



HAL
open science

Impact de l'anesthésie sans opiacés sur la consommation en morphine et la douleur après chirurgie thoracique oncologique vidéo ou robot-assistée

Xavier Jarlier

► To cite this version:

Xavier Jarlier. Impact de l'anesthésie sans opiacés sur la consommation en morphine et la douleur après chirurgie thoracique oncologique vidéo ou robot-assistée. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03336522

HAL Id: dumas-03336522

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03336522v1>

Submitted on 7 Sep 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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2020-2021

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 28/06/2021

Par

Xavier JARLIER

Né le 21/03/1992 à Clamart (92)

**Impact de l'anesthésie sans opiacés sur la
consommation en morphine et la douleur après
chirurgie thoracique oncologique
vidéo ou robot-assistée**

Président du Jury :

Directeur de Thèse :

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Bertrand DUREUIL

Monsieur le Docteur Jean SELIM

Monsieur le Professeur Vincent COMPERE

Monsieur le Professeur Jean-Marc BASTE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

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

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique

Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie

Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

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

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
------------------------------------	--------------

Mme Clémence **MEAUSOONE**

Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**

Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI**

Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN**

Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

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

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

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 – MEDECINS GENERALISTES

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 MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

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

Sommaire

1. INTRODUCTION	18
1.1 Contexte	18
1.2 Spécificités de la douleur après chirurgie thoracique	18
1.2.1 Rappel sur les voies de la douleur	18
1.2.2 Causes de la douleur en chirurgie thoracique	19
1.2.3 Intérêt de la chirurgie en thoracoscopie	20
1.3 Concept de l'hyperalgésie	21
1.3.1 Définition	21
1.3.2 Les récepteurs aux opioïdes	23
1.3.3 La dualité des effets des opioïdes	23
1.4 Anesthésie sans morphiniques	27
1.4.1 Bénéfices et complications des morphiniques	27
1.4.2 Anesthésie multimodale	29
1.5 Problématique	32
2. MATERIEL ET METHODES	34
2.1 Présentation de l'étude et recueil des données	34
2.2 Procédure anesthésique	35
2.3 Objectifs et critères de jugement	38
2.4 Analyse statistique	39
3. RESULTATS	42
3.1 Description de la population	42
3.2 Critère de jugement principal	49
3.3 Critères de jugement secondaires	49
4. DISCUSSION	54
4.1 Principales conclusions	54
4.2 Complications	57
4.3 Limitations	57
5. CONCLUSION	59
6. REFERENCES	60

1. Introduction

1.1 Contexte

La mortalité après chirurgie thoracique majeure reste élevée, jusqu'à 3% de mortalité pour les lobectomies et jusqu'à 12% pour les pneumonectomies à un mois selon les séries. La mortalité après segmentectomie et résections atypiques est quant à elle beaucoup moins importante, moins de 1% à un mois (1).

La douleur postopératoire représente un enjeu important dans la prise en charge des patients bénéficiant d'une chirurgie thoracique, notamment dans le cadre des chirurgies d'exérèse pulmonaire. En effet, la morbidité liée à la douleur postopératoire n'est pas négligeable, en raison de l'impact important d'une limitation douloureuse sur l'ampliation thoracique en postopératoire et de la diminution de la qualité de la toux pouvant conduire à la formation d'atélectasies, de pneumopathie et de détresse respiratoire aiguë.

Des stratégies visant à améliorer le contrôle de la douleur et favoriser la réhabilitation postopératoire ont été développées, avec l'apparition de techniques chirurgicales mini-invasives (*Video-Assisted Thoracic Surgery*, VATS ou *Robotic-Assisted Thoracic Surgery*, RATS) et une analgésie postopératoire multimodale comprenant des techniques d'anesthésie locorégionale (ALR) moins invasives que le cathéter péridural thoracique, comme les blocs de paroi thoracique (2).

1.2 Spécificités de la douleur après chirurgie thoracique

1.2.1 Rappel sur les voies de la douleur

La douleur est définie par l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes ». Cette notion de douleur est difficile à évaluer et quantifier, puisque subjective, et elle n'est pas systématiquement liée à une lésion, ce qui complexifie encore son étude.

La transmission douloureuse est un phénomène impliquant à la fois des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques, avec trois grandes étapes (3):

- Élaboration de l'influx au niveau des terminaisons nerveuses nociceptives puis transmission de la fibre nerveuse périphérique vers la moelle épinière.
- Relais et modulation de cet influx au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière : transmission, blocage ou amplification, convergence de plusieurs influx.
- Intégration au niveau du cerveau de l'influx en provenance de la moelle épinière, et transformation en message conscient : sensation douloureuse avec une composante sensorielle et discriminative (intensité, localisation, durée du stimulus nociceptif), et une composante émotionnelle affective désagréable.

1.2.2 Causes de la douleur en chirurgie thoracique

La voie d'abord de référence en chirurgie thoracique est la **thoracotomie**. Cet abord large dans une zone très innervée est à l'origine de douleurs importantes et étendues, avec plusieurs mécanismes mis en cause (4).

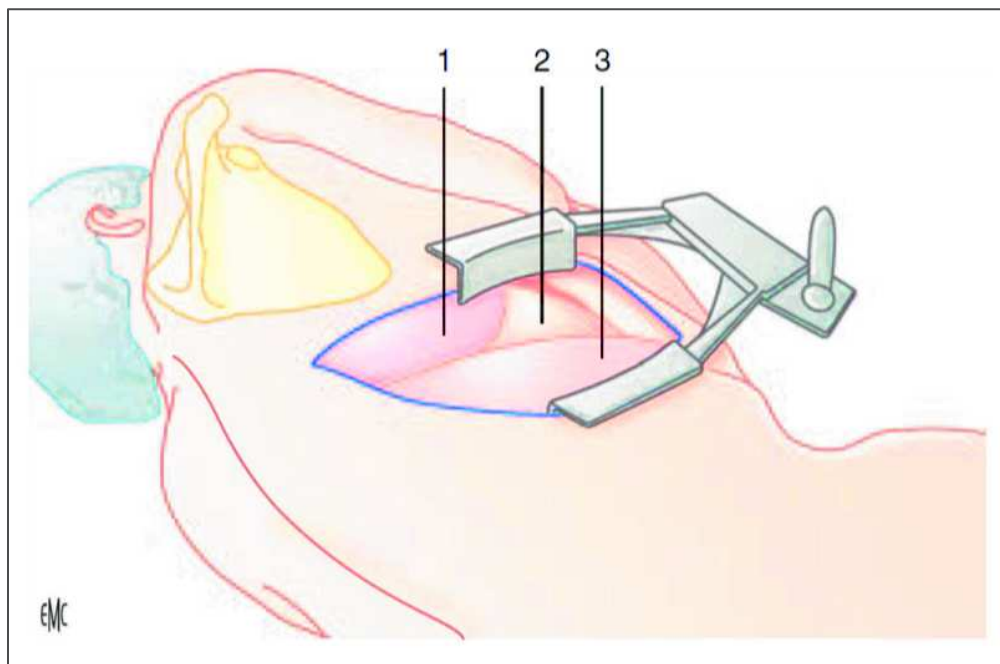


Figure 1. Illustration de l'abord chirurgical lors d'une thoracotomie droite.
Schéma adapté de l'encyclopédie médico-chirurgicale (EMC) de pneumologie. 1, lobe supérieur droit ; 2, lobe moyen droit ; 3, lobe inférieur droit.

Douleurs pariétales

La plaie opératoire est délabrante, avec section de nombreux muscles : intercostaux, grand dorsal, trapèze, rhomboïde et grand dentelé. L'exposition du site chirurgical nécessite des écarteurs intercostaux, responsables d'un étirement ligamentaire (costotransverses, costovertébraux) et d'un étirement des muscles paravertébraux, pouvant causer des dorsalgies intenses. Des fractures costales peuvent compliquer la pose des écarteurs, aggravant les douleurs pariétales postopératoires.

Douleurs viscérales

Il existe une irritation pleurale liée au geste chirurgical, aux drains mis en place en fin d'intervention, et à l'épanchement pleural résiduel. Ces douleurs sont majorées par les mouvements respiratoires et la toux.

Douleurs projetées

Après une thoracotomie, il peut survenir des douleurs de la face antérieure du thorax et de l'épaule du côté homolatéral au geste chirurgical. Les douleurs de la face antérieure du thorax sont liées à une irritation de la muqueuse bronchique lors des gestes de résection pulmonaire. Les douleurs projetées de l'épaule sont attribuées à une irritation pleurale ou diaphragmatique.

1.2.3 Intérêt de la chirurgie en thoracoscopie

Contrairement à la thoracotomie, la thoracoscopie est un abord mini-invasif. Ainsi, l'abord chirurgical consiste en de courtes incisions de quelques centimètres pour introduire les instruments et la caméra, généralement via trois trocarts en triangulation. Cet abord ne nécessite donc pas la mise en place d'écarteurs intercostaux, ni de large section de la musculature thoracique. Ceci permet de s'affranchir d'une grande partie des causes de douleur pariétale faisant suite à une thoracotomie.

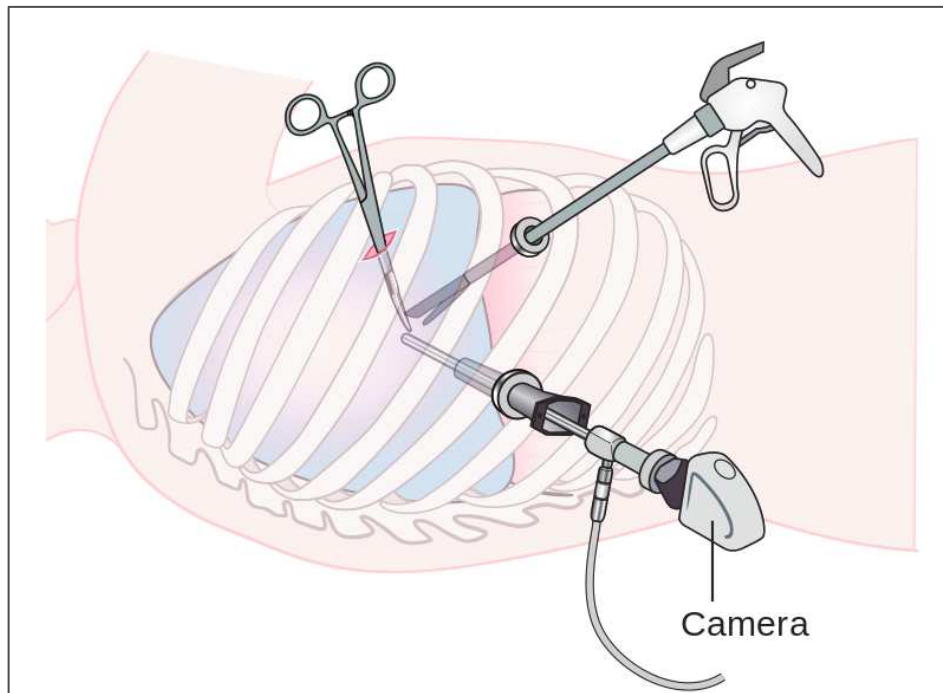


Figure 2. Illustration de l'abord chirurgical lors d'une thoroscopie droite.

Schéma adapté du site Cancer Research United Kingdom.

Une réduction de la douleur postopératoire est ainsi démontrée dès 1993 lors de l'utilisation de la thoroscopie pour des résections pulmonaires (résections atypiques et lobectomies) comparé à une thoracotomie (5).

