernant le modèle pharmacocinétique de la perfusion continue de lidocaïne chez le sujet obèse. Cependant, l'allongement significatif de la demi-vie d'élimination et les faibles taux plasmatiques mesurés si la posologie est calculée sur le poids ajusté sont en faveur d'une augmentation du volume de distribution de la lidocaïne dans cette population. L'allongement de la demi-vie de la lidocaïne a déjà été observée par Abernethy et al. dans une étude pharmacologique comparative sur une population obèse d'âge et de poids comparables avec groupe contrôle recevant de la lidocaïne [37]. Ces résultats étaient mis en rapport avec une augmentation du volume de distribution absolu sans modification de la clairance de la lidocaïne, évoquant ainsi l'absence de modification du débit sanguin hépatique pour les poids extrêmes. Dans une mise au point rappelant les particularités pharmacocinétiques du sujet obèse, Boulamery-Velly et al. rappelaient que le volume de distribution et la demi-vie d'élimination de la lidocaïne étaient allongés chez le sujet obèse [39], données qui sont en adéquation avec les résultats de notre étude.

Il apparaît en effet, que le calcul des posologies basé sur le poids ajusté semble le plus adapté pour la population obèse.

VI. CONCLUSION

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'épargne peropératoire significative en rémifentanil chez les patients ayant reçu une perfusion continue de lidocaïne dans le cadre d'une chirurgie bariatrique.

Néanmoins, cette étude a montré que l'administration de la lidocaïne a des posologies calculées sur le poids ajusté était sûre et ne dépassait pas les seuils de toxicité plasmatique. Elle a également confirmé les données des rares études pharmacologiques concernant l'allongement de la demi-vie d'élimination dans cette population.

D'autres études avec une standardisation de l'administration des morphiniques en peropératoire et guidées par un monitoring de la nociception sont nécessaires afin de préciser l'effet d'épargne morphinique peropératoire de la lidocaïne intra-veineuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stokes A, Preston SH.
Revealing the Burden of Obesity Using Weight Histories
Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 19;113(3):572-7
2. <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etude-ESTEBAN-2014-2016-Chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
3. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte, Recommandations de bonne pratique.
Haute Autorité de Santé. Janvier 2009
4. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group.
Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery.
N Engl J Med. 2004 Dec 23;351(26):2683-93.
5. Angst MS, Clark JD.
Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review.
Anesthesiology. 2006 Mar;104(3):570-87.
6. Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G.
Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 1349–1359
7. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, Raymundo AL, Cheung RY, Chen C.
Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery.
J Pain Symptom Manage. 2004 Jul;28(1):35-46.
8. Kehlet H, Dahl JB.
The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment.
Anesth Analg. 1993;77(5):1048-56

9. Kehlet H.
Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation.
Br J Anaesth. 1997;78(5):606-17
10. Butterworth JF, Strichartz GR.
Molecular mechanisms of local anesthesia: a review.
Anesthesiology. 1990 Apr;72(4):711-34.
11. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME.
Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils.
Anesthesiology. 2001 Jul;95(1):113-22.
12. Peck SL, Johnston RB Jr, Horwitz LD.
Reduced neutrophil superoxide anion release after prolonged infusions of lidocaine.
J Pharmacol Exp Ther. 1985 Nov;235(2):418-22.
13. Yardeni I, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H.
The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function.
Anesth Analg. 2009 Nov;109(5):1464-1469.
14. Cui W, Li Y, Li S, Yang W, Jiang J, Han S, Li J.
Systemic lidocaine inhibits remifentanyl-induced hyperalgesia via the inhibition of cPKC γ membrane translocation in spinal dorsal horn of rats.
J Neurosurg Anesthesiol. 2009; 21(4):318-25.
15. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al.
Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials.
Can J Anaesth. 2011;58:22–37.
16. Rimbäck G, Cassuto J, Tollesson PO.
Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion.
Anesth Analg. 1990;70(4):414-9

