



**HAL**  
open science

# Comparaison de deux protocoles d'anesthésie sans opioïdes sur l'incidence des complications respiratoires en post opératoire de chirurgie digestive majeure : étude avec pondération par score de propension (IPTW)

Charles Baulier

## ► To cite this version:

Charles Baulier. Comparaison de deux protocoles d'anesthésie sans opioïdes sur l'incidence des complications respiratoires en post opératoire de chirurgie digestive majeure : étude avec pondération par score de propension (IPTW). Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03778375

**HAL Id: dumas-03778375**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03778375>**

Submitted on 15 Sep 2022

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

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

**UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE**

**ANNEE : 2021 - 2022**

**N°**

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Charles Baulier

Né le 18/06/1993 à Rouen (76)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 septembre 2022

Comparaison de deux protocoles d'anesthésie sans opioïdes sur l'incidence des complications respiratoires en post opératoire de chirurgie digestive majeure : étude avec pondération par score de propension (IPTW)

PRESIDENT DE JURY : Pr Vincent Compère

DIRECTEUR DE THESE : Dr Gregory Wood

MEMBRES DU JURY :

Dr Thomas Clavier

Pr Bertrand Dureuil

Pr Lilian Schwarz

Pr Jean-Jacques Tuech





**ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022**

**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 <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian <b>CLATOT</b>	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie

Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Me Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

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

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

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



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire

M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël <b>DAOUPHARS</b>
M. Pierre <b>BOHN</b>

#### **PAU**

M. Damien <b>SALAUZE</b>
--------------------------

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

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

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

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie
M. Paul <b>BILLOIR</b>	Hématologie
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie
M. Thomas <b>DUFLOT</b>	Pharmacologie
Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie

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

Mme Chaïma <b>EZZINE</b>	Pharmacologie
M. Abdelmounaim <b>MOUHAJIR</b>	Parasitologie
M. Olivier <b>PERRUCHON</b>	Pharmacognosie

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

M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie
------------------------	---------------

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

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

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR 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

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

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

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

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

### MAITRES DE CONFERENCES

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

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

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

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

## Remerciements

Au Docteur Gregory Wood,  
Merci d'avoir accepté de diriger ce travail.  
Merci pour ta confiance, ton engagement pédagogique fort auprès des internes et de tous, ta patience et ton humanité.

Au Professeur Vincent Compère,  
Vous me faites l'honneur de présider ce Jury.  
Merci pour votre écoute, pour votre investissement important dans notre formation, et pour cette porte de bureau que vous laissez toujours ouverte.

Au Docteur Thomas Clavier,  
Merci pour tous ces précieux conseils, pour ton aide à donner forme aux projets de chacun.  
Ta passion de la médecine et ta curiosité scientifique sont un modèle pour moi.

Au Professeur Bertrand Dureuil  
Merci d'avoir accepté de faire partie de ce Jury.  
Merci pour tout ce que vous avez fait pour l'Anesthésie-Réanimation rouennaise.

Aux Professeurs Lilian Schwarz et Jean-Jacques Tuech  
Merci d'avoir accepté de juger ce travail.  
Travailler à vos côtés au bloc opératoire a été et sera pour moi un plaisir et un enrichissement importants.

Et

Au Docteur Benjamin Popoff  
Merci pour cet appui statistique et méthodologique solide.  
Merci pour ton amitié.

A ma famille,

A mes amis,

A mes collègues, médicaux et paramédicaux, au bloc opératoire et en réanimation.



A Caroline,

« La volupté d'aimer clôt à demi leurs yeux,  
Ils ne savent plus rien du vol de l'heure brève,  
Le charme et la beauté de la Terre et des cieux  
Leur rendent éternel l'instant délicieux,  
Et, dans l'enchantement de ce rêve d'un rêve,  
Ils ne savent plus rien du vol de l'heure brève,  
La volupté d'aimer clôt à demi leurs yeux. »

Lecointe de Lisle. « Dans le ciel clair » *Poèmes tragiques*, Alphonse Lemerre, éditeur, s.d. (1886) (p. 17-18).

## **Plan**

Introduction .....	p.18
Matériel et méthodes .....	p.19
Résultats .....	p.22
Discussion .....	p.27
Conclusion .....	p.29
Références bibliographiques .....	p.30
Annexes .....	p.32

# Comparaison de deux protocoles d'anesthésie sans opioïdes sur l'incidence des complications respiratoires en post opératoire de chirurgie digestive majeure : étude avec pondération par score de propension (IPTW)

## INTRODUCTION

Les opioïdes de synthèse utilisés en anesthésie sont pourvus d'effets secondaires non négligeables ; hyperalgésie, iléus post opératoire, nausées-vomissements, confusion, dépression respiratoire post opératoire<sup>1</sup>. Ces données incitent à limiter les doses administrées en particulier pour des populations ciblées : syndrome d'apnées du sommeil, toxicomanie, obésité notamment<sup>2</sup>.

L'utilisation de molécules antagonistes des récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA), parmi lesquelles la kétamine et le sulfate de magnésium, a pour but une épargne morphinique per opératoire et a donné naissance au concept d'anesthésie balancée<sup>3-5</sup>. L'anesthésie sans opioïdes (OFA pour *opioid free anesthesia*) repose sur l'utilisation des agonistes des récepteurs alpha-2 adrénergiques (clonidine, puis dexmédétomidine) qui jouent le rôle anti nociceptif et de modulation du système nerveux sympathique et y remplacent ainsi totalement les opioïdes en per opératoire<sup>6</sup>. En chirurgie majeure le recours à l'anesthésie balancée, qu'elle soit avec ou sans opioïdes, est fréquent.<sup>7</sup>

Des études contrôlées randomisées et méta-analyses ont mis en évidence une différence significative sur les scores de douleur, la consommation de morphine et les effets secondaires (iléus, nausées-vomissements) post opératoires en faveur des groupes traités par dexmedetomidine<sup>8-11</sup>. Ainsi, l'efficacité de l'OFA en termes d'épargne morphinique post opératoire et de réduction des effets secondaires alloués aux morphiniques est admise.