D'autres bénéfices ont été mis en évidence en chirurgie oncologique pulmonaire, notamment une diminution du saignement peropératoire, de la durée de drainage thoracique, de la durée de séjour, de certaines complications majeures postopératoires (pneumothorax prolongé, arythmie cardiaque, insuffisance rénale aiguë, pneumopathies), ainsi qu'un allongement de l'espérance de vie (6–9).

1.3 Concept de l'hyperalgésie

1.3.1 Définition

Les lésions tissulaires induites par la chirurgie provoquent la prolifération locale et générale de **médiateurs pro-inflammatoires** : bradykinine, prostaglandines et histamine. Ces médiateurs contribuent à la sensibilisation des fibres nerveuses sensibles périphériques afférentes. De plus, l'acte chirurgical peut causer directement des lésions nerveuses. Cette

association d'inflammation et de lésions nerveuses est responsable de l'apparition d'hyperalgésie.

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), l'**hyperalgésie** est une « douleur amplifiée par un stimulus qui provoque normalement une douleur simple ». C'est donc une réponse excessive à un stimulus nociceptif. Cette notion est à distinguer de l'**allodynie**, qui est une douleur survenant lors d'un stimulus habituellement non douloureux.

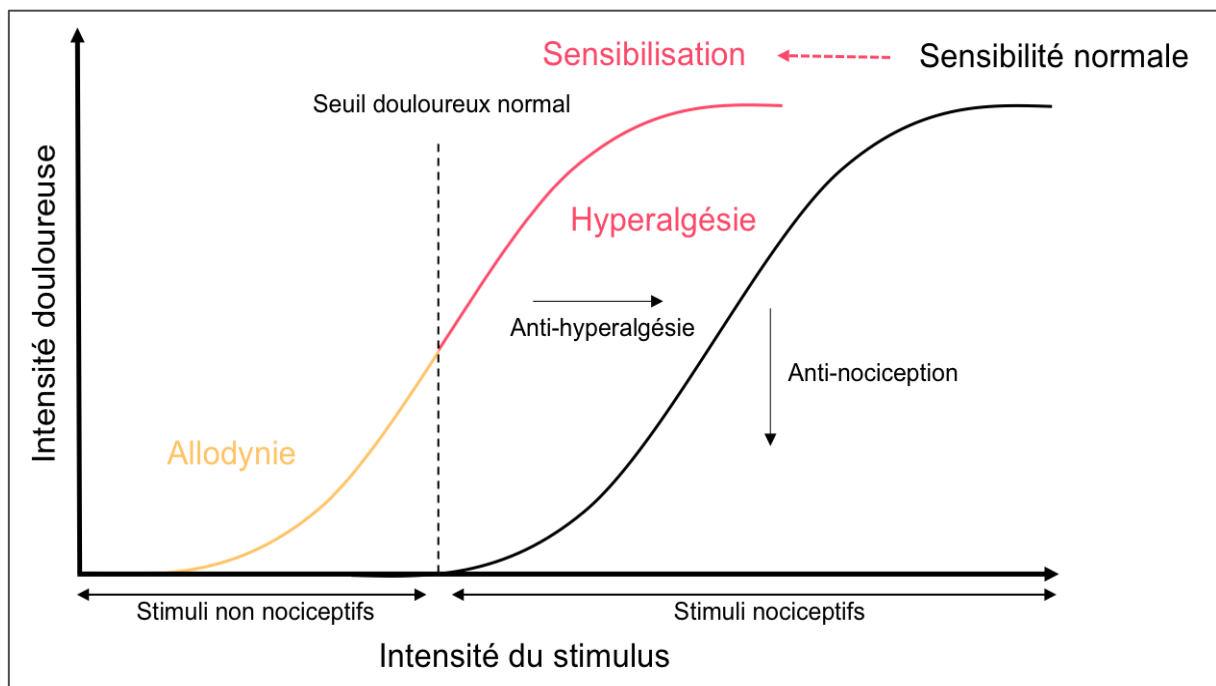


Figure 3. Anomalies de perception de la douleur. Pour un même stimulus, l'apparition de la douleur est plus précoce en cas d'allodynie et plus intense en cas d'hyperalgésie. La prise en charge par des antalgiques classiques (type palier 1, 2 ou 3 OMS) ne permettra que de diminuer l'intensité douloureuse (« anti-nociception »). Pour retrouver un profil de sensibilité à la douleur normal (« anti-hyperalgésie »), il faudra utiliser des agents anti-hyperalgésiques. Schéma adapté de Simonnet et Laboueyras - *Les opioïdes de l'analgésie à l'hyperalgésie – Douleur analgésie* (2009).

1.3.2 Les récepteurs aux opioïdes

Les récepteurs des opiacés sont des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G, localisés dans le système nerveux central et périphérique. Leur activation conduit à une hyperpolarisation du neurone sur lequel ils se trouvent, avec une inhibition des voies ascendantes de la douleur.

On dénombre **3 familles de récepteurs**, avec des spécificités d'action :

- **Récepteur μ** : analgésie, dépression respiratoire, myosis, constipation, euphorie
- **Récepteur κ** : analgésie spinale
- **Récepteur δ** : analgésie, dépression respiratoire modérée, myosis, effets psychodysléptiques

Les différents opioïdes ont des affinités plus ou moins importantes avec ces différents récepteurs. Le récepteur μ représente la principale cible thérapeutique d'intérêt dans l'analgésie, avec par exemple une affinité pour la morphine 1000 fois supérieure pour le récepteur μ comparé au récepteur κ et δ .

Les opioïdes sont largement utilisés dans le cadre de l'anesthésie et de l'analgésie postopératoire. Ils permettent une analgésie intense dose dépendante, sur tous les types de douleurs. Cette inhibition des voies ascendantes de la douleur permet également de limiter les réactions neuro-végétatives dues à l'activation nociceptive. Cette propriété est particulièrement intéressante en anesthésie, permettant l'anesthésie dite balancée avec diminution des besoins en hypnotique lors d'une association avec un morphinique dans la réalisation d'une anesthésie générale.

1.3.3 La dualité des effets des opioïdes

L'effet recherché lors d'une administration d'un opioïde est une inhibition de la nociception par stimulation des récepteurs μ , afin de diminuer la sensation douloureuse. A court terme, cet effet prédomine, et permet une analgésie intense. Mais parallèlement à ce mécanisme bénéfique et recherché, les opioïdes activent des systèmes facilitateurs de la nociception.

Cet effet est démontré par de nombreux modèles expérimentaux. Après une administration d'un antalgique opioïde puissant, l'effet analgésique est immédiat, avec une relation dose-dépendance, mais on observe une potentialisation de l'hypersensibilité à la douleur par la suite (10), ainsi qu'une augmentation de la prévalence de l'allodynie autour du site opératoire (11).

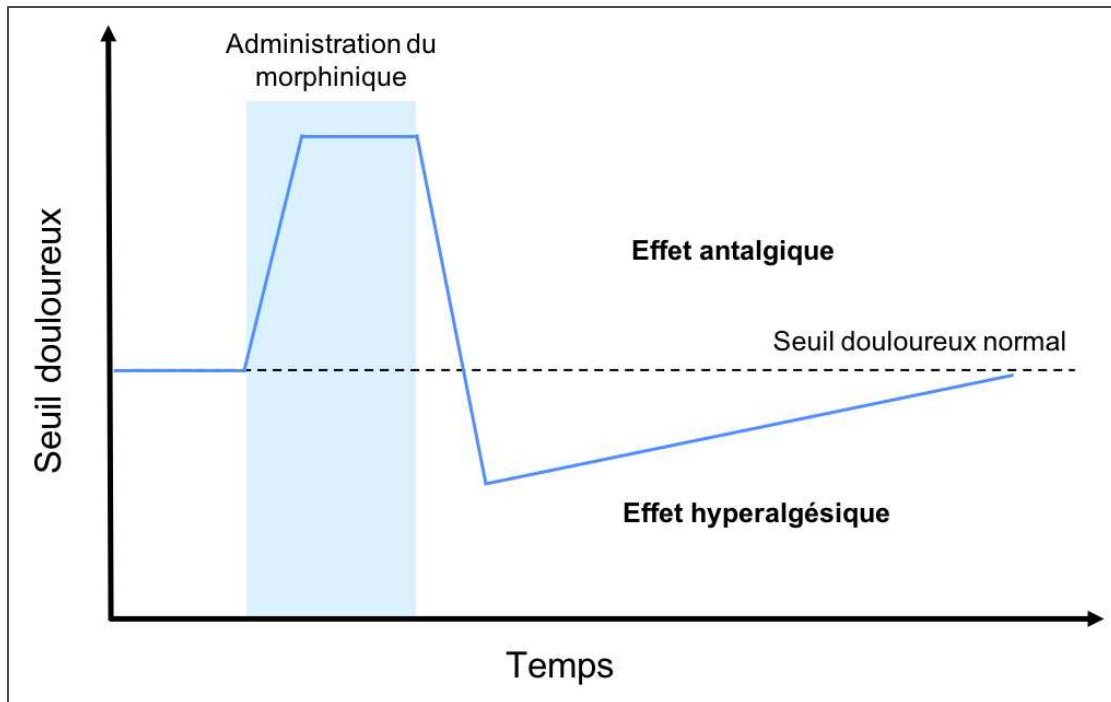


Figure 4. Modifications du seuil douloureux par les opioïdes. Le traumatisme de la lésion chirurgicale associé à l'administration d'un opioïde per-opératoire se traduit par diminution du seuil douloureux en postopératoire et donc une exacerbation de la douleur durant plusieurs jours. *Schéma adapté de Simonnet et Laboueyras - Les opioïdes de l'analgésie à l'hyperalgésie – Douleur analgésie (2009).*

Les effets inhibiteurs de la nociception par les agonistes opioïdes durent le temps de la stimulation des récepteurs opioïdes, principalement de type μ . Il existe des systèmes opposés facilitateurs de la nociception, qui en augmentant la sensibilité à la douleur, entraînent allodynie et hyperalgésie persistant après l'arrêt de la stimulation des récepteurs μ . Plusieurs mécanismes cellulaires ont été mis en évidence pour expliquer ce phénomène complexe (12).

Activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate

La mise en jeu de ces systèmes facilitateurs de la nociception dure plus longtemps que la stimulation nociceptive leur ayant donné naissance en raison de la mise en jeu d'une boucle de rétrocontrôle positif impliquant des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Une entrée de calcium dans la cellule par les récepteurs-canaux NMDA entraîne une activation d'une protéine kinase qui déclenche l'activation de nouvelles unités de récepteurs-canaux NMDA.

Activation de l'adénylate cyclase

La stimulation des récepteurs μ entraîne un phénomène de *up-regulation* de l'adénylate cyclase. Cette activation enzymatique augmente le niveau d'AMP cyclique dans les neurones des voies de la douleur, avec une libération de neurotransmetteurs excitateurs au niveau des synapses spinales. Ceci conduit à une modulation de la transmission GABA dans les zones cérébrales impliquées dans les mécanismes de la douleur.

Relargage de peptides pronociceptifs

Une exposition prolongée aux opioïdes induit une majoration du relargage de peptides pro-nociceptifs au niveau des synapses spinales : cholécystokinine, neuropeptide FF, et nociceptine. Certains de ces peptides facilitent les voies descendantes de la douleur, avec pour résultat le développement de l'hyperalgésie.