17. Groudine SB1, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD.
Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy.
Anesth Analg. 1998 Feb;86(2):235-9.
18. Kaba A, Laurent S, Detroz B, Sessler D, Durieux M et al.
Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy.
Anesthesiology. Jan 2007;106(1):11-18.
19. Hamp T, Krammel M, Weber U, Schmid R, Graf A, Plöchl W.
The effect of a bolus dose of intravenous lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane.
Anesth Analg. 2013;117(2):323-8
20. Bazin P, Padley J, Ho M, Stevens J, Ben-Menachem E
The effect of intravenous lidocaine infusion on bispectral index during major abdominal surgery
J Clin Monit Comput. 2018 ;32:533–539
21. Hans GA, Lauwick SM, Kaba A, Bonhomme V, Struys MMRF, Hans PC, Lamy ML, Joris JL.
Intravenous lidocaine infusion reduces bispectral index-guided requirements of propofol only during surgical stimulation.
British Journal of Anaesthesia. 2010;105(4):471–9.
22. Davidson JAH, Gillespie JA.
Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and i.v. lignocaine.
British Journal of Anaesthesia. 1993;70:163-166.
23. Downes H, Loehning RW.
Local anesthetic contracture and relaxation of airway smooth muscle.
Anesthesiology. Nov 1977;47(5):430-435.

24. Feinstein MB, Fiekers J, Fraser C.
An analysis of the mechanism of local anesthetic inhibition of platelet aggregation and secretion.
J Pharmacol Exp Ther. 1975;197:215-28.
25. Mammoto T, Higashiyama S, Mukai M, Mammoto A, Ayaki M, Mashimo T, et al.
Infiltration anesthetic lidocaine inhibits cancer cell invasion by modulating ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF).
J Cell Physiol. 2002;192(3):351-8.
26. Abernethy DR, Greenblatt DJ.
Lidocaine disposition in obesity.
Am J Cardiol. 1984 Apr 1;53(8):1183-6.
27. AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT.
Résumé des caractéristiques du Produit : Xylocard 2% 1973
28. Collinsworth KA, Kalman SM, Harrison DC.
The clinical pharmacology of lidocaine as an antiarrhythmic drug.
Circulation. 1974;50:1217–1230.
29. Fletcher D, Aubrun F.
Long texts for the formalized recommendation of experts on management of postoperative pain
Ann Fr Anesth Reanim. 2009 Jan;28(1):1-2
30. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D, et al.
Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée.
Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(5):370-84.
31. Bromage PR, Robson JG.
Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular epidural and endotracheal administration.
Anaesthesia. 1961 Oct; 16:461–478.

32. De Oliveira GS Jr, Duncan K, Fitzgerald P, Nader A, Gould RW, McCarthy RJ.
Systemic Lidocaine to Improve Quality of Recovery after Laparoscopic Bariatric Surgery.
Obes Surg. 2014 Feb;24(2):212-8
33. Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, Leone M, Lepape A, Mimos O, Montravers P, Pourriat JL, Comité de pilotage Société française d'anesthésie et de réanimation.
Recommandations Formalisées d'Experts 2018 : Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes).
Réactualisation SFAR 2018.
34. McKay A, Gottschalk A, Ploppa A, Durieux ME, Groves DS.
Systemic lidocaine decreased the perioperative opioid analgesic requirements but failed to reduce discharge time after ambulatory surgery.
Anesth Analg. 2009;109(6):1805-8.
35. Sloan TB, Mongan P, Lyda C, Koht A.
Lidocaine infusion adjunct to total intravenous anesthesia reduces the total dose of propofol during intraoperative neurophysiological monitoring.
Journal Clin Monit Comput. 2014;28(2):139-47
36. Carabalona JF, Delwarde B, Duclos A, Le Goff MC, Moulisma M, Citterio-Quentin A, Bouffard Y, Rimmelé T.
Serum Concentrations of Lidocaine During Bariatric Surgery.
Anesth Analg. 2018 Nov 1
37. Abernethy DR, Greenblatt DJ.
Lidocaine disposition in obesity.
Am J Cardiol. 1984 Apr 1;53(8):1183-6.
38. Abernethy DR, Greenblatt DJ.
Drug disposition in Obese Humans, An Update.
Clinical Pharmacokinetics, 1986, 11:199-213.
39. Boulamery-Velly A, Simon N, Bruguerolle B.
Particularités pharmacocinétiques chez le sujet obèse

Réanimation, 2006 ; 15:427-432

40. Himes RS, JR., Difazio CA, Burney RG.

Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane.
Anesthesiology. 1977;47(5):437-40.

41. Hodgson PS, Liu SS.

Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of
anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor.
Anesthesiology. 2001;94(5):799-803

42. Altermatt FR, Bugeo DA, Delfino AE, Solari S, Guerra I, Munoz HR, et al.

Evaluation of the effect of intravenous lidocaine on propofol requirements during total
intravenous anaesthesia as measured by bispectral index.
Br J Anaesth. 2012;108(6):979-83.