En dehors des effets secondaires rythmiques et le risque de bradycardie bien établi dans la littérature, il existe depuis l'étude randomisée multicentrique POFA menée par *Beloil et al.* des preuves solides en faveur d'une majoration des complications respiratoires postopératoires (hypoxémie) et d'un retard d'extubation dans le bras randomisé en OFA<sup>9,12</sup>. L'association entre les doses de dexmédétomidine utilisées en per opératoire et la survenue de ces complications y est discutée. Les protocoles d'OFA décrits dans la littérature sont de plus très hétérogènes, l'utilisation d'une dose d'entretien après le bolus initial n'étant pas systématique<sup>8,13,14</sup>. Aucune étude n'a, à notre connaissance et jusqu'en 2022, étudié spécifiquement l'impact du protocole d'OFA sur la ventilation des patients en post opératoire. Ce travail a pour principal objectif d'étudier l'association entre l'incidence des complications respiratoires en post opératoire de chirurgie digestive majeure et le protocole d'OFA utilisé.

## MATERIEL ET METHODES

### 1. Design d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective et unicentrique, portant sur des patients opérés entre janvier 2019 et septembre 2021 d'une chirurgie digestive majeure au CHU de Rouen et hospitalisés en unité de soins continus post opératoires (USCPO) au décours de la chirurgie.

### 2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer l'association entre le protocole d'OFA utilisé : avec bolus et entretien (B+E) ou sans dose d'entretien (B) IVSE de dexmédétomidine  $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , et la survenue des complications respiratoires post opératoires.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'association entre le protocole d'OFA et le devenir des patients en post opératoire à travers l'étude des variables suivantes : l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë post opératoire, la diurèse post opératoire, la durée du support vasopresseur et la réintroduction de noradrénaline en post opératoire, la survenue de bradycardies, la consommation de morphine des 24 premières heures post opératoires, et le volume de cristalloïdes administré en per opératoire et sur les 24 premières heures.

### 3. Patients

Les critères d'inclusion étaient au nombre de deux : patients en post-opératoire de chirurgie digestive majeure admis en surveillance en USCPO pour au moins 24 heures, et dont l'anesthésie générale s'est fait avec un protocole OFA.

Les critères d'exclusion étaient l'introduction d'opioïde de synthèse en per-opératoire ou la survenue d'un choc hémorragique per-opératoire (instabilité hémodynamique avec nécessité de majorer les amines vasopressives ou d'en introduire concomitamment à un saignement chirurgical, associée à la transfusion d'un produit sanguin labile ou plus) ou d'un arrêt cardio respiratoire per opératoire.

### 4. Intervention/Comparaison

Induction OFA avec bolus de dexmédétomidine ( $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) puis poursuite de l'anesthésie selon deux protocoles distincts : absence d'entretien per opératoire par dexmédétomidine ou à dose moyenne horaire inférieure à  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (bras témoin, « B ») ou poursuite de la dexmédétomidine en perfusion continue à une dose supérieure à  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (bras intervention, « B+E »).

Les autres drogues anesthésiques étaient administrées de façon standardisée avec le protocole suivant : l'induction de l'anesthésie comprenait 2-3 mg/kg de propofol, 0.25-0.5mg/kg de kétamine, 1.5 à 2mg/kg de lidocaïne, 0.15mg/kg de cisatracurium. L'association au sulfate de magnésium était laissée à la discrétion de l'anesthésiste-réanimateur en charge du patient. L'entretien de l'anesthésie comprenait du Sevoflurane inhalé, 0.1 à 0.2 mg/kg/h de kétamine (ou son équivalent en dose itérative horaire), et 1.5 à 2 mg/kg/h de lidocaïne. L'utilisation d'un monitoring de la narcose (BIS, Covidien®) n'était pas systématique.

Le relais analgésique post opératoire était systémique par paracétamol, morphine, kétoprofène, nefopam en l'absence de contre-indication et à la discrétion de l'anesthésiste-réanimateur. La décision de réaliser une anesthésie loco régionale du tronc (TAP Block), ou périmédullaire, ou par cathéter d'infiltration de paroi étaient laissés aux choix respectifs de l'anesthésiste-réanimateur et du chirurgien.

Les patients étaient tous transférés en unité de surveillance continue post opératoire (USCPO) pour 24 à 48 heures à l'issue de l'intervention. L'extubation oro trachéale était réalisée en salle d'intervention, salle de surveillance post interventionnelle ou en USCPO selon le délai de celle-ci. Un relais par oxygénothérapie aux lunettes nasales était systématique. Le recours à la VNI préventive post extubation était laissé au choix de l'anesthésiste-réanimateur en charge du patient.

## 5. Critères de jugement

Critère de jugement principal : critère composite respiratoire, défini comme la survenue dans les 24 heures post-opératoires d'au moins un des événements suivants, indépendamment de l'oxygénothérapie utilisée :

- Désaturation ( $SpO_2 < 90\%$ )
- Hypoxémie ( $PaO_2 \leq 80$  mmHg)
- Hypercapnie ( $PaCO_2 \geq 45$  mmHg)
- Recours non prévu à de l'OHD ou de la VNI (curatifs)
- Réintubation oro-trachéale dans les 24h

Critères de jugement secondaires

- Eléments séparés du critère de jugement principal
- Délai d'extubation (en minutes)
- Critère composite rythmique, dans les 24 premières heures :
  - Survenue de bradycardie ( $< 50$  battements par minute)
  - Ou recours à l'atropine
- Insuffisance rénale aiguë (score KDIGO  $\geq 1$  dans les 48 heures post opératoires)
- Diurèse des 24h post opératoires (en mL /kg/h)
- Consommation de morphine des 24 heures (en équivalent intraveineux)
- Durée du support aminergique (en minutes)
- Réintroduction d'un traitement vasopresseur par Noradrénaline dans les 24 heures.
- Volume de fluides (cristalloïdes, colloïdes ou produit sanguin labile) infusé en per opératoire et pendant les 24 premières heures post opératoires (en millilitres)

## 6. Statistiques

### Données manquantes

Pas de gestion des données manquantes au vu de leur faible nombre : la seule variable comprenant des données manquantes étant le dosage de l'albuminémie pré opératoire pour 19 patients sur 180.