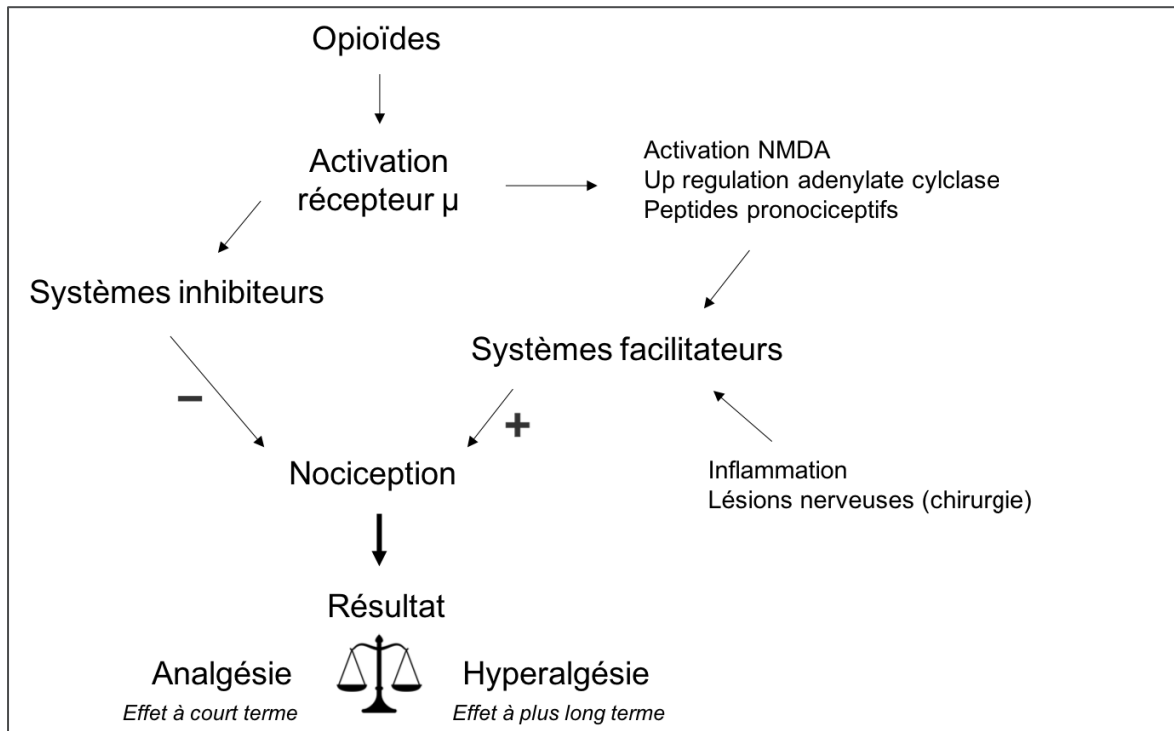


Figure 5. Dualité de l'effet des opioïdes. Équilibre entre les systèmes inhibiteurs et facilitateur de la douleur résultant de la stimulation des récepteurs μ . Schéma adapté de B. Calvino – *L'hyperalgésie induite par les opioïdes - Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement (2013)*.

La sensation douloureuse tout comme l'effet analgésique des substances opioïdes seraient donc la résultante de la mise en jeu simultanée des systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la douleur. Le blocage ou la modulation négative des récepteurs NMDA, et donc de la composante facilitatrice de la douleur, constitue une stratégie thérapeutique capable de potentialiser l'effet analgésique et de s'opposer aux processus d'allodynie et d'hyperalgésie décalés dans le temps.

1.4 Anesthésie sans morphiniques

1.4.1 Bénéfices et complications des morphiniques

Les objectifs de l'anesthésie générale dans la prise en charge chirurgicale du patient sont différents selon le point de vue :

- Pour **le patient**, ne pas ressentir ni mémoriser de sensations désagréables
- Pour **le chirurgien**, avoir un patient immobile et compliant au geste opératoire
- Pour **le médecin anesthésiste-réanimateur**, assurer la stabilité cardio-vasculaire et respiratoire du patient.

L'utilisation d'antalgiques morphiniques lors d'une anesthésie générale s'explique essentiellement par la nécessité de **contrôle des réactions cardiovasculaires** (tachycardie, hypertension) liées à l'activation du **système nerveux sympathique** par les stimulations nociceptives peropératoires (laryngoscopie, traumatisme chirurgical). L'adjonction d'un morphinique à l'hypnotique lors de la réalisation d'une anesthésie générale permet une inhibition du système sympathique sans collapsus cardiovasculaire, ce qui diminue largement la morbidité périopératoire par réduction des besoins en hypnotique.

Les morphiniques sont également largement utilisés dans le cadre postopératoire pour le contrôle de la douleur, avec une excellente efficacité.

Mais la forte consommation de morphiniques n'est pas sans conséquences au vu de leurs nombreux effets indésirables dose dépendants comme **l'iléus, les nausées et vomissements, la dépression respiratoire, la sédation, la confusion, la sécheresse buccale, le prurit ou encore la rétention aigue d'urine**. L'utilisation sur le **long terme** expose également au risque de **dépendance, de syndrome de sevrage à l'arrêt, de tolérance avec nécessité d'augmentation progressive des doses voir de même de mésusage**.

Par ailleurs, d'autres conséquences néfastes des opioïdes sont actuellement en cours d'exploration : **immuno-modulation** avec impact négatif sur les pathologies cancéreuses et infectieuses (13,14) et **neurotoxicité** (15).

Le mésusage des opioïdes est en constante augmentation, et leur utilisation en postopératoire peut exposer à une dépendance favorisée notamment par l'existence de

douleur préopératoire, d'un syndrome dépressif, d'un bas niveau socio-économique (16). Dans le contexte de chirurgie thoracique, la thoracotomie expose particulièrement les patients à l'utilisation prolongée d'antalgiques morphiniques (17).

Pour toutes ces raisons, l'analgésie postopératoire moderne repose sur une stratégie **d'épargne morphinique**, stratégie recommandée en 2019 par l'*American Society for Enhanced Recovery* (18). Une analgésie multimodale est la norme, avec utilisation de l'anesthésie locorégionale dès que possible, et des antalgiques non morphiniques permettant de garder les opioïdes en seconde ligne. Cette stratégie est recommandée par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) : « il est recommandé de prescrire un opiacé fort [...], préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs postopératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques des paliers inférieurs » (19).

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont dans ce contexte les meilleurs épargneurs morphiniques, avec une diminution jusqu'à 55% de la consommation en morphine postopératoire (20). Leur profil de sécurité est bon, sous réserve de respecter une durée de traitement courte (48h en intraveineux, 5 jours per os) et les contre-indications (altération de la fonction rénale avec débit de filtration glomérulaire (DFG) < 50 mL/min, ulcère gastro-duodéal, insuffisance cardiaque, grossesse, traitement anticoagulant curatif). Cette stratégie est également recommandée par la SFAR, « Il est recommandé d'associer un AINS [...] à la morphine en l'absence de contre-indication » (19).

L'utilisation des morphiniques en cas d'insuffisance de contrôle de la douleur aiguë postopératoire reste nécessaire et non remise en question. Mais leur utilisation en préopératoire (usage chronique, prémédication) et peropératoire semble délétère sur la douleur aiguë postopératoire, et le moment de l'introduction des morphiniques dans le parcours périopératoire du patient est crucial (21). En effet, le processus d'hypersensibilité induit par les opioïdes est démontré cliniquement, avec une augmentation dose dépendante de la douleur et de la consommation de morphine en postopératoire, en fonction de la dose d'opioïdes reçus en peropératoire (22). Il semblerait donc que débiter l'usage des morphiniques une fois le geste chirurgical terminé permettrait de bénéficier d'une analgésie efficace (notamment grâce à l'absence de saturation des récepteurs μ en peropératoire) tout en minimisant leur effet hyperalgésique.

1.4.2 Anesthésie multimodale

Pour ces différentes raisons, des méthodes alternatives dans la réalisation d'une anesthésie générale ont vu le jour, avec pour objectif une épargne morphinique maximale. Ainsi, de la même façon qu'on opte pour une stratégie multimodale en analgésie postopératoire, la réalisation d'une anesthésie sans morphinique repose sur un ensemble de médicaments et techniques.

Anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale (ALR) permet un blocage des afférences nociceptives. Ceci permet une amélioration de l'analgésie postopératoire, mais également une inhibition de l'activation du système nerveux sympathique par le stimulus douloureux en peropératoire, ce qui permet une réduction des besoins en hypnotiques et morphiniques.

Par ailleurs, l'ALR semble avoir un bénéfice important dans la prévention de la survenue des douleurs chroniques postopératoires, notamment après chirurgie orthopédique et digestive, par un mécanisme d'atténuation de la sensibilisation centrale à la douleur (23).

Kétamine

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA. Ses propriétés sur les voies de la douleur sont nombreuses (24) :

- **Prévention des phénomènes d'hyperalgésie postopératoire**, par blocage de la boucle de rétrocontrôle positif des systèmes facilitateurs de la nociception au niveau spinal (cf. supra).
- **Sensibilisation des récepteurs opioïdes μ et δ** permettant une potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes.
- **Activation des voies antinociceptives** par un effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Ces effets de la kétamine sont bénéfiques sur l'intensité des douleurs postopératoires, la réduction de la consommation en morphiniques per et postopératoire et la diminution des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) (25). Ils apparaissent à des doses infra-hypnotiques, à partir de 0,15 mg/kg, avec peu ou pas d'effets indésirables.

Lidocaïne

En dehors de son utilisation en anesthésie locorégionale, la lidocaïne administrée par voie intraveineuse (IV) possède plusieurs actions systémiques :

- Blocage des canaux sodiques des neurones périphériques activés par des stimuli nociceptifs, avec **diminution de l'activation des voies ascendantes de la douleur.**
- **Inhibition des récepteurs NMDA.**
- **Propriétés anti-inflammatoires.**

Ces effets de la lidocaïne se traduisent par une meilleure analgésie, une réduction de la consommation en morphiniques, une diminution de la durée de séjour, une reprise du transit plus précoce, une réhabilitation postopératoire plus rapide et une réduction de l'incidence des nausées vomissements (26). Ces bénéfices sont particulièrement démontrés en chirurgie abdominale (27).

Agonistes des récepteurs α -2

Le principal effet recherché est un **bloc sympathique direct**, par activation des récepteurs adrénergiques α -2-centraux (réduction du tonus sympathique) et périphériques (diminution de la sécrétion de noradrénaline).

Mais leurs propriétés pharmacologiques sont plus larges et en font de véritables adjuvants à l'anesthésie et analgésie multimodale. Ils contribuent à l'hypnose peropératoire par leurs propriétés **sédatives**. Blaudszun G. *et al* ont montré dans une méta-analyse une amélioration de l'analgésie postopératoire avec réduction de la consommation en morphine et une diminution des NVPO (28).

L'utilisation de la clonidine est limitée par son effet **hypotenseur** (29). Cependant, l'arrivée de la dexmédétomidine dans l'arsenal thérapeutique permet de renouveler l'utilisation des agonistes α -2. En effet, sa sélectivité pour les récepteurs α -2 est différente de la clonidine, avec une efficacité analgésique plus importante, moins de sédation et d'hypotension, mais plus d'épisodes de bradycardie. Les effets bénéfiques de la dexmédétomidine sur la douleur postopératoire, la diminution de la consommation en morphine et des effets indésirables liés sont bien établis (30).

La réalisation d'une anesthésie sans morphiniques et ses bénéfices attendus repose donc sur l'utilisation de l'ensembles de ces médicaments et techniques, dans une approche multimodale visant à réduire au maximum la consommation en morphine périopératoire.

1.5 Problématique

Cette pratique de l'épargne morphinique périopératoire est décrite depuis les années 1990 avec l'introduction de l'analgésie balancée, mais l'absence d'étude d'envergure pour démontrer son intérêt a limité son développement (31).