Annexes

Annexe 1 : Echelle HAD

Question	Réponses	
1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	La plupart du temps Souvent De temps en temps Jamais
2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Oui, tout autant Pas autant Un peu seulement Presque plus
3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Oui, très nettement Oui, mais ce n'est pas trop grave Un peu, mais cela ne m'inquiète pas Pas du tout
4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Autant que par le passé Plus autant qu'avant Vraiment moins qu'avant Plus du tout
5. Je me fais du souci	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Très souvent Assez souvent Occasionnellement Très occasionnellement
6. Je suis de bonne humeur	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Jamais Rarement Assez souvent La plupart du temps
7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Oui, quoi qu'il arrive Oui, en général Rarement Jamais
8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Presque toujours Très souvent Parfois Jamais
9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Jamais Parfois Assez souvent Très souvent
10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Plus du tout Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais Il se peut que je n'y fasse plus autant d'attention J'y prête autant d'attention que par le passé
11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Oui, c'est tout à fait le cas Un peu Pas tellement Pas du tout
12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Autant qu'avant Un peu moins qu'avant Bien moins qu'avant Presque jamais
13. J'éprouve des sensations soudaines de panique	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	Vraiment très souvent Assez souvent Pas très souvent Jamais
14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Souvent Parfois Rarement Très rarement

Score HAD Anxiété : additionner les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13

Score HAD Dépression : additionner les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14

Annexe 2 : EVA

EVA	0 = pas de douleur
	10 = douleur maximale imaginable

Annexe 3 : Echelle de RASS - Richmond Agitation Sedation Scale

Pointage	Niveau	Comportement observable
+4	Combatif	Combatif, violent : présente un danger immédiat pour le personnel
+3	Très agité	Tire ou enlève le(s) tube(s) ou cathéter(s), agressif
+2	Agité	Mouvements non adaptés, fréquents, combat le ventilateur
+1	Nerveux	Anxieux ou craintif, mais ses mouvements ne sont pas agressifs ni énergiques
0	Réveillé et calme	
-1	Somnolent	Pas totalement éveillé, mais maintient son éveil à la voix (ouverture des yeux et contact supérieur à 10 secondes)
-2	Sédation légère	S'éveille brièvement à la voix (ouverture des yeux et contact inférieur à 10 secondes)
-3	Sédation modérée	Mouvement ou ouverture des yeux à la voix mais sans contact du regard
-4	Sédation profonde	Pas de réponse à la voix mais mouvements ou ouverture des yeux à la stimulation physique
-5	Non stimuable	Aucune réponse à la voix ou stimulation physique

Annexe 4 : Evaluation de la fatigue physique

Fatigue physique	0 = Absente
	2 = Faible
	4 = Moyenne
	6 = Tolérable
	8 = Importante
	10 = Extrême

Annexe 5 : Evaluation de l'humeur

Humeur	0 = Très bonne humeur
	2 = Bonne humeur
	4 = Correcte
	6 = Neutre
	8 = Mauvaise humeur
	10 = Très mauvaise humeur


Annexe 6 : Echelle de Spiegel

<p>Délai d'endormissement : Combien de temps vous a-t-il fallu pour vous endormir la nuit dernière ?</p>	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	<p>Très peu de temps Peu de temps Moyennement de temps Longtemps Très longtemps (je suis resté éveillé très longtemps) Ne sait pas</p>
<p>Qualité du sommeil : avez-vous bien dormi ?</p>	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	<p>Oui, de façon parfaite (d'un sommeil paisible, sans réveil nocturne) Oui, bien Moyennement bien Non, mal Non, très mal (sommeil agité, réveils fréquents) Ne sait pas</p>
<p>Durée du sommeil : Combien de temps avez-vous dormi ?</p>	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	<p>Très longtemps (je ne me suis pas réveillé spontanément) Longtemps Moyennement longtemps Peu de temps Très peu de temps Ne sait pas</p>
<p>Réveils nocturnes : Vous êtes-vous réveillé au cours de la nuit ?</p>	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	<p>Jamais (j'ai dormi d'une seule traite) Rarement Relativement souvent Souvent Très souvent (réveils répétés) Ne sait pas</p>
<p>Rêves : Avez-vous fait des rêves ?</p>	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	<p>Aucun Quelques-uns seulement Modérément Beaucoup Enormément et des rêves particulièrement marquants Ne sait pas</p>
<p>Etat le matin : Comment vous sentez-vous actuellement ?</p>	<input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0	<p>En excellente forme En bonne forme Moyennement en forme En mauvaise forme En très mauvaise forme : fatigué, abattu Ne sait pas</p>