### Analyse bivariée

Dans un premier temps une analyse descriptive des données est réalisée. Une analyse bivariée comparant toutes les variables dans les deux groupes (B et B+E) en prenant l'intégralité des patients est réalisée en utilisant des tests de Wilcoxon pour les variables quantitatives des tests du Chi-2 de Pearson ou exact de Fisher pour les variables catégorielles. Les variables catégorielles sont représentées par leurs fréquence et pourcentage et les variables continues par leurs médiane et intervalle inter-quartile.

Afin d'ajuster les différences de variables en pré-opératoire, une pondération par la probabilité inverse du traitement (inverse probability of treatment weighting, IPTW) a été

utilisée. Chaque patient est pondéré par l'inverse de sa probabilité à recevoir l'intervention (B+E). Cette proportion est estimée à partir d'un score de propension. Cette pondération permet de créer une pseudo-population de patients avec des variables de départ le plus équitablement balancées entre les deux groupes. Pour visualiser l'équilibre des covariables sans et avec IPTW les moyennes standardisées des différences entre les covariables ont été représentées dans un love plot (cf. Annexe).

Un score de propension modélisant la probabilité de recevoir le traitement a été créé à partir des variables de départ suivantes : score ASA, âge du patient, IMC, antécédent de cardiopathie, antécédent d'insuffisance cardiaque, antécédent d'hypertension artérielle, antécédent de dyslipidémie, antécédent de diabète, antécédent d'insuffisance respiratoire chronique, antécédent de maladie respiratoire obstructive, antécédent d'insuffisance rénale chronique, traitement par bêta-bloquants, traitement par un autre anti arythmique, antécédent de pathologie neurologique, antécédent de trouble anxieux chronique, antécédent de trouble dépressif caractérisé et la valeur de créatininémie pré-opératoire.

Les covariables utilisées pour le modèle sont celles pouvant influencer a priori la survenue du critère de jugement principal et l'exposition au protocole B+E, ou la survenue du critère de jugement principal seule.

Pour chaque critère de jugement de l'étude, un Odds Ratio avec son intervalle de confiance à 95 % a été estimé pour la pseudo-population IPTW à l'aide d'un modèle de régression logistique pondéré.

Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0.05$ .

Le traitement des données et les analyses statistiques sont effectués sur R version 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## RESULTATS

### 2.1 Analyse bivariée

#### 2.1.1 Pré-opératoire

Les variables créatininémie pré opératoire, diabète, dyslipidémie, cardiopathie et hypertension artérielle ne sont pas équitablement réparties entre les deux groupes (Tableau I). Cela suggère que le recours à une dose d'entretien de dexmédétomidine était moins fréquent chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ou une fonction rénale altérée.

	Tous, N = 180 <sup>1</sup>	Anesthésie		P
		B, N = 75 <sup>1</sup>	B+E, N = 105 <sup>1</sup>	
Sexe masculin	102 (57%)	45 (60%)	57 (54%)	0.4 <sup>2</sup>
Age	65 (58, 71)	68 (59, 74)	63 (55, 69)	0.059 <sup>3</sup>
Score ASA				0.2 <sup>4</sup>
• 1	11 (6.1%)	6 (8.0%)	5 (4.8%)	
• 2	121 (67%)	45 (60%)	76 (72%)	
• 3	47 (26%)	24 (32%)	23 (22%)	
• 4	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (1.0%)	
Poids (kg)	73 (63, 85)	74 (66, 86)	71 (61, 85)	0.10 <sup>3</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 (22.5, 29.2)	26.2 (23.9, 29.9)	25.2 (21.8, 28.9)	0.11 <sup>3</sup>
Albuminémie (g/L)	39 (35, 42)	39 (34, 43)	39 (35, 42)	0.5 <sup>3</sup>
Créatininémie (µmol/L)	68 (54, 77)	69 (60, 80)	65 (52, 74)	0.041 <sup>3</sup>
Cardiopathie pré existante	43 (24%)	24 (32%)	19 (18%)	0.031 <sup>2</sup>
Insuffisance cardiaque chronique	10 (5.6%)	4 (5.3%)	6 (5.7%)	>0.9 <sup>4</sup>
Hypertension artérielle	84 (47%)	41 (55%)	43 (41%)	0.069 <sup>2</sup>
Dyslipidémie	49 (27%)	28 (37%)	21 (20%)	0.010 <sup>2</sup>
Diabète	29 (16%)	17 (23%)	12 (11%)	0.043 <sup>2</sup>
Pathologie neurologique	21 (12%)	6 (8.0%)	15 (14%)	0.2 <sup>2</sup>
Trouble anxieux chronique	32 (18%)	15 (20%)	17 (16%)	0.5 <sup>2</sup>
Trouble dépressif caractérisé	19 (11%)	5 (6.7%)	14 (13%)	0.2 <sup>2</sup>
Pathologie endocrinienne	8 (4.4%)	2 (2.7%)	6 (5.7%)	0.5 <sup>4</sup>
Dysthyroïdie	13 (7.2%)	5 (6.7%)	8 (7.6%)	0.8 <sup>2</sup>
Dénutrition	44 (24%)	20 (27%)	24 (23%)	0.6 <sup>2</sup>
Hémopathie	10 (5.6%)	4 (5.3%)	6 (5.7%)	>0.9 <sup>4</sup>
Pathologie digestive autre	28 (16%)	11 (15%)	17 (16%)	0.8 <sup>2</sup>
Insuffisance respiratoire chronique	2 (1.1%)	1 (1.3%)	1 (1.0%)	>0.9 <sup>4</sup>
Pathologie respiratoire (obstructive, restrictive ou thromboembolique)	50 (28%)	25 (33%)	25 (24%)	0.2 <sup>2</sup>
Insuffisance rénale chronique	31 (17%)	14 (19%)	17 (16%)	0.7 <sup>2</sup>
Traitement par Béta Bloquant	42 (23%)	19 (25%)	23 (22%)	0.6 <sup>2</sup>
Autre anti-arythmique	11 (6.1%)	7 (9.3%)	4 (3.8%)	0.2 <sup>4</sup>
Toute drogue anti arythmique	49 (27%)	25 (33%)	24 (23%)	0.12 <sup>2</sup>
Morphine au long cours	10 (5.6%)	3 (4.0%)	7 (6.7%)	0.5 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> n (%); Médiane (intervalle inter quartile)  
<sup>2</sup> Chi carré de Pearson  
<sup>3</sup> Test des rangs de Wilcoxon  
<sup>4</sup> Test exact de Fisher