Depuis quelques années, une littérature de plus en plus abondante voit le jour. Dans certaines chirurgies, l'épargne morphinique périopératoire par une stratégie multimodale a démontré d'excellents résultats.

En **chirurgie digestive**, plusieurs interventions semblent bénéficier de cette stratégie d'épargne morphinique. En effet, l'utilisation de cette stratégie a montré son intérêt pour la chirurgie de type colectomie, la chirurgie bariatrique et la chirurgie vésiculaire avec une meilleure analgésie, une diminution des NVPO et une meilleure réhabilitation postopératoire (32–35). En chirurgie **orthopédique**, les patients bénéficiant d'une anesthésie sans morphiniques semblent moins douloureux après intervention sur le rachis lombaire pour discopathie dégénérative (36). Concernant la chirurgie **gynécologique**, l'hystérectomie avec adjonction de lidocaïne et dexmédétomidine a été étudiée avec des résultats positifs sur la douleur et la réhabilitation (37). En chirurgie **urologique** ambulatoire, l'ajout de dexmédétomidine semble diminuer la douleur postopératoire et accélérer le retour aux activités de la vie courante (38).

Variante selon les études, les principaux résultats et bénéfices d'une stratégie multimodale visant à l'épargne morphinique périopératoire sont une diminution de la douleur postopératoire, une réduction de la consommation en morphiniques postopératoire, une diminution des NVPO, une réhabilitation postopératoire plus rapide, une reprise de transit plus précoce et de façon générale, une diminution de toutes les complications liées à la morphine.

De nombreux domaines restent à explorer, et notamment l'utilisation de l'anesthésie sans morphinique en **chirurgie thoracique**. Une première étude rétrospective a été publiée en 2018 dans ce domaine, explorant la chirurgie thoracique lourde, avec abord chirurgical par thoracotomie et analgésie par péridurale thoracique (39). Les résultats présentés dans cette étude sont encourageants, retrouvant dans le groupe anesthésie sans morphiniques une

diminution de la quantité d'anesthésiques locaux nécessaires pour une analgésie péridurale satisfaisante, et un recours moindre aux morphiniques en analgésie complémentaire.

L'objectif de cette étude était de comparer la consommation en morphiniques et l'analgésie postopératoire entre un groupe de patients ayant bénéficié d'une anesthésie « classique » avec rémifentanil (groupe classique) et un groupe ayant bénéficié d'une analgésie de type « anesthésie sans opiacés » (groupe OFA) après chirurgie thoracique par voie mini-invasive (VATS ou RATS).

2. Matériel et méthodes

2.1 Présentation de l'étude et recueil des données

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Charles Nicolle, à Rouen entre juillet 2018 et avril 2019. L'avis favorable du comité d'éthique pour la recherche non interventionnelle du CHU de Rouen a été obtenu (CERNI E2021-24).

Critères d'inclusion

La population d'étude était l'ensemble des patients bénéficiant d'une chirurgie carcinologique thoracique de type lobectomie ou segmentectomie pulmonaire, par thoracoscopie (VATS ou RATS).

Critères de non inclusion

Nous avons exclu de notre recueil les patients ayant un antécédent de douleur chronique (> 3 mois), de consommation chronique de dérivés de la morphine (> 3 mois), de toxicomanie substituée ou non (héroïne, cocaïne), les patients ayant bénéficié d'une analgésie par péridurale thoracique, les conversions peropératoires en thoracotomie, et les patients mineurs.

Recueil de données

La liste des patients ayant bénéficié d'une lobectomie ou segmentectomie par voie mini-invasive entre juillet 2018 et avril 2019 a été obtenu en utilisant la nomenclature française pour les procédures chirurgicales (GFFA009 « Lobectomie pulmonaire, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie » et GFFA029 « Segmentectomie pulmonaire unique ou multiple »).

2.2 Procédure anesthésique

Les posologies utilisées étaient calculées sur le poids idéal théorique du patient selon la formule de Lorentz. Les patients étaient monitorés par une pression artérielle non invasive, une oxymétrie de pouls et un scope. Les patients bénéficiaient autant que possible d'un monitoring de la profondeur de l'anesthésie par mesure de l'index bispectral (BIS). La curarisation était mesurée avec un curamètre.

Choix du protocole d'anesthésie

Le type d'anesthésie (classique ou OFA) était laissé à l'appréciation du médecin anesthésiste, au vu des comorbidités du patient et du risque chirurgical.

La protocole OFA était défini dans le service, consultable par écrit. Les contre-indications à l'application du protocole OFA étaient les suivantes, en raison du risque d'évènement indésirable secondaire à l'utilisation de la dexmédétomidine et de la lidocaïne intraveineuse :

- Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré (2 Mobitz 2 ou 3) non appareillé.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min).
- Insuffisance hépatique sévère (TP < 15%).
- Insuffisance cardiaque sévère (FEVG < 40%).
- Infarctus myocardique récent.
- Traitement chronique par agents β -bloquants.
- Hypotension orthostatique.
- Allergie connue à un des médicaments du protocole.
- Épilepsie.

Séquence anesthésique

Groupe OFA

Les patients bénéficiaient d'une perfusion d'une dose unique de dexmédétomidine IV de 0,5 μ g/kg sur 20 minutes avant l'induction. L'induction anesthésique était réalisée avec du propofol IV (2-3 mg/kg), suivi d'un bolus de lidocaïne IV (1,5 mg/kg) et de kétamine IV (0,15 à 0,4 mg/kg). Les bolus de lidocaïne et kétamine étaient relayés par une perfusion continue IV (lidocaïne 2 mg/kg/h et kétamine 0,25 mg/kg/h), arrêtée 30 minutes avant la fin de

l'intervention. Tous les patients étaient curarisés, le choix du curare étant laissé à l'appréciation du médecin anesthésiste (atracurium, cisatracurium ou rocuronium).

L'entretien de l'anesthésie était assuré par un mélange oxygène - sévoflurane, avec un objectif de BIS entre 40 et 60 ou un objectif de concentration alvéolaire minimale (CAM) comprise entre 0,8 et 1 en l'absence de BIS. La dexmédétomidine était perfusée IV en continu de 0,3 à 1 µg/kg/h en fonction de l'activité sympathique et arrêtée 30 minutes avant la fin de l'intervention.

Groupe classique

Les patients bénéficiaient d'une induction anesthésique par propofol IV (2-3 mg/kg) et d'une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) par rémifentanil (modèle pharmacocinétique de Minto avec un objectif de concentration cible au site effet 3-5 ng/mL).

L'entretien de l'anesthésie était assuré par un mélange oxygène - sévoflurane, avec un objectif de BIS entre 40 et 60 ou un objectif de concentration alvéolaire minimale (CAM) comprise entre 0,8 et 1 en l'absence de BIS. L'AIVOC de rémifentanil (cible 1,5-4 ng/mL) était arrêté en fin d'intervention.

Autres paramètres

Tous les patients étaient intubés avec une sonde double lumière et étaient ventilés avec les mêmes paramètres (volume courant 6 mL/kg, pression expiratoire positive entre 5 et 8 cmH₂O). L'objectif de remplissage vasculaire peropératoire était le même pour les patients (6 mL/kg/h). La prévention NVPO était effectuée selon le score d'Apfel par 4 mg de dexaméthasone IV après l'induction de l'anesthésie, et 1,25 mg de dropéridol IV si le patient avait au moins 2 facteurs de risque.

Analgésie

Dans le groupe OFA, l'analgésie multimodale peropératoire comportait du paracétamol IV (1000 ou 2000 mg), du néfopam IV (20 mg) et du kétoprofène IV (100 mg) en l'absence de contre-indication (altération de la fonction rénale avec DFG < 50 mL/min, ulcère gastro-duodéal, insuffisance cardiaque, grossesse, traitement anticoagulant curatif, saignement per-opératoire important). Dans le groupe classique, l'analgésie était similaire

excepté la dose de paracétamol (1000 mg), et l'adjonction de morphine IV (0,15 mg/kg) en fin d'intervention.

Tous les patients bénéficiaient de la réalisation d'une anesthésie locorégionale écho-guidée en fin d'intervention, avec un bloc paravertébral (naropéïne 40 mg) et/ou un bloc du serratus (naropéïne 40 mg).

Les patients étaient extubés en salle après contrôle de la décurarisation, et transférés en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). La douleur était évaluée par échelle numérique de douleur de 0 à 10, et contrôlée par une titration morphinique IV en cas de douleur supérieure ou égale à 3/10. Les patients étaient transférés dans le service de chirurgie thoracique quand le score d'Aldrete était égal à 10 après 90 minutes de surveillance. L'analgésie postopératoire était assurée par du paracétamol (1000 mg toutes les 6h), du néfopam (20 mg toutes les 6h), du kétoprofène (100 mg toutes les 12h) en l'absence de contre-indication et par de la morphine si la douleur résiduelle était strictement supérieure à 6/10 (10 mg toutes les 6h).

2.3 Objectifs et critères de jugement

Objectif principal et critère de jugement principal

L'objectif principal était de comparer la consommation de morphine postopératoire entre le groupe OFA et le groupe classique.

Le critère de jugement principal était la **consommation cumulée de morphine de la sortie de SSPI jusqu'à la 48^{ème} heure postopératoire**. Nous avons choisi d'exprimer ce résultat sous la forme d'une variable quantitative représentant la consommation totale en morphine (mg) en équivalent en morphine orale, selon la table de conversion suivante, recommandée par la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (40).

Tramadol	1/5	50 mg de tramadol \approx 10 mg de morphine
Morphine orale	1	opioïde étalon
Morphine intra-veineuse	3	3,33 mg de morphine IV \approx 10 mg de morphine orale
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine sc \approx 10 mg de morphine orale
Dextromoramide ³	2	5 mg de dextromoramide \approx 10 mg de morphine
Oxycodone	2	5 mg d'oxycodone \approx 10 mg de morphine

Figure 6. Table de conversion entre les opioïdes. Schéma adapté de Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour - *Douleur Analgésie* (2004)

Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires

Nous avons comparé les deux groupes concernant :

- La douleur postopératoire au repos à 3h, 24h et à 48h post-opératoire. La douleur était mesurée en auto-évaluation par une échelle numérique allant de 0 à 10.
- La consommation d'autres antalgiques non morphiniques comme le paracétamol, le néfopam, ou le kétoprofène.
- L'instabilité hémodynamique peropératoire, estimée par la consommation en drogues vasopressives (éphédrine, phényléphrine, noradrénaline).

Nous avons aussi recueilli les paramètres suivants :

- Les **données démographiques** : genre ; âge ; score ASA ; indice de masse corporelle (IMC).
- Les **comorbidités**, définies par l'existence d'un antécédent de chirurgie thoracique, de tabagisme actif, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de diabète, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique.
- Les **données anesthésiques** : durée de l'anesthésie ; durée avant extubation ; extubation en salle d'intervention ; utilisation du BIS ; ALR ; concentration alvéolaire minimale (CAM) ; dose d'induction et totale de propofol ; durée de perfusion de la dexmédétomidine avant l'induction ; dose d'entretien et totale de dexmédétomidine ; dose d'induction, d'entretien et totale de lidocaïne ; dose d'induction, d'entretien et totale de kétamine ; dose d'entretien et totale de rémifentanyl ; dose de morphine, de dexaméthasone, de paracétamol, de néfopam et de kétoprofène peropératoire ; utilisation peropératoire de vasopresseurs (défini par l'utilisation d'éphédrine et/ou de phényléphrine et/ou de noradrénaline) ; score d'Apfel.
- Les **données chirurgicales** : durée et type d'intervention.
- Les **données postopératoires** : jour de mise au fauteuil et déambulation ; durée de séjour à l'hôpital ; durée de passage en SSPI ; consommation en morphine en SSPI ; niveau de douleur en SSPI ; incidence des NVPO en SSPI et durant les premières 48 heures ; incidence des complications postopératoires, identifiées par le nombre de pneumopathie et syndrome de détresse respiratoire aiguë postopératoires.