Score < 18 : troubles du sommeil

Score < 15 : score d'alerte sévère

Annexe 7 : Fiche de déclaration des événements indésirables graves

	SUPPORT D'ENREGISTREMENT	CPRC-SE-058
	FORMULAIRE DE DÉCLARATION DES EVIG RBM/RI ME	
	Version 02 du 29/01/2018 page 1/2	
Entité émettrice : POLE RECHERCHE ET EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE/DRCI/Cellule Promotion de la Recherche Clinique		

RAPPORT D'ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE GRAVE À transmettre sans délai au promoteur (☎ : 02 31 06 35 09) CPRC – CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre – 14033 CAEN Cedex 9	
Protocole/Acronyme : Bénéfice de la perfusion continue de lidocaïne intraveineuse en chirurgie bariatrique : une étude randomisée prospective contre placebo / XYLOBAR	Centre investigateur : CAEN N° EUDRACT : 2017-001474-41 N° Promoteur : 17-014
Déclaration initiale <input type="checkbox"/>	Suivi d'évènement <input type="checkbox"/>

1. INFORMATIONS SUR LE PATIENT ET L'ÉVÈNEMENT

1a. Informations sur la personne dans la recherche :

- Initiales : |_|/|_|
- N° de code du sujet: |_|_|/|_|_|_|
- Mois et année de naissance : |_|_|/|_|_|_|_|
- Date d'inclusion : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
- Sexe : M F
- Poids/Taille : |_|_|_| Kg - |_|_|_| cm
- Antécédents pertinents (par ex : maladies, allergies...) :
.....
.....

1b. Informations sur l'évènement indésirable grave (EvIG) :


- Gravité de l'évènement :
 - Décès
 - Susceptible de mettre la vie en danger
 - Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
 - Invalidité ou incapacité
 - Anomalie congénitale
 - Évènement considéré comme grave par l'investigateur
- Intensité de l'évènement (grade CTCAE de 1 à 5) :
- Date de début de l'EvIG : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
- Date de fin de l'EvIG (si connue): |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| En cours
- Description du (des) évènement(s) :
.....
.....
.....

2. INFORMATIONS SUR LE(S) MÉDICAMENT(S)

2a. MÉDICAMENT(S) EXPERIMENTAL(AUX) INSU ? Oui Non
 Si OUI, levée d'INSU ? : Oui, résultat : Non

MÉDICAMENT EXPERIMENTAL	Dose	Voie d'administration	Date et Heure de Début	Date et Heure de Fin	Suspecté
					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
					<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Disparition de l'effet après arrêt du traitement ? Oui Non Non Applicable
 Réapparition de l'effet après réintroduction ? Oui Non Non Applicable

	SUPPORT D'ENREGISTREMENT	CPRC-SE-058
	FORMULAIRE DE DÉCLARATION DES EVIG RBM/RI ME	
	Version 02 du 29/01/2018	
page 2/2		
Entité émettrice : POLE RECHERCHE ET EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE/DRCI/Cellule Promotion de la Recherche Clinique		

2b. **MÉDICAMENT(S) CONCOMITANT(S)** à l'exclusion de celui/ceux utilisé(s) pour traiter l'évènement

.....

.....

.....

3. ÉVALUATION PAR L'INVESTIGATEUR

3a. **CAUSALITE** : Lié au médicament expérimental Non lié au médicament expérimental

Si NON, sélectionnez une autre explication :

- Lié à la procédure de la recherche
- Lié à la maladie étudiée
- Lié à une autre maladie
- Traitement associé
- Autre cause connue ou suspectée :

3b. **Commentaires pertinents** (effet direct du médicament ou interaction, données de laboratoire, examens...) :

.....

.....

.....

4. ÉVOLUTION

4a. **Date d'évaluation** : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

4b. Evolution constatée ? Oui Non

Si OUI, quelle est-elle ?

- Guérison
- En cours d'amélioration
- Non résolu
- Effet ayant entraîné des séquelles :
- Décès
- Évolution inconnue

4c. **Précisions** :

.....

.....

.....