### 2.2.2 Per-opératoire

Les types de chirurgie et leurs durées ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes (Tableau II). Le recours à une analgésie loco régionale du tronc (bloc paravertébral, TAP block) est plus fréquent dans le groupe B+E (34% vs. 19%,  $p=0.021$ ). L'utilisation de sulfate de magnésium est plus fréquente dans le groupe B (59% vs. 25%,  $p<0.001$ ).

	Tous, N = 180 <sup>1</sup>	Anesthésie		P
		B, N = 75 <sup>1</sup>	B+E, N = 105 <sup>1</sup>	
Type de chirurgie				0.387 <sup>4</sup>
• Œsophagectomie	36 (20%)	13 (17.3%)	23 (21.9%)	
• Gastrectomie	5 (2.8%)	2 (2.7%)	3 (2.9%)	
• Œsogastrectomie	2 (1.1%)	1 (1.3%)	1 (1%)	
• Hépatectomie	17 (9.4%)	8 (10.7%)	9 (8.6%)	
• Pancréatectomie	47 (26%)	23 (30.7%)	24 (22.9%)	
• Colectomie	3 (1.7%)	3 (4%)	0 (0%)	
• Coloplastie rétrosternale	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0 (0%)	
• Proctectomie	3 (1.7%)	0 (0%)	3 (2.9%)	
• Chirurgie pelvienne	16 (8.9%)	7 (9.3%)	9 (8.6%)	
• Divers	14 (7.8%)	4 (5.3%)	10 (9.5%)	
• CHIP	36 (20%)	13 (17.3%)	23 (21.9%)	
Durée de l'anesthésie (min)	330 (270, 390)	330 (245, 390)	330 (270, 390)	0.4 <sup>2</sup>
Durée de la chirurgie (min)	260 (200, 330)	250 (190, 305)	260 (200, 330)	0.4 <sup>2</sup>
Réssection vasculaire	24 (13%)	11 (15%)	13 (12%)	0.7 <sup>3</sup>
Analgesie				
• Locorégionale du tronc	50 (28%)	14 (19%)	36 (34%)	0.021 <sup>3</sup>
• Infiltration chirurgicale d'anesthésique local	6 (3.3%)	1 (1.3%)	5 (4.8%)	0.4 <sup>4</sup>
• Analgesie épidurale	55 (31%)	22 (29%)	33 (31%)	0.8 <sup>3</sup>
• Cathéter de paroi abdominale	35 (19%)	18 (24%)	17 (16%)	0.2 <sup>3</sup>
• Sulfate de magnésium	70 (39%)	44 (59%)	26 (25%)	<0.001 <sup>3</sup>
• AINS	135 (75%)	61 (81%)	74 (70%)	0.10 <sup>3</sup>
Dose totale de dexmédétomidine (µg/kg)	0.88 (0.52, 1.54)	0.50 (0.50, 0.66)	1.40 (1.04, 2.14)	<0.001 <sup>2</sup>
Dose bolus de dexmédétomidine (µg/kg)	0.500 (0.500, 0.500)	0.500 (0.500, 0.500)	0.500 (0.500, 0.500)	0.048 <sup>2</sup>
Dose continue de dexmédétomidine (µg/kg/h)	0.10 (0.00, 0.20)	0.00 (0.00, 0.03)	0.19 (0.13, 0.32)	<0.001 <sup>2</sup>
Ephédrine	18 (9, 27)	18 (12, 27)	18 (9, 24)	0.3 <sup>2</sup>
Noradrénaline	131 (73%)	57 (76%)	74 (70%)	0.4 <sup>3</sup>
Atropine	28 (16%)	17 (23%)	11 (10%)	0.026 <sup>3</sup>
Bradycardie	56 (31%)	35 (47%)	21 (20%)	<0.001 <sup>3</sup>
Volume de fluides infusé en per opératoire (mL)	3,500 (2,500, 5,000)	3,250 (2,500, 4,550)	4,000 (2,500, 5,000)	0.2 <sup>2</sup>



<sup>1</sup> n (%); Médiane (intervalle inter quartile)

<sup>2</sup> Test des rangs de Wilcoxon

<sup>3</sup> Chi carré de Pearson

<sup>4</sup> Test exact de Fisher

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intra Péritonéale après cytoréduction

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

### 2.2.3 Post-opératoire

La proportion de patients hypercapniques dans les 24h suivant la chirurgie est plus importante dans le groupe B+E que dans le groupe B (16% versus 2.7%, p=0.004) (Tableau III).