2.4 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec R.3.1.4 (*The R Foundation for statistical Computing*, <http://www.r-project.org>) et Graph Pad v8 (*GraphPad Software, CA, USA*). La distribution gaussienne des données a été explorée par le test de Shapiro-Wilk. Suite à ces explorations, si la distribution était normale, les variables quantitatives ont été comparées avec un test de Student et, dans le cas contraire, avec un test non paramétrique de Mann-Whitney. Pour les variables qualitatives, les deux échantillons ont été comparés avec un test du Chi2 ou un test exact de Fisher selon la taille du groupe. Pour les mesures continues, les données sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type pour une distribution normale,

ou de médiane [25^{ème}-75^{ème} percentiles] pour une distribution non normale. Pour les paramètres qualitatifs, les données sont présentées comme le nombre de cas n (% de patients).

Afin de limiter le biais de confusion en cas de liens non connus entre les groupes et les variables étudiées, nous avons utilisé la **pondération inverse par la probabilité d'être traité** (*inverse probability weighting, IPTW*). La pondération était estimée comme l'inverse de la probabilité des patients d'appartenir au groupe OFA. La possibilité d'utiliser tous les patients des groupe classique et OFA pour l'analyse des critères de jugement est un avantage de la pondération du score de propension. En effet, tous les patients sont alors inclus dans l'analyse permettant ainsi de maintenir la puissance statistique pour détecter l'effet d'un groupe (41). Les scores de propension étaient calculés en se basant sur la probabilité d'être dans le groupe OFA ou dans le groupe classique en utilisant un modèle de régression logistique non paramétrique multivarié (*generalized boosted models, GBM*). Cette méthode permet d'estimer correctement les scores de propension, même avec un grand nombre de variables ou des incertitudes concernant leurs associations avec la sélection du traitement (42). Dans les modèles de score de propension, le groupe (OFA ou classique) était la variable dépendante, et tous les facteurs confondants étaient les variables indépendantes : âge, indice de masse corporelle (IMC), score ASA, antécédent de chirurgie thoracique, tabagisme actif, durée de la chirurgie, durée de l'anesthésie, utilisation du BIS, dose de propofol et kétamine à l'induction, CAM, dose totale peropératoire de paracétamol et kétoprofène, bloc paravertébral, NVPO, durée de séjour en SSPI, consommation cumulée à 48 heures de paracétamol, néfopam et kétoprofène.

Pour réduire l'influence des valeurs aberrantes, les pondérations étaient limitées de 0,1 à 10. Le déséquilibre des covariables a été évalué en utilisant une standardisation de la taille d'effet (*std.eff.sz*), définie comme la moyenne du groupe de traitement moins la moyenne du groupe témoin divisée par l'écart type du groupe de traitement, et par le test de Kolmogorov-Smirnov (KS) pour chaque covariable ainsi que pour les interactions. Les valeurs *p* pour le test de KS sont dérivées des simulations de Monte Carlo. Pour les variables catégorielles, la valeur *p* du test du Chi2 a été estimée. En outre, nous avons utilisé la pondération inverse sur la probabilité d'être traité avec des modèles linéaires généralisés (*GLM model analysis*) pour estimer les coefficients de régression (β) et les intervalles de

confiance à 95 % (IC 95%) correspondants, ajustés pour les covariables déséquilibrées. La sélection des covariables à ajuster était basée sur l'ampleur de leur déséquilibre ($\text{std. eff. sz} > |0.1|$), et sur leur valeur pronostique (43). Les variables incluses dans le modèle linéaire généralisé final ont été sélectionnées à l'aide d'un modèle *step-down* utilisant un niveau de signification plus élevé pour une variable à inclure dans le modèle ($p \leq 0,5$) (44). Nous avons également effectué un ré-échantillonnage par *bootstrapping* des données originales ($n=1000$) pour étudier l'incertitude dans la sélection des variables (45). Comme proposé, l'erreur standard et le l'intervalle de confiance à 95% des coefficients de régression β a ont été estimés en utilisant le ré-échantillonnage par *bootstrapping* ($n=2000$) (46). Toutes les valeurs p étaient bilatérales, la signification statistique étant indiquée par une valeur de $p < 0,05$.

3. Résultats

3.1 Description de la population

Un total de 92 dossiers a été examiné pour la période allant de juillet 2018 à avril 2019. Onze patients ont été exclus conformément aux critères définis au préalable : 2 patients avaient une consommation chronique d'opioïdes, 1 patient était douloureux chronique, 1 autre était toxicomane et 7 patients ont eu une conversion en thoracotomie. Trente-trois patients ont eu une anesthésie classique (groupe classique) et quarante-huit patients ont eu une anesthésie du type OFA (groupe OFA) (figure 5). Il y avait 4 chirurgiens différents durant la période d'étude. Une lobectomie a été effectuée pour 58 patients (72%) et une segmentectomie pour 23 patients (28%).

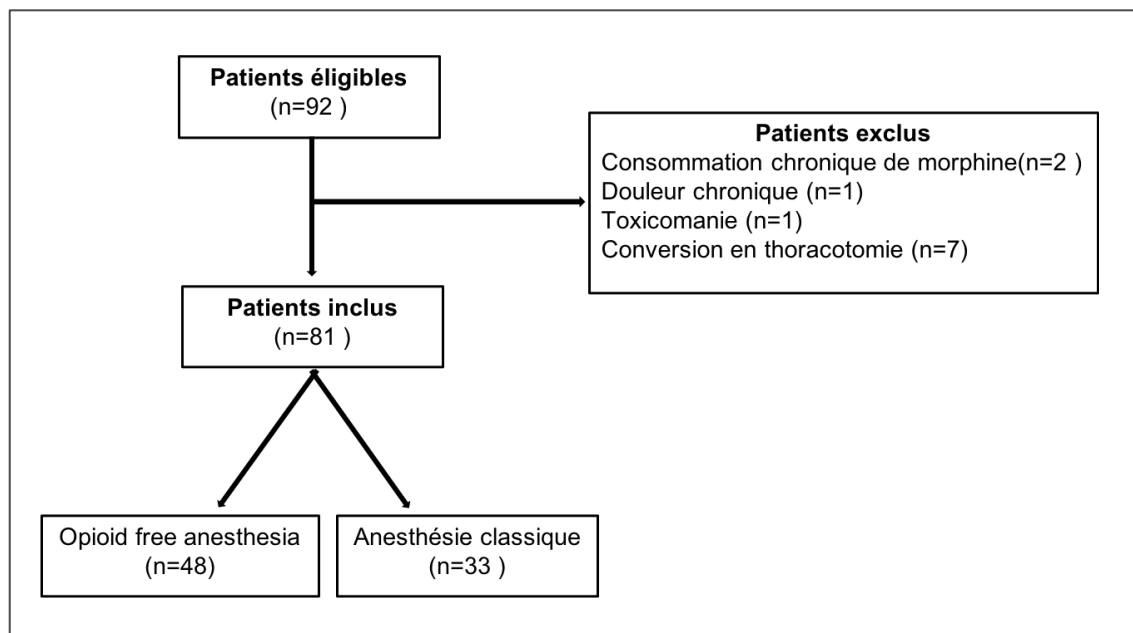


Figure 5. Diagramme de flux

Les données socio-démographiques sont présentées dans le Tableau 1. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le groupe classique et le groupe OFA sauf pour la proportion de patients ayant un score d'APFEL à 3 (33% dans le groupe classique contre 12% dans le groupe OFA, $p=0,023$).

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

	Population globale (n = 81)	Groupe classique (n = 33)	Groupe OFA (n = 48)	Valeur p
Caractéristiques démographiques				
Age (années)	67 [60-70]	67 [63-70]	65 [58-72]	0,34
Sexe				
Masculin	45 (56%)	18 (54%)	27 (56%)	0,87
Féminin	36 (44%)	15 (46%)	21 (44%)	0,87
ASA 1	3 (4%)	0 (0%)	3 (6%)	0,27
ASA 2	64 (79%)	25 (76%)	39 (81%)	0,59
ASA 3	14 (17%)	8 (24%)	6 (13%)	0,16
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	25,67 ± 4,69	24,71 ± 3,67	26,33 ± 5,21	0,14
Comorbidités				
Antécédent de chirurgie thoracique	16 (20%)	8 (24%)	8 (17%)	0,24
Tabagisme actif	19 (23%)	7 (21%)	12 (25%)	0,69
BPCO	23 (28%)	11 (33%)	12 (25%)	0,41
VEMS (%)	91,94 ± 24,73	92,17 ± 25,91	91,78 ± 24,15	0,97
VEMS/CVF	86,78 ± 22,54	90,53 ± 23,75	82,08 ± 20,98	0,34
DLCO	77,87 ± 20,03	73,87 ± 17,16	78,80 ± 21,10	0,35

Diabète	10 (12%)	4 (12%)	6 (12%)	0,90
Hypertension	36 (44%)	13 (39%)	23 (48%)	0,44
Insuffisance cardiaque	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Insuffisance rénale	7 (8%)	4 (12%)	3 (6%)	0,43
Insuffisance hépatique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Score d'Apfel				
0	5 (6%)	2 (6%)	3 (6%)	0,90
1	27 (33%)	11 (33%)	16 (33%)	0,90
2	31 (39%)	9 (28%)	22 (47%)	0,09
3	17 (21%)	11 (33%)	6 (12%)	0,023
4	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	0,90

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne \pm écart type lorsqu'elles suivent la loi normale et en médiane [25-75^{ème} percentiles] lorsqu'elles ne la suivent pas. Pour les paramètres qualitatifs, les données sont présentées en nombre, % des patients, intervalle de confiance à 95%. Les données non disponibles sont indiquées par un tiret. **Abréviations** : OFA, opioid free anesthesia ; ASA, american society of anesthesiologists ; BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive ; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde ; CV, capacité vitale ; DLCO, capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

Les caractéristiques descriptives de la population en **peropératoire** sont présentées dans le Tableau 2. Elles étaient similaires, excepté les données suivantes :

- Durée de l'anesthésie significativement plus longue dans le groupe classique (220 [185-267] minutes) que dans le groupe OFA (190 [160-224] minutes) ($p=0,007$).
- Utilisation du BIS significativement plus élevée dans le groupe OFA (69%) par rapport au groupe classique (15%) ($p=0,0001$).
- Dose totale médiane de kétamine significativement plus élevée dans le groupe OFA que dans le groupe classique (respectivement 74 [60-85] mg contre 50 [40-66] mg, $p=0,0001$).
- Dose totale médiane de paracétamol significativement plus élevée dans le groupe OFA que dans le groupe classique (respectivement 1 [1-2] g contre 1 [1-1] g, $p=0,0003$).
- Proportion de patients recevant du kétoprofène significativement plus élevée dans le groupe OFA que dans le groupe classique (respectivement 83% contre 45%, $p=0,0003$).

Tableau 2. Caractéristiques peropératoires.