Rempli par (Nom, fonction, spécialité) : Tél : Date : _ _ / _ _ / _ _ _ _	Nom et Signature investigateur : Date : _ _ / _ _ / _ _ _ _
--	---

CYCLE DE VALIDATION		
Rédaction	Vérification	Approbation
Nom(s), Fonction(s), Date(s), Visa(s): Laure PEYRO SAINT PAUL Pharmacien - CHU\POLE RECHERCHE CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIE\Délégation à la Recherche et à l'Innovation (DRCI) 25/01/2018 10:05:38	Nom(s), Fonction(s), Date(s), Visa(s): Elodie MORILLAND LECOQ Chef de projet - CHU\POLE RECHERCHE CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIE\Délégation à la Recherche et à l'Innovation (DRCI) 25/01/2018 13:36:21	Nom(s), Fonction(s), Date(s), Visa(s): Benoit CAMIADE (par Marie LEGLAIVE) Directeur - CHU\DIRECTION QUALITE ET DROITS DES USAGERS 26/01/2018 12:25:43

Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : NICOLLE Claire

TITRE DE LA THESE : Effet d'épargne morphinique peropératoire de la perfusion continue de lidocaïne intraveineuse en chirurgie bariatrique : une étude prospective randomisée.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS : **Introduction** : L'objectif était d'analyser l'effet d'épargne morphinique peropératoire de la lidocaïne intraveineuse en chirurgie bariatrique. **Matériels et méthode** : Etude ancillaire d'une étude monocentrique, prospective, randomisée en double aveugle, contre placebo chez des patients bénéficiant d'une chirurgie bariatrique programmée. Les patients ont été inclus entre octobre 2017 et septembre 2018 et recevaient une anesthésie générale standard associée selon la randomisation à de la lidocaïne intraveineuse (bolus de 1,5 mg/kg avant l'incision suivi d'une perfusion continue de 2 mg/kg/h diminuée à 1mg/kg/h pendant une heure en post-opératoire) ou à des volumes équivalents de solution de NaCl 0,9% (bolus et perfusion continue). Le critère de jugement principal était la consommation totale peropératoire de rémifentanil. Deux dosages plasmatiques de lidocaïne étaient réalisés. **Résultats** : 180 patients ont été inclus. Il n'a pas été montré de différence significative sur la consommation totale de rémifentanil per-opératoire entre les deux groupes d'étude. Les dosages de lidocaïne ont montré que la demi-vie était allongée dans cette population et que l'administration selon le poids ajusté ne dépassait pas les seuils de toxicité plasmatique. **Conclusion** : Notre étude n'a pas permis de montrer d'effet d'épargne morphinique peropératoire de la lidocaïne intraveineuse. Son administration dans cette population avec un calcul des doses selon le poids ajusté est sûre. D'autres études comportant un monitoring de la nociception et une standardisation de l'administration des morphiniques sont nécessaires afin de préciser l'effet analgésique peropératoire de la lidocaïne.

MOTS CLES : LIDOCAÏNE ; REMIFENTANIL ; CHIRURGIE BARIATRIQUE ; ANALGESIE ; EPARGNE MORPHINIQUE.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Intraoperative morphine sparing effect of continuous intravenous lidocaine in bariatric surgery : a prospective randomised study.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS : **Introduction** : The aim of this study was the analysis of the intraoperative morphine sparing effect of intravenous lidocaine in bariatric surgery. **Materials and method** : This was an ancillary study of a monocentric, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients undergoing scheduled bariatric surgery. Inclusions took place between October 2017 and September 2018. Patients received a standard general anaesthetic and were randomized to intravenous lidocaine (1.5 mg/kg bolus prior to incision followed by a continuous infusion of 2 mg/kg/h reduced to 1mg/kg/h for one hour postoperatively) or equivalent volumes of 0.9% NaCl solution (bolus and continuous infusion). The primary endpoint was total intraoperative consumption of remifentanil. Two plasma dosages of lidocaine were performed in the study group. **Results** : 180 patients were included. There was no significant difference in total intraoperative remifentanil consumption between the two study groups. Intraoperative dosages of lidocaine showed an increase in the half-life of lidocaine. Doses calculated on the adjusted body weight did not exceed plasma toxicity thresholds. **Conclusion** : This study did not show an intraoperative morphine sparing effect of intravenous lidocaine. The infusion of lidocaine in this population with doses calculated on the adjusted body weight is safe. Further studies focusing on standardized morphine administration protocols and using intraoperative nociception monitoring are necessary in order to clarify the peroperative analgesic effect of lidocaine.

KEY WORDS : LIDOCAINE ; REMIFENTANIL ; BARIATRIC SURGERY ; ANALGESIA ; MORPHINE SPARING.