Tableau III. Variables post opératoires

	Tous, N = 180 <sup>1</sup>	Anesthésie		P
		B, N = 75 <sup>1</sup>	B+E, N = 105 <sup>1</sup>	
Consommation de morphine des 24h (mg)	4 (0, 11)	5 (0, 10)	4 (1, 12)	0.7 <sup>2</sup>
Durée de support aminergique (min)	240 (0, 360)	240 (20, 345)	240 (0, 360)	>0.9 <sup>2</sup>
Volume de fluides infusés pendant les 24h post opératoires (mL)	5,500 (4,000, 7,000)	5,100 (4,000, 6,800)	5,500 (4,500, 7,000)	0.4 <sup>2</sup>
Délai d'extubation (min)	30 (15, 60)	25 (15, 58)	35 (20, 60)	0.065 <sup>2</sup>
Ré-intubation	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0.4 <sup>3</sup>
PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg	19 (11%)	2 (2.7%)	17 (16%)	0.004 <sup>4</sup>
OHD ou VNI curatifs	6 (3.3%)	2 (2.7%)	4 (3.8%)	>0.9 <sup>3</sup>
SpO <sub>2</sub> < 90%	9 (5.0%)	5 (6.7%)	4 (3.8%)	0.5 <sup>3</sup>
PaO <sub>2</sub> < 80 mmHg	84 (47%)	36 (48%)	48 (46%)	0.8 <sup>4</sup>
Score KDIGO				0.4 <sup>3</sup>
• 0	136 (76%)	53 (71%)	83 (79%)	
• 1	27 (15%)	12 (16%)	15 (14%)	
• 2	13 (7.2%)	8 (11%)	5 (4.8%)	
• 3	4 (2.2%)	2 (2.7%)	2 (1.9%)	
Diurèse des 24h (mL/kg/h)	0.77 (0.57, 1.12)	0.76 (0.57, 1.06)	0.78 (0.57, 1.15)	0.5 <sup>2</sup>
Réintroduction de noradrénaline	5 (2.8%)	1 (1.3%)	4 (3.8%)	0.4 <sup>3</sup>
Reprise chirurgicale à 48h	3 (1.7%)	1 (1.3%)	2 (1.9%)	>0.9 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médiane (intervalle inter quartile); n (%)

<sup>2</sup> Test des rangs de Wilcoxon

<sup>3</sup> Test exact de Fisher

<sup>4</sup> Chi carré de Pearson

OHD : oxygénothérapie à haut débit  
VNI : ventilation non invasive

### 2.2.4 Critères de jugement

En analyse bivariée (Tableau IV) il existe une tendance à un délai d'extubation plus court dans le groupe B par rapport au groupe B+E (respectivement 25 minutes, intervalle interquartile : [15-58 minutes], versus 35 minutes [20-60], p=0.065).

Tableau IV. Analyse bivariée				
	Tous, N = 180 <sup>1</sup>	Anesthésie		P
		B, N = 75 <sup>1</sup>	B+E, N = 105 <sup>1</sup>	
Critère composite respiratoire	92 (51%)	36 (48%)	56 (53%)	0.5 <sup>2</sup>
• SpO2 < 90%	9 (5.0%)	5 (6.7%)	4 (3.8%)	0.5 <sup>3</sup>
• PaO2 < 80 mmHg	84 (47%)	36 (48%)	48 (46%)	0.8 <sup>2</sup>
• PaCO2 > 45 mmHg	19 (11%)	2 (2.7%)	17 (16%)	0.004 <sup>2</sup>
• OHD ou VNI curatifs	6 (3.3%)	2 (2.7%)	4 (3.8%)	>0.9 <sup>3</sup>
• Réintubation	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0.4 <sup>3</sup>
Délai d'extubation (min)	30 (15, 60)	25 (15, 58)	35 (20, 60)	0.065 <sup>4</sup>
Critère composite rythmique	56 (31%)	33 (44%)	23 (22%)	0.002 <sup>2</sup>
• Bradycardie < 50 / min	56 (31%)	35 (47%)	21 (20%)	<0.001 <sup>2</sup>
• Atropine	28 (16%)	17 (23%)	11 (10%)	0.026 <sup>2</sup>
Durée du support aminergique (min)	240 (0, 360)	240 (20, 345)	240 (0, 360)	>0.9 <sup>4</sup>
Volume de fluides infusés pendant les 24h post opératoires (mL)	5,500 (4,000, 7,000)	5,100 (4,000, 6,800)	5,500 (4,500, 7,000)	0.4 <sup>4</sup>
Volume de fluides infusé en per opératoire (mL)	3,500 (2,500, 5,000)	3,250 (2,500, 4,550)	4,000 (2,500, 5,000)	0.2 <sup>4</sup>
Score KDIGO				0.4 <sup>3</sup>
• 0	136 (76%)	53 (71%)	83 (79%)	
• 1	27 (15%)	12 (16%)	15 (14%)	
• 2	13 (7.2%)	8 (11%)	5 (4.8%)	
• 3	4 (2.2%)	2 (2.7%)	2 (1.9%)	
KDIGO ≥ 1	44 (24%)	22 (29%)	22 (21%)	0.2 <sup>2</sup>
Diurèse des 24h (mL/kg/h)	0.77 (0.57, 1.12)	0.76 (0.57, 1.06)	0.78 (0.57, 1.15)	0.5 <sup>4</sup>
Réintroduction de noradrénaline	5 (2.8%)	1 (1.3%)	4 (3.8%)	0.4 <sup>3</sup>
Reprise chirurgicale à 48h	3 (1.7%)	1 (1.3%)	2 (1.9%)	>0.9 <sup>3</sup>
Consommation de morphine des 24h (mg)	4 (0, 11)	5 (0, 10)	4 (1, 12)	0.7 <sup>4</sup>
<sup>1</sup> n (%); Médiane (intervalle inter quartile)				
<sup>2</sup> Chi carré de Pearson				
<sup>3</sup> Test exact de Fisher				
<sup>4</sup> Test des rangs de Wilcoxon				
OHD : oxygénothérapie à haut débit				
VNI : ventilation non invasive				

## 2.3 Inverse probability of treatment weighting (IPTW)

### 2.3.1 Score de propension

Score de propension modélisant la probabilité de recevoir le traitement (B+E). Les covariables sont les suivantes : score ASA, âge, IMC, antécédent de cardiopathie, antécédent d'insuffisance cardiaque, antécédent d'hypertension artérielle, antécédent de dyslipidémie, antécédent de diabète, antécédent d'insuffisance respiratoire chronique, antécédent de syndrome ventilatoire obstructif, antécédent d'insuffisance rénale chronique, traitement par bêta-bloquants, traitement par un autre antarythmique, antécédent neurologique, antécédent d'anxiété, antécédent de dépression et la créatininémie pré-opératoire.

En annexe (Figures I et II, Tableau VI) figurent respectivement l'analyse de la balance entre les deux groupes avant et après IPTW, le diagramme représentant la différence standardisée des moyennes dans la population native et celle de l'IPTW (love plot) et le détail des Odds Ratio pour les variables incluses dans le modèle.