	Population globale (n = 81)	Groupe classique (n = 33)	Groupe OFA (n = 48)	Valeur p
Chirurgie				
Lobectomie	58 (72%)	21 (64%)	37(77%)	0,18
Segmentectomie	23 (28%)	12 (36%)	11(23%)	0,18
VATS	46 (57%)	16 (48%)	30 (62%)	0,49
RATS	35 (43%)	17 (52%)	18 (38%)	0,21
Durée de chirurgie (min)	130 [110-180]	150 [117-207]	122 [106-154]	0,084
Anesthésie et analgésie durant la chirurgie				
Utilisation du BIS	38 (47%)	5 (15%)	33 (69%)	0,0001
Durée de l'anesthésie (min)	200 [175-240]	220 [185-267]	190 [160-224]	0,007
Durée entre la fin de l'anesthésie et l'extubation (min)	7 [5-10]	7 [5-10]	7 [5-14]	0,37
Durée de perfusion de dexmédétomidine avant l'induction (min)	-	-	20 [10-30]	-
Dose totale de dexmédétomidine (µg)	-	-	136,30 ± 51,40	-
Dose d'entretien de dexmédétomidine (µg/kg/h)	-	-	0,59 ± 0,25	-
Dose d'induction de propofol (mg)	176,40 ± 65,99	175,90 ±71,61	176,70 ± 62,75	0,48
CAM	0,8 [0,7-1]	0,8 [0,8-1]	0,8 [0,7-1]	0,83

Dose totale de lidocaïne (mg)	-	-	400 [280-465]	-
Dose d'entretien de lidocaïne (mg/kg/h)	-	-	1,6 [1,0-2,2]	-
Dose d'induction de kétamine (mg)	30 [20-30]	20 [20-30]	30 [25-35]	0,0003
Dose totale de kétamine	65 [50-80]	50 [40-66]	74 [60-85]	0,0001
Dose d'entretien de kétamine (mg/kg/h)	-	-	0,17 [0,14-0,20]	-
Dose totale de rémifentanil (µg)	-	1022 ± 330	-	-
Dose d'entretien de rémifentanil (µg/kg/min)	-	0,066 ± 0,020	-	-
Dose de morphine en fin d'intervention (mg)	-	30 [18-30]	-	-
Dexaméthasone durant l'intervention	78 (96%)	31 (94%)	47 (98%)	0,56
Paracétamol durant l'intervention	80 (99%)	33 (100%)	47 (98%)	0,99
Dose totale de paracétamol (g)	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-2]	0,0003
Néfopam durant l'intervention	72 (89%)	29 (88%)	43 (90%)	0,99
Kétoprofène durant l'intervention	55 (68%)	15 (45%)	40 (83%)	0,0003
ALR	81 (100%)	33 (100%)	48 (100%)	0,99
Bloc du serratus	78 (96%)	31 (94%)	47 (98%)	0,56
Bloc paravertébral	66 (81%)	26 (79%)	40 (83%)	0,60
Extubation en salle d'intervention	77 (95%)	30 (91%)	47 (98%)	0,29

Hémodynamique peropératoire				
Dose d'éphédrine (mg)	18 [9-29]	18 [12-27]	15 [9-30]	0,66
Dose de phényléphrine (µg)	100 [87-237]	100 [100-500]	100 [50-150]	0,70
Utilisation de noradrénaline	7 (9%)	4 (12%)	3 (6%)	0,43
Dose de noradrénaline (µg/kg/min)	0,08 [0,05-0,1]	0,09 [0,06-0,4]	0,05 [0,05-0,1]	0,57

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne \pm écart type lorsqu'elles suivent la loi normale et en médiane [25-75^{ème} percentiles] lorsqu'elles ne la suivent pas. Pour les paramètres qualitatifs, les données sont présentées en nombre, % des patients, intervalle de confiance à 95%. Les données non disponibles sont indiquées par un tiret. **Abréviations** : VATS, thoracoscopie assistée par vidéo ; RATS, thoracoscopie assistée par robot ; CAM, concentration alvéolaire minimale ; ALR, anesthésie loco-régionale.

3.2 Critère de jugement principal

La consommation totale médiane cumulée en morphine à 48 heures de l'intervention était significativement moins élevée dans le groupe OFA en comparaison du groupe classique (28,5 [0-62,25] mg contre 55 [34-79,50], $p=0,002$; Tableau 3). L'analyse par score de propension (Figure 7 et Tableau 4) confirme l'association significative entre l'appartenance au groupe OFA et la réduction de la consommation cumulée en morphine à 48 heures (OFA : -27,67 [-46,0;-11,5] mg, $p=0,002$). Cette même analyse retrouve une association significative entre le tabagisme actif et la majoration de la consommation cumulée en morphine à 48 heures (tabagisme : 22,71 [-0,87;45,7] mg, $p=0,018$).

3.3 Critères de jugement secondaires

Douleur postopératoire

La douleur postopératoire à 48 heures, évaluée par l'échelle numérique de douleur de 0 à 10, était significativement moins élevée dans le groupe OFA en comparaison du groupe classique (0 [0-3] contre 2,5 [0-5], $p=0,034$; Tableau 3). L'analyse par score de propension confirme l'association significative entre l'appartenance au groupe OFA et la réduction de la douleur à 48 heures (OFA : -1,87 [-3,45;-0,28], $p=0,021$; Tableau 4). On note aussi une tendance à une diminution au score médian de douleur dans le groupe OFA à 3 heures ($p=0,065$) et 24 heures ($p=0,064$) postopératoires (Tableau 3). L'analyse par score de propension confirme cette tendance à 3 heures (OFA : -1,18 [-2,44;0,33], $p=0,060$), et montre une association significative entre l'appartenance au groupe OFA et la réduction de la douleur à 24 heures (OFA : -1,40 [-2,47;-0,33], $p=0,0088$; Tableau 4).

Consommation en antalgiques non morphiniques

On ne note aucune différence significative entre le groupe OFA et le groupe classique concernant la consommation en antalgiques non morphiniques dans les 48 heures postopératoires (Tableau 3). Néanmoins, on note une tendance à une consommation moindre en kétoprofène dans le groupe OFA (300 [200-400] mg contre 350 [237,5-400] mg, $p=0,067$).

Tableau 3. Gestion de la douleur postopératoire.

	Population globale (n = 81)	Groupe classique (n = 33)	Groupe OFA (n = 48)	Valeur p
SSPI				
Durée de passage en SSPI (min)	120 ± 37	123 ± 35	119 ± 39	0,20
Niveau de douleur au repos	0 [0-0]	0 [0-5]	0 [0-0]	0,09
Consommation de morphine (mg)	0 [0-15]	0 [0-23,25]	0 [0-12]	0,62
NVPO	4 (5%)	3 (9%)	1 (2%)	0,30
Durée entre sortie de SSPI et 1 ^{er} antalgique (min)	203 ± 180	178 ± 180	221 ± 178	0,17
Consommation cumulée postopératoire en antalgiques à 48h (depuis la SSPI)				
Consommation cumulée en morphine à 48h (mg)	36 [19-70]	55 [34-79,50]	28,5 [0-62,25]	0,002
Consommation cumulée en paracétamol à 48h (g)	6 [5-7]	6 [5-7]	6 [5-6]	0,09
Consommation cumulée en néfopam à 48h (mg)	120 [100-160]	120 [80-160]	130 [100-160]	0,55
Consommation cumulée en kétoprofène à 48h (mg)	300 [200-400]	350 [237,5-400]	300 [200-400]	0,067
Douleur postopératoire au repos (échelle numérique de douleur, de 0 à 10)				
Niveau de douleur postopératoire à 3 heures	2 [0-4]	3 [0-6]	2 [0-3]	0,065
Niveau de douleur postopératoire à 24 heures	3 [0-4,75]	3 [2-5]	2 [0-4]	0,064
Niveau de douleur postopératoire à 48 heures	2 [0-4]	2,5 [0-5]	0 [0-3]	0,034

NVPO (depuis la SSPI) et réhabilitation				
NVPO durant les 48 heures	9 (11%)	6 (18%)	3 (6%)	0,15
Fauteuil à 24h	64 (79%)	27 (82%)	37 (77%)	0,78
Déambulation à 24h	55 (68%)	25 (76%)	30 (62%)	0,99
Durée de séjour (jours)	5 [4-7]	6 [4-7,5]	5 [4-7]	0,39

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne \pm écart type lorsqu'elles suivent la loi normale et en médiane [25-75^{ème} percentiles] lorsqu'elles ne la suivent pas. Pour les paramètres qualitatifs, les données sont présentées en nombre, % des patients, intervalle de confiance à 95%. Les données non disponibles sont indiquées par un tiret. **Abréviations** : SSPI, salle de surveillance post-interventionnelle ; NVPO, nausée et vomissement postopératoire.

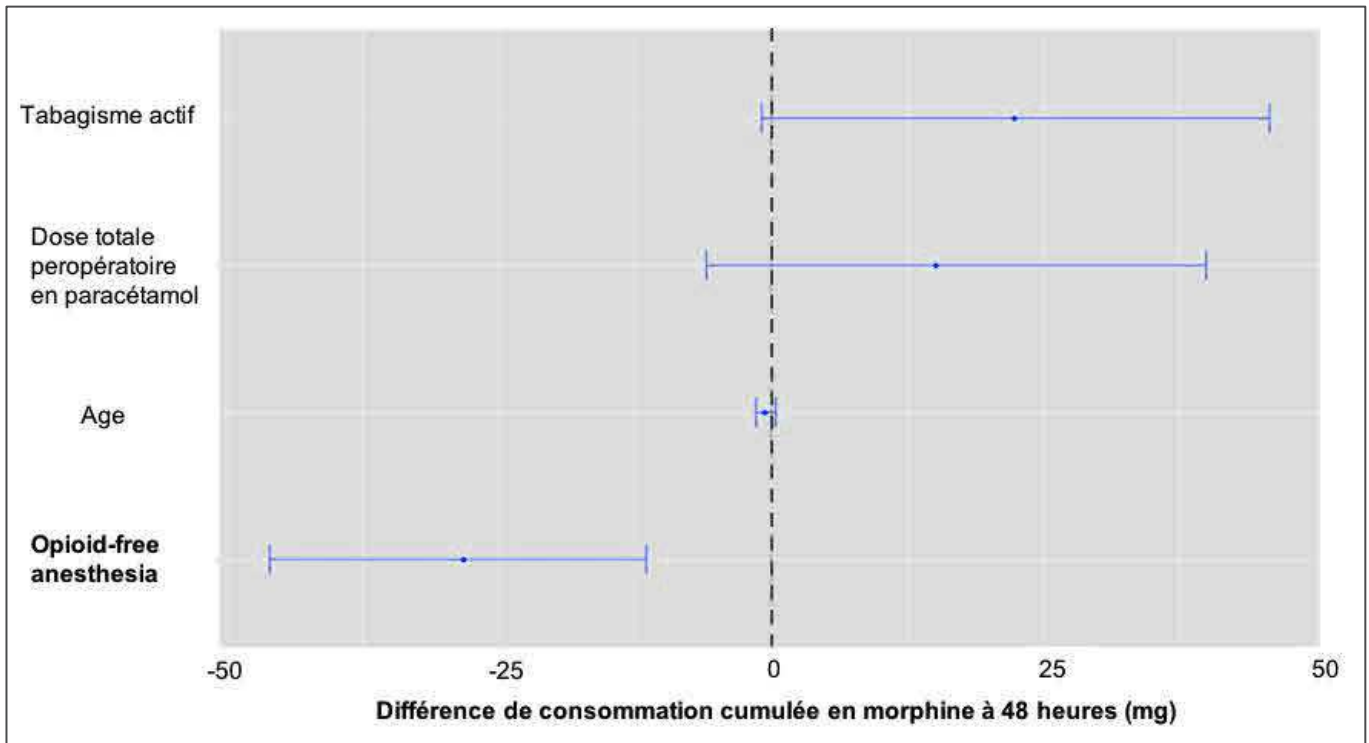


Figure 7. Analyse par score de propension. Les résultats sont exprimés en équivalent per os pour la consommation cumulée en morphine.