### 2.3.2 Analyse bivariée sur pseudo-population IPTW

Les résultats concernant l'hypercapnie post opératoire sont confirmés en analyse pondérée par l'IPTW (Tableau V). De plus, les patients du groupe B+E sont extubés plus tardivement que les patients du groupe B (35 minutes [25-63] versus 20 minutes [10-50],  $p=0.002$ )

Il existe une tendance, non significative, à une proportion plus importante de patients chez qui on réintroduit un traitement par noradrénaline en post opératoire dans le groupe B+E par rapport au groupe B (3.5% versus 0.8%,  $p=0.14$ )

	Anesthésie		P
	B, N = 179 <sup>1</sup>	B+E, N = 187 <sup>1</sup>	
Critère composite respiratoire	80 (45%)	93 (50%)	0.6 <sup>2</sup>
• SpO2 < 90%	8 (4.6%)	6 (3.0%)	0.5 <sup>2</sup>
• PaO2 < 80 mmHg	80 (45%)	81 (43%)	0.9 <sup>2</sup>
• PaCO2 > 45 mmHg	4 (2.3%)	26 (14%)	0.007 <sup>2</sup>
• OHD ou VNI curatifs	3 (1.8%)	8 (4.5%)	0.3 <sup>2</sup>
• Réintubation	2 (0.9%)	0 (0%)	0.3 <sup>2</sup>
Délai d'extubation (min)	20 (10, 50)	35 (25, 63)	0.002 <sup>3</sup>
Critère composite rythmique	90 (50%)	42 (23%)	0.002 <sup>2</sup>
• Bradycardie < 50 / min	93 (52%)	39 (21%)	<0.001 <sup>2</sup>
• Atropine	46 (26%)	20 (11%)	0.037 <sup>2</sup>
Durée du support aminergique (min)	240 (0, 330)	180 (0, 360)	0.9 <sup>3</sup>
Volume de fluides infusés pendant les 24h post opératoires (mL)	5,000 (4,000, 6,086)	5,716 (4,000, 7,000)	0.3 <sup>3</sup>
Volume de fluides infusé en per opératoire (mL)	3,000 (2,500, 4,180)	4,000 (3,000, 4,528)	0.14 <sup>3</sup>
Score KDIGO			0.3 <sup>2</sup>
• 0	140 (78%)	134 (72%)	
• 1	22 (12%)	42 (22%)	
• 2	15 (8.2%)	8 (4.1%)	
• 3	2 (1.3%)	4 (2.0%)	
KDIGO ≥ 1	39 (22%)	53 (28%)	0.4 <sup>2</sup>
Diurèse des 24h (mL/kg/h)	0.82 (0.62, 1.15)	0.76 (0.55, 1.09)	0.4 <sup>3</sup>
Réintroduction de noradrénaline	1 (0.8%)	7 (3.5%)	0.14 <sup>2</sup>
Reprise chirurgicale à 48h	2 (1.2%)	4 (2.0%)	0.7 <sup>2</sup>
Consommation de morphine des 24h (mg)	5 (0, 10)	3 (0, 10)	0.4 <sup>3</sup>
<sup>1</sup> n (%); Médiane (intervalle inter quartile)			
<sup>2</sup> Test du Chi carré avec correction de second ordre de Rao & Scott			
<sup>3</sup> Test des rangs de Wilcoxon pour échantillons complexes			

OHD : oxygénothérapie à haut débit  
VNI : ventilation non invasive

## DISCUSSION

### Critère de jugement principal et complications respiratoires

Notre étude est négative concernant le critère de jugement principal.

Néanmoins nous avons pu mettre en évidence un sur risque d'hypercapnie et un délai d'extubation plus prolongé chez les patients recevant une dose d'entretien de dexmédétomidine  $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .

Concernant l'hypercapnie, la différence entre les deux groupes est significative, et confirmée par l'analyse en IPTW. Étonnamment l'hypercapnie post opératoire semble donc favorisée pour des doses d'entretien de dexmédétomidine pouvant être considérées comme faibles<sup>9,12,15</sup>. Cela semble en désaccord avec certaines données de la littérature. En effet, la dexmédétomidine est décrite comme préservant la sensibilité des chémorécepteurs médullaires à la pression partielle en  $\text{CO}_2$ , conservant ainsi une ventilation satisfaisante aux patients (*hypercarbic arousal phenomenon*) et la rendant utile et fiable en contexte de sédation pour procédure invasive<sup>16-18</sup>. Chez l'animal, des données plaident en faveur du contraire : la fréquence respiratoire et la ventilation minute étant toutes deux diminuées de façon dose dépendante sous dexmédétomidine chez le lapin.<sup>19</sup>

L'étude POFA retrouvait une proportion plus importante de patients hypoxémiques et un délai d'extubation plus long dans le groupe OFA, en comparaison avec le groupe OA (rémifentanyl). Notre résultat concernant le délai d'extubation semble donc cohérent avec les données existantes issues de deux études contrôlées randomisées. Les doses de dexmédétomidine utilisées dans ces travaux étaient néanmoins très supérieures aux nôtres. L'utilisation de doses d'entretien plus importantes aurait donc pu faire apparaître une différence dans l'incidence des hypoxémies post opératoires, et rendre nos résultats significatifs sur le critère de jugement principal. La différence médiane de délai d'extubation dans nos deux groupes (15 minutes,  $p=0.002$ ) est cliniquement significative. L'utilisation de sulfate de magnésium à l'induction était plus fréquente dans le groupe «B». Cela a pu influencer le délai d'extubation, une étude contrôlée randomisée ayant mis en évidence un délai d'extubation plus court chez les patients recevant du sulfate de magnésium.<sup>20</sup> Ce résultat pouvait s'expliquer indirectement par des doses d'hypnotiques moindres pour une même narcose.

L'impact de la dose de dexmédétomidine utilisée sur le sur risque respiratoire n'est pas établi dans la littérature. Mais la demi vie d'élimination importante (2 heures et demie) de ce médicament pourrait expliquer d'une part son accumulation lors de perfusions continues à forte dose et la survenue de ces complications en post opératoire, et d'autre part la possibilité de conserver une balance analgésie-nociception satisfaisante en per opératoire malgré l'absence de dose d'entretien IVSE. Cela pourrait aussi expliquer l'absence de différence significative sur la consommation de morphine des 24 premières heures post opératoires dans nos deux groupes. Il apparaît que la dexmédétomidine est une drogue dont le maniement est complexe. Sa demi-vie d'élimination longue engendrant accumulation et/ou une inertie à l'arrêt du traitement.

### Complications rythmiques

Concernant les patients bradycardes, ils sont significativement plus nombreux dans le groupe « B » que dans le groupe « B+E ». Il est toutefois impossible de conclure sur ce résultat dans notre étude rétrospective car l'attribution des patients à un groupe n'était pas définie a priori, avant l'induction anesthésique. Un patient bradycarde après le bolus de dexmédétomidine pouvait donc ne pas recevoir de dose d'entretien et ainsi être classé dans le groupe « B ».

A l'inverse, le score de propension nous montre que les patients avec cardiopathie connue étaient a priori moins susceptibles de recevoir une dose d'entretien après le bolus (OR = 0.19, IC à 95% : [0.06-0.57], p=0.003), traduisant une répartition inhomogène des facteurs de risque potentiels de bradycardie entre les deux groupes. Le groupe « B » comportait en outre plus de patients avec dyslipidémie et diabète que le groupe « B+E » (cf. Figure 1) suggérant que l'anesthésiste-réanimateur en charge de patients avec facteurs de risque cardiovasculaires exposait potentiellement moins fréquemment ces derniers à une dose d'entretien de dexmédétomidine.

De plus, il aurait été intéressant d'étudier l'impact de la dose de dexmédétomidine utilisée en bolus sur la survenue de bradycardie. Cela n'a pas pu être fait car les patients recevaient en très grande majorité, dans notre centre et de façon standardisée, une dose de 0.5µg/kg de poids ajusté de dexmédétomidine à l'induction. Même si les doses de bolus de dexmédétomidine semblent différer significativement entre les groupes (cf Tableau II) ce résultat paraît donc relever du risque alpha de première espèce.

Seule une étude prospective et randomisée pourrait donc étudier l'impact du protocole d'OFA dans la survenue de bradycardies.

### Les autres variables

La réintroduction post opératoire d'un traitement vasopresseur est plus fréquente dans le groupe B+E, mais cette tendance n'atteint pas le seuil de significativité. La durée du support aminergique, le volume de remplissage vasculaire, l'insuffisance rénale aiguë, la diurèse post opératoire et la consommation de morphine ne semblent pas liées au protocole d'OFA utilisé. Notre travail n'a pas montré de différence significative entre les deux protocoles d'OFA concernant ces variables, possiblement par manque de puissance.

Certains travaux ont trouvé chez l'animal et chez l'homme un effet néphro-protecteur de la dexmédétomidine en comparaison avec les morphiniques de synthèse<sup>21-23</sup>. Le caractère dose-dépendant de cette protection contre l'ischémie-reperfusion tubulaire et glomérulaire n'a pas été établi dans la littérature. D'autres études sont nécessaires pour étudier l'impact du protocole d'OFA sur la fonction rénale post opératoire.

Il s'agit, à notre connaissance, du premier travail comparant deux protocoles d'OFA entre eux sur l'incidence des complications post opératoires en général, et respiratoires en particulier. Les données sur le surrisque d'hypercapnie post opératoire chez les patients recevant une dose d'entretien de dexmédétomidine, même faible, sont nouvelles. L'application clinique de ces résultats pourrait, en réduisant les doses prescrites, aboutir à une moindre incidence des complications respiratoires retrouvées dans la littérature en OFA, tout en maintenant une balance analgésie-nociception satisfaisante en per opératoire. De plus, l'utilisation d'une pondération par score de propension rend plus robuste la méthodologie de ce travail et la solidité de ses résultats, en créant deux groupes fictifs mais comparables sur toutes les variables incluses dans le modèle, réduisant ainsi les biais de confusion.

Ce travail comporte toutefois plusieurs limites.

Premièrement, le recueil des données dans les dossiers d'anesthésie pouvait être imprécis dans la mesure où il était rétrospectif.

Deuxièmement, nous avons défini arbitrairement le seuil de 0.1 µg/kg/h de dose d'entretien de dexmédétomidine pour créer les deux groupes étudiés. Certains patients ne recevant qu'un bolus à l'induction pouvaient recevoir également des bolus ponctuels de dexmédétomidine en per opératoire, à la discrétion du médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient. Cela rendait leur classement dans l'un ou l'autre groupe difficile. Il était donc nécessaire de moyenner les doses horaires de dexmédétomidine pour mieux attribuer les patients dans chaque groupe. Les doses inférieures à ce seuil arbitraire de 0.1 µg/kg/heure peuvent être considérées comme très faibles à négligeables au vu des doses utilisées dans d'autres études portant sur l'OFA, et nous semblaient donc refléter la pratique de l'OFA en bolus unique de dexmédétomidine, sans dose d'entretien IVSE cliniquement significative.

Troisièmement, il s'agit d'une étude unicentrique, portant uniquement sur des patients opérés de chirurgie digestive majeure, principalement carcinologique. La population étudiée ne rend pas nos résultats extrapolables à une cohorte plus large de patients et rend peu importante la validité externe de ce travail. D'autres études sont nécessaires pour établir l'impact du protocole de dexmédétomidine sur le devenir post opératoire des patients.

## CONCLUSION

L'utilisation de doses d'entretien de dexmédétomidine  $\leq 0.1$  µg/kg/h ou l'absence de dose d'entretien, pourrait faire diminuer le risque de complications respiratoires post opératoires (hypercapnie et retard d'extubation). L'impact du protocole d'OFA sur le risque de bradycardie reste encore à préciser. D'autres études, randomisées prospectives et de plus forte puissance sont nécessaires pour confirmer ces données et rendre plus sûre l'administration de dexmédétomidine dont le maniement per opératoire reste parfois difficile et à ce jour non protocolisé.