Tableau 4. Analyse par score de propension.

Covariable étudiée	Critère de jugement			
	Consommation cumulée en morphine à 48 heures (mg)	Niveau de douleur postopératoire à 3 heures	Niveau de douleur postopératoire à 24 heures	Niveau de douleur postopératoire à 48 heures
	β ajusté (βa), intervalle de confiance à 95% Valeur de p après double ajustement dans l'analyse par score de propension			
OFA	-27,67 [-46,0;-11,50] p = 0,002	-1,18 [-2,44;0,33] p = 0,060	-1,40 [-2,47;-0,33] p = 0,0088	-1,87 [-3,45;-0,28] p = 0,021
Age	0,62 [-1,41;0,41] p = 0,11	-	-	-
Tabagisme actif	22,71 [-0,87;45,7] p = 0,018	-	-	-
Dose totale de paracétamol peropératoire	15,30 [-5,95;39,9] p = 0,12	-	-	-
Durée de chirurgie	-	0,03 [0,008;0,059] p = 0,023	-	-
Durée d'anesthésie	-	-0,02 [-0,04;0,0015] p = 0,085	-	-

Les résultats sont exprimés en équivalent per os pour la consommation cumulée en morphine. La douleur était mesurée par échelle numérique de douleur, de 0 à 10.

4. Discussion

4.1 Principales conclusions

Notre étude démontre la faisabilité de l'OFA dans la chirurgie thoracique oncologique avec résection pulmonaire par voie mini-invasive. Nous avons retrouvé une diminution significative de la consommation en morphine postopératoire dans le groupe OFA. La population incluse dans cette étude est comparable à celle rencontrée en pratique courante dans un service de chirurgie thoracique pratiquant les résections pulmonaires par thoroscopie avec des patients d'âge moyen, avec un score ASA à II ou III et avec peu de comorbidité hors pathologie pulmonaire. Nous avons choisi la consommation en morphine postopératoire comme critère de jugement principal, en raison de son caractère objectif et quantifiable. L'homogénéité des prescriptions postopératoires dans l'équipe anesthésique a renforcé la qualité de recueil de ce paramètre, en effet, tous les patients bénéficiaient de la même prescription de morphine à la demande en cas de douleur mal contrôlée

A notre connaissance, cette étude est la deuxième à explorer la faisabilité et l'efficacité de l'anesthésie sans morphinique en chirurgie thoracique assistée par vidéo dans un contexte carcinologique. Le travail rétrospectif de Devine *et al.* (47) publié récemment, en 2020, ne retrouvait pas de différence sur la consommation en morphine ni sur l'évaluation de la douleur postopératoire à 24 heures de l'intervention. Cette différence avec notre étude peut être expliquée par un protocole OFA qui différait sur plusieurs points. En effet, ils n'utilisaient pas de la dexmédétomidine ni de la kétamine. La dose de lidocaïne était inférieure de 50% (0,75-1 mg/kg/h) avec une utilisation largement majoritaire de fentanyl peropératoire dans le groupe standard. L'hypertension artérielle peropératoire était prise en charge par un approfondissement de l'anesthésie et il y avait une perfusion continue de sulfate de magnésium. Par ailleurs, la délivrance en morphine postopératoire était assurée par PCA intraveineuse, et la consommation était bien plus forte que dans notre étude (environ 60 mg à 24h, contre 46 mg à 48h dans notre étude). Malgré des caractéristiques de population proche et des techniques chirurgicales identiques, l'absence d'uniformisation des pratiques de l'anesthésie sans opiacés ne permet pas une comparaison précise de notre étude à celle de Devine *et al.*

Consommation de morphine

Concernant l'analgésie postopératoire, les patients ont bénéficié dans des proportions similaires d'une ALR en fin d'intervention, et les doses d'antalgiques non morphiniques (paracétamol, néfopam et kétoprofène) dans les 48 heures ne diffèrent pas entre les deux groupes. Nous avons choisi en critère de jugement principal la consommation totale en opioïdes postopératoire en raison de sa pertinence clinique en pratique quotidienne. En effet, les effets indésirables liés aux morphiniques sont dose-dépendants, et la réduction de la consommation en opioïdes améliore la qualité de la réhabilitation postopératoire. Ce critère est évalué dans la plupart des études sur le sujet de l'anesthésie sans morphiniques, et notre étude va dans le même sens que l'étude récente randomisée contrôlée de Beloeil *et al.* qui retrouvait une diminution de la consommation en morphine dans les premières 48 heures postopératoires (48). Cependant, cette étude n'était pas conçue pour analyser la consommation en morphine, et ne comportait pas de patients de chirurgie thoracique. Notre analyse suggère que privilégier une stratégie d'anesthésie sans morphinique dans ce contexte de chirurgie carcinologique pulmonaire par thoracoscopie permettrait une épargne morphinique de 35% dans les 48 heures postopératoires, soit en moyenne 20 mg de morphine per os dans notre série. Cette différence observée pourrait avoir une pertinence clinique chez les sujets particulièrement à risque de complications respiratoire comme les patients présentant une BPCO de stade IV, qui peuvent se rencontrer dans le cadre d'une chirurgie thoracique.

Douleur

L'analyse de l'auto-évaluation de la douleur postopératoire par échelle numérique de 0 à 10 montre une différence dont la pertinence semble intéressante. A 24 et 48 heures, les patients ayant bénéficié d'une anesthésie sans morphiniques présentaient une douleur au repos significativement plus faible d'après l'analyse par score de propension, et ce malgré une consommation moindre en morphine durant la période postopératoire.

Nous avons relevé une différence notable entre les groupes sur certains paramètres pouvant influencer les résultats. Pour commencer, la dose totale de kétamine reçue en peropératoire différait entre les deux groupes, avec une dose plus importante dans le groupe OFA (notamment en raison de la perfusion continue peropératoire). Ensuite, le recours aux

anti-inflammatoires dans la période peropératoire était plus importante dans le groupe OFA. Les propriétés anti-hyperalgésiques de la kétamine sont bien démontrées (24), tout comme les vertus des AINS concernant l'épargne morphinique postopératoire (20). Ces paramètres pourraient participer à la différence retrouvée entre les groupes concernant l'évaluation de la douleur et la consommation en morphine postopératoire.

Nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

Nous ne retrouvons pas de différence concernant les NVPO ni sur la durée de séjour entre les deux groupes, probablement en raison d'une faible différence quantitative de consommation en morphine. En effet, on note que le caractère mini-invasif de l'abord chirurgical par thoracoscopie permet une consommation faible en morphine postopératoire, en moyenne 46 mg tous patients confondus. La pertinence clinique de l'épargne morphinique dans ce contexte de chirurgie mini-invasive reste donc à démontrer.

Réhabilitation

On ne note pas de différence entre les deux groupes sur la durée en SSPI. Ce résultat est attendu, en effet, la douleur est un faible facteur prédisposant à un séjour prolongé en SSPI, représentant seulement 6,1% de l'ensemble des patients ayant une durée de séjour supérieure à 2 heures (49). Les suites opératoires étaient similaires dans les deux groupes concernant la réhabilitation. Une majeure partie des patients a pu déambuler et se mettre au fauteuil dès le lendemain de l'intervention. La durée moyenne d'hospitalisation ne différait pas entre les deux groupes. Dans une cohorte rétrospective américaine analysant les raisons de la prolongation d'un séjour postopératoire, toute chirurgie confondue, les complications documentées ne représentaient que 52% des causes de prolongation de l'hospitalisation (50). La durée d'hospitalisation est donc multifactorielle, et les habitudes de service en sont souvent un déterminant important.

Par ailleurs, la dexmédétomidine semble également avoir son propre effet sur l'amélioration de la réhabilitation postopératoire, et notamment spécifiquement chez des patients bénéficiant d'une chirurgie thoracique carcinologique par thoracoscopie. Dans une étude datant de 2016 effectué sur cette population, Lee *et al.* retrouvent une amélioration du score QoR-40 à 24 et 48 heures en postopératoire, une augmentation du VEMS, une diminution de la durée de séjour et moins de délirium dans le groupe dexmédétomidine (51).

4.2 Complications

Nous n'avons eu à déplorer aucun évènement indésirable lié à la séquence anesthésique dans le groupe OFA, notamment l'absence de bradycardie peropératoire, contrairement à ce qui a pu être retrouvé dans de nombreuses études lors de l'utilisation de dexmédétomidine. En effet, la méta-analyse de Peng *et al.* datant de 2019 et incluant 1805 patients dans 8 études en chirurgie non cardiaque retrouve un RR = 1,64 [1,05-2,58] de faire un épisode de bradycardie en périopératoire lors de l'administration de dexmédétomidine (52). De même, la récente étude randomisée contrôlée de Beloeil *et al.* (48) avec 158 patients dans le groupe OFA a été arrêtée prématurément en raison de la survenue de 5 bradycardies sévères. Cependant, la dose moyenne de dexmédétomidine utilisée lors de cet essai était largement supérieure à la nôtre ($1,2 \pm 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ contre $0,59 \pm 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$).

Concernant le retentissement hémodynamique de l'anesthésie, nos résultats sont cohérents avec ces études, qui ne retrouvaient pas de majoration des épisodes d'hypotension en périopératoire. En effet, la fréquence d'utilisation et les doses de vasopresseurs ne diffèrent pas entre les deux groupes dans notre série.

4.3 Limitations

Malgré des résultats encourageants, notre étude est rétrospective et observationnelle, et cette méthodologie présente un risque de biais de sélection des patients, et un biais de confusion. Même si les scores de propension renforcent nos résultats, ils ne permettent pas de mettre en évidence les différences non observées entre les deux groupes.

La durée de l'anesthésie était moins importante dans le groupe OFA, avec une tendance (mais non significative) à une durée de chirurgie également moindre. Ceci n'est pas explicable par la technique d'anesthésie choisie, et en l'absence de randomisation, l'impact de ces paramètres concernant la durée d'intervention sur la douleur postopératoire ne sont pas connus.

Nous avons effectué pour limiter le biais de sélection des patients un recueil exhaustif sur la période de l'étude. Mais en raison du nombre limité de sujets dans notre étude, nous avons choisi d'exclure de notre population d'étude les patients présentant des caractéristiques susceptibles de modifier le profil de sensibilité à la douleur en comparaison à

la population générale (douleur chronique, consommation chronique de morphine, toxicomanie). En effet, en l'absence de randomisation, un déséquilibre entre les 2 groupes concernant ce type de patients grands consommateurs de morphine en postopératoire aurait fortement biaisé les résultats. Les conclusions de notre étude ne sont donc pas applicables à cette population spécifique, qui bénéficierait pourtant probablement largement de cette stratégie d'anesthésie sans morphinique au vu de sa particulière vulnérabilité à la douleur chronique postopératoire. Un travail complémentaire sur cette population serait donc souhaitable.

Notre recueil rétrospectif ne nous a pas permis de relever certaines complications liées à l'usage des morphiniques qu'il aurait été intéressant de comparer dans le cadre de cette étude : iléus paralytique, confusion, agitation, rétention aigue d'urine, douleur chronique sévère (problématique concernant 5 à 10% des patients après chirurgie (53)) et dépendance aux opiacés à 3 mois de l'intervention.

5. Conclusion

Notre étude retrouve donc un bénéfice à appliquer un protocole d'anesthésie sans morphinique en chirurgie oncologique thoracique assistée par vidéo ou robot, concernant la consommation en morphine et la douleur postopératoire au repos dans les premières 48 heures postopératoire. Ces résultats demandant à être confirmés par une étude prospective et randomisée.

Plusieurs questions restent cependant en suspens concernant l'intérêt d'appliquer une telle stratégie anesthésique. L'intérêt de diminuer globalement la consommation en morphine sur la période périopératoire est bien réel, mais le bénéfice d'une suppression totale des morphiniques en peropératoire n'est pas démontré comparé à d'autres stratégies multimodales (kétamine, lidocaïne, AINS, ALR...). De même, cette diminution de consommation en morphiniques sur la période postopératoire précoce semble pertinente, mais un bénéfice persistant une fois le patient retourné à domicile reste à démontrer, notamment concernant l'apparition de la douleur chronique.

6. Références

1. Lefebvre A, Amar Y, Lorut C, Rabbat A. Complications respiratoires après chirurgie pulmonaire. *Mise Au Point*. juin 2014;XVII(3):7.
2. Chin KJ. Thoracic wall blocks: From paravertebral to retrolaminar to serratus to erector spinae and back again – A review of evidence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. mars 2019;33(1):67-77.
3. Payen PJ-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65). :15.
4. Fischler M, Kuhlman G. *Analgésie en chirurgie thoracique*. 2019;8.
5. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Dowling RD, Burke D, Gavlick J, et al. Postoperative pain-related morbidity: Video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. déc 1993;56(6):1285-9.
6. Chen FF, Zhang D, Wang YL, Xiong B. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus open lobectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol EJSO*. sept 2013;39(9):957-63.
7. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. mars 2013;16(3):244-9.
8. Taioli E, Lee D-S, Lesser M, Flores R. Long-term survival in video-assisted thoracoscopic lobectomy vs open lobectomy in lung-cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. oct 2013;44(4):591-7.
9. Falcoz P-E, Puyraveau M, Thomas P-A, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg*. févr 2016;49(2):602-9.
10. Simonnet G, Laboureyras E. Les opioïdes: de l'analgésie à l'hyperalgésie. Des dogmes à réexaminer ? *Douleur Analgésie*. déc 2009;22(4):216-28.
11. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine: *Anesthesiology*. juill 2005;103(1):147-55.
12. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. mars 2007;21(1):65-83.
13. Sacerdote P, Franchi S, E. Panerai A. Non-Analgesic Effects of Opioids: Mechanisms and Potential Clinical Relevance of Opioid-Induced Immunodepression. *Curr Pharm Des*. 18 oct 2012;18(37):6034-42.

14. Cata JP, Keerty V, Keerty D, Feng L, Norman PH, Gottumukkala V, et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med.* août 2014;3(4):900-8.
15. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, Garman RH, Sinz EH, Barbaccia J, et al. The Neuropathologic Effects in Rats and Neurometabolic Effects in Humans of Large-Dose Remifentanil: *Anesth Analg.* mai 2002;94(5):1229-36.
16. Hah JM, Bateman BT, Ratliff J, Curtin C, Sun E. Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesth Analg.* nov 2017;125(5):1733-40.
17. Brescia AA, Harrington CA, Mazurek AA, Ward ST, Lee JSJ, Hu HM, et al. Factors Associated With New Persistent Opioid Usage After Lung Resection. *Ann Thorac Surg.* févr 2019;107(2):363-8.
18. Edwards DA, Hedrick TL, Jayaram J, Argoff C, Gulur P, Holubar SD, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Perioperative Management of Patients on Preoperative Opioid Therapy: *Anesth Analg.* août 2019;129(2):553-66.
19. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Réanimation.* déc 2016;2(6):421-30.
20. &Na; Does Multimodal Analgesia With Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, or Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Patient-Controlled Analgesia Morphine Offer Advantages Over Morphine Alone? Meta-Analyses of Randomized Trials: *Surv Anesthesiol.* oct 2006;50(5):266-7.
21. Suzan E, Pud D, Eisenberg E. A crucial administration timing separates between beneficial and counterproductive effects of opioids on postoperative pain: *PAIN.* août 2018;159(8):1438-40.
22. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute Opioid Tolerance: Intraoperative Remifentanil Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement. *Anesthesiology.* août 2000;93(2):409-17.
23. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative Epidural Analgesia Combined with Ketamine Provides Effective Preventive Analgesia in Patients Undergoing Major Digestive Surgery: *Anesthesiology.* oct 2005;103(4):813-20.
24. Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care.* juin 2014;4(2-3):76-81.
25. Rf B, Jb D, Ra M, Ea K. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. 2010;43.

26. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 16 juill 2015 [cité 2 sept 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009642.pub2>
27. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative Systemic Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Dis Colon Rectum*. nov 2012;55(11):1183-94.
28. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of Perioperative Systemic $\alpha 2$ Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. juin 2012;116(6):1312-22.
29. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, et al. Clonidine in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 17 avr 2014;370(16):1504-13.
30. Schnabel A, Meyer-Frieem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials: *Pain*. juill 2013;154(7):1140-9.
31. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. PREVENTION OF POSTOPERATIVE PAIN BY BALANCED ANALGESIA. *Br J Anaesth*. avr 1990;64(4):518-20.
32. Ge D-J, Qi B, Tang G, Li J-Y. Intraoperative Dexmedetomidine Promotes Postoperative Analgesia and Recovery in Patients after Abdominal Colectomy: A CONSORT-Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Medicine (Baltimore)*. oct 2015;94(43):e1727.
33. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. mai 2014;112(5):906-11.
34. A Randomized Controlled, Double-Blind Trial Evaluating the Effect of Opioid-Free Versus Opioid General Anaesthesia on Postoperative Pain and Discomfort Measured by the QoR-40. 2018;2(1):6.
35. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Braz J Anesthesiol Engl Ed*. mai 2015;65(3):191-9.
36. Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. déc 2015;15(1):21.

37. XU S-Q, LI Y-H, WANG S-B, HU S-H, JU X, XIAO J-B. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. juill 2017 [cité 2 sept 2019];(7). Disponible sur: <http://www.minervamedica.it/index2.php?show=R02Y2017N07A0685>
38. Shariffuddin II, Teoh WH, Wahab S, Wang CY. Effect of single-dose dexmedetomidine on postoperative recovery after ambulatory ureteroscopy and ureteric stenting: a double blind randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. déc 2018;18(1):3.
39. Bello M, Oger S, Bedon-Carte S, Vielstadte C, Leo F, Zaouter C, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. févr 2019;S2352556818302819.
40. Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour. *Douleur Analgésie*. sept 2004;17(3):89-93.
41. Stone CA. Comparing Propensity Score Methods in Balancing Covariates and Recovering Impact in Small Sample Educational Program Evaluations. [cité 6 mars 2021]; Disponible sur: <https://scholarworks.umass.edu/pare/vol18/iss1/13/>
42. McCaffrey DF, Ridgeway G, Morral AR. Propensity Score Estimation With Boosted Regression for Evaluating Causal Effects in Observational Studies. *Psychol Methods*. déc 2004;9(4):403-25.
43. Nguyen T-L, Collins GS, Spence J, Daurès J-P, Devereaux PJ, Landais P, et al. Double-adjustment in propensity score matching analysis: choosing a threshold for considering residual imbalance. *BMC Med Res Methodol*. déc 2017;17(1):78.
44. Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Jr FEH, Habbema JDF. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. 2000;21.
45. Harrell F. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis* [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2001 [cité 10 mars 2021]. (Springer Series in Statistics). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9781441929181>
46. Austin PC, Small DS. The use of bootstrapping when using propensity-score matching without replacement: a simulation study. *Stat Med*. 30 oct 2014;33(24):4306-19.
47. Devine G, Cheng M, Martinez G, Patvardhan C, Aresu G, Peryt A, et al. Opioid-Free Anesthesia for Lung Cancer Resection: A Case-Control Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. nov 2020;34(11):3036-40.
48. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, Gerbaud A, Bila J, Cuvillon P, et al. Balanced Opioid-

- free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery: The Postoperative and Opioid-free Anesthesia (POFA) Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology*. 1 avr 2021;134(4):541-51.
49. Samad K, Khan M, Khan FA, Hamid M, Khan FH. Unplanned Prolonged Postanaesthesia Care Unit Length of Stay and Factors affecting it. *J Pak Med Assoc*. 2006;56(3):5.
50. Krell RW, Girotti ME, Dimick JB. Extended Length of Stay After Surgery: Complications, Inefficient Practice, or Sick Patients? *JAMA Surg*. 1 août 2014;149(8):815.
51. Lee SH, Lee CY, Lee JG, Kim N, Lee HM, Oh YJ. Intraoperative Dexmedetomidine Improves the Quality of Recovery and Postoperative Pulmonary Function in Patients Undergoing Video-assisted Thoracoscopic Surgery: A CONSORT-Pro prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)*. févr 2016;95(7):e2854.
52. Peng K, Ji F, Liu H, Zhang J, Chen Q, Jiang Y. Effects of Perioperative Dexmedetomidine on Postoperative Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. janv 2019;41(1):138-154.e4.
53. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Douleurs chroniques postchirurgicales. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juin 2013;32(6):422-35.

Résumé

Introduction : La gestion de la consommation en morphine et de la douleur postopératoire après chirurgie thoracique majeure sont des déterminants importants dans la survenue de complications respiratoires. L'anesthésie sans morphinique (OFA, *Opioid-Free Anesthesia*) pourrait diminuer la douleur et la consommation en morphine postopératoire. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'OFA sur la consommation en morphine et la douleur postopératoire après chirurgie thoracique oncologique assistée par vidéo (VATS) ou robot (RATS).

Matériel et méthodes : L'objectif principal de cette étude observationnelle rétrospective monocentrique avec analyse par score de propension était de comparer après lobectomie ou segmentectomie par VATS ou RATS la consommation cumulée en morphine de la sortie de salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) jusqu'à la 48^{ème} heure postopératoire entre un groupe bénéficiant d'une anesthésie de type OFA (dexmédétomidine, kétamine, lidocaïne) et un groupe bénéficiant d'une anesthésie classique avec opioïdes (rémifentanil et morphine). La douleur postopératoire à 3 heures, 24 heures et 48 heures était également évaluée, ainsi que la consommation en antalgiques non morphiniques et les complications hémodynamiques peropératoires.

Résultats : 81 patients ont été inclus, 48 dans le groupe OFA et 33 dans le groupe classique au CHU Charles Nicolle, Rouen entre juillet 2018 et avril 2019. La consommation cumulée en morphine de la sortie de SSPI jusqu' à la 48^{ème} heure postopératoire était plus faible dans le groupe OFA que dans le groupe classique (28,50 [0-62,25] mg contre 55 [34-79,50] mg, $p=0,002$; score de propension OFA : -27,67 [-46;-11,50] mg, $p=0,002$). La douleur postopératoire à 48 heures était plus faible dans le groupe OFA que dans le groupe classique (0 [0-3] contre 2,5 [0-5], $p=0,034$; score de propension OFA : -1,87 [-3,45;-0,28], $p=0,021$). Il n'y avait pas de différence de consommation en antalgiques non morphiniques entre les deux groupes, ni de différences concernant les complications hémodynamiques peropératoires.

Conclusion : Ces résultats suggèrent qu'adopter une stratégie d'anesthésie OFA après lobectomie ou segmentectomie par VATS ou RATS est associé à une consommation moindre en morphine et à une douleur plus faible à 48 heures en postopératoire.

Mots-clés : analgésie, anesthésie, chirurgie thoracique, douleur postopératoire, analgésiques morphiniques