## REFERENCES

1. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112(6):991–1004.
2. Torre A, Marengo M, Ledingham NS, et al. Opioid-Free Anesthesia in Bariatric Surgery: a Propensity Score-Matched Analysis. *Obes Surg* 2022;32(5):1673–80.
3. Jarahzadeh MH, Harati ST, Babaeizadeh H, Yasaei E, Bashar FR. The effect of intravenous magnesium sulfate infusion on reduction of pain after abdominal hysterectomy under general anesthesia: a double-blind, randomized clinical trial. *Electron Physician* 2016;8(7):2602–6.
4. Shariat Moharari R, Motalebi M, Najafi A, et al. Magnesium Can Decrease Postoperative Physiological Ileus and Postoperative Pain in Major non Laparoscopic Gastrointestinal Surgeries: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Pain Med* 2014;4(1):e12750.
5. Onaka M, Yamamoto H. [Balanced anesthesia with continuous ketamine reduces adverse effects of remifentanyl]. *Masui* 2008;57(10):1218–22.
6. Modir H, Yazdi B, Moshiri E, Mohammadbeigi A, Afshari S. Efficacy of dexmedetomidine versus remifentanyl to blunt the hemodynamic response to laryngoscopy and orotracheal intubation: a randomized clinical trial. *Med Gas Res* 2018;8(3):85–90.
7. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron J-L, Fletcher D. Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2014;33(5):370–84.
8. Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* 2015;15:21.
9. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2021;134(4):541–51.
10. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019;74(6):793–800.
11. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2019;74(5):651–62.
12. An G, Zhang Y, Chen N, Fu J, Zhao B, Zhao X. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A randomized controlled study. *PLOS ONE* 2021;16(9):e0257279.
13. Turgut N, Turkmen A, Gökkaya S, Altan A, Hatiboglu MA. Dexmedetomidine-based versus fentanyl-based total intravenous anesthesia for lumbar laminectomy. *Minerva Anesthesiol* 2008;74(9):469–74.
14. Pestieau SR, Quezado ZMN, Johnson YJ, et al. High-dose dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 2011;58(6):540–50.
15. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, 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* 2015;65(3):191–9.
16. Gropper MA, editor. *Miller's Anesthesia*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
17. Inagaki Y, Morita K, Ozaki M, et al. The Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Patients Receiving Local Anesthesia Outside the Intensive Care Unit: A Prospective, Double-Blind, Randomized Clinical Phase III Trial in Japan. *Yonago Acta Med* 2022;65(1):26–43.
18. Kumar MP, Patro M, Panigrahy S, Samal S, Kartheek BS. Comparison between Intravenous Dexmedetomidine and Spray as you Go with 4% Lignocaine Versus Intravenous Fentanyl and Transtracheal Injection of 4% Lignocaine for Awake Nasotracheal Intubation with Flexible Videoscope - A Randomized Single-Blind Prospective Study. *Anesth Essays Res* 2021;15(2):213–9.
19. Nishida T, Nishimura M, Kagawa K, Hayashi Y, Mashimo T. The effects of dexmedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits. *Intensive Care Med* 2002;28(7):969–75.
20. Ferasatkish R, Dabbagh A, Alavi M, et al. Effect of magnesium sulfate on extubation time and acute pain in coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(10):1348–52.

21. Loomba RS, Villarreal EG, Dhargalkar J, et al. The effect of dexmedetomidine on renal function after surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2021;jcpt.13527.
22. Mahboobi SK. Dexmedetomidine and Renal Protection after Cardiac Surgery. *J Clin Anesth* 2017;40:121–2.
23. NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR), Yang S-J, Fan C-N, et al. Effects of dexmedetomidine on renal microcirculation in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats. *Sci Rep* 2021;11(1):2026.



## ANNEXES

Figure I. Analyse de la balance entre les deux groupes avant et après IPTW.

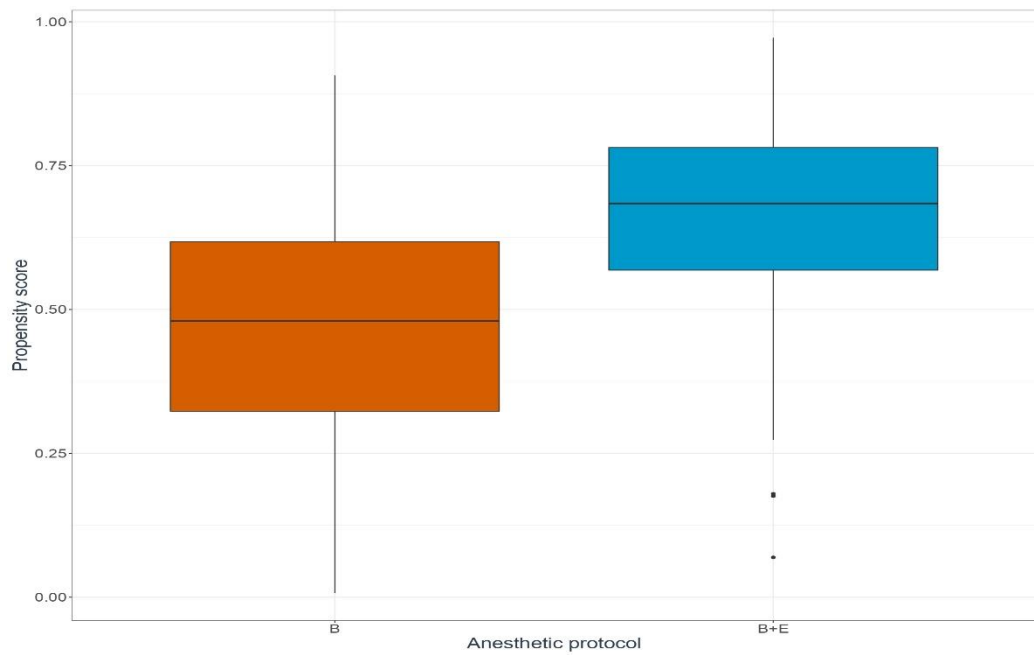


Figure II. Diagramme représentant la différence standardisée des moyennes dans la population native et celle de l'IPTW. (Love plot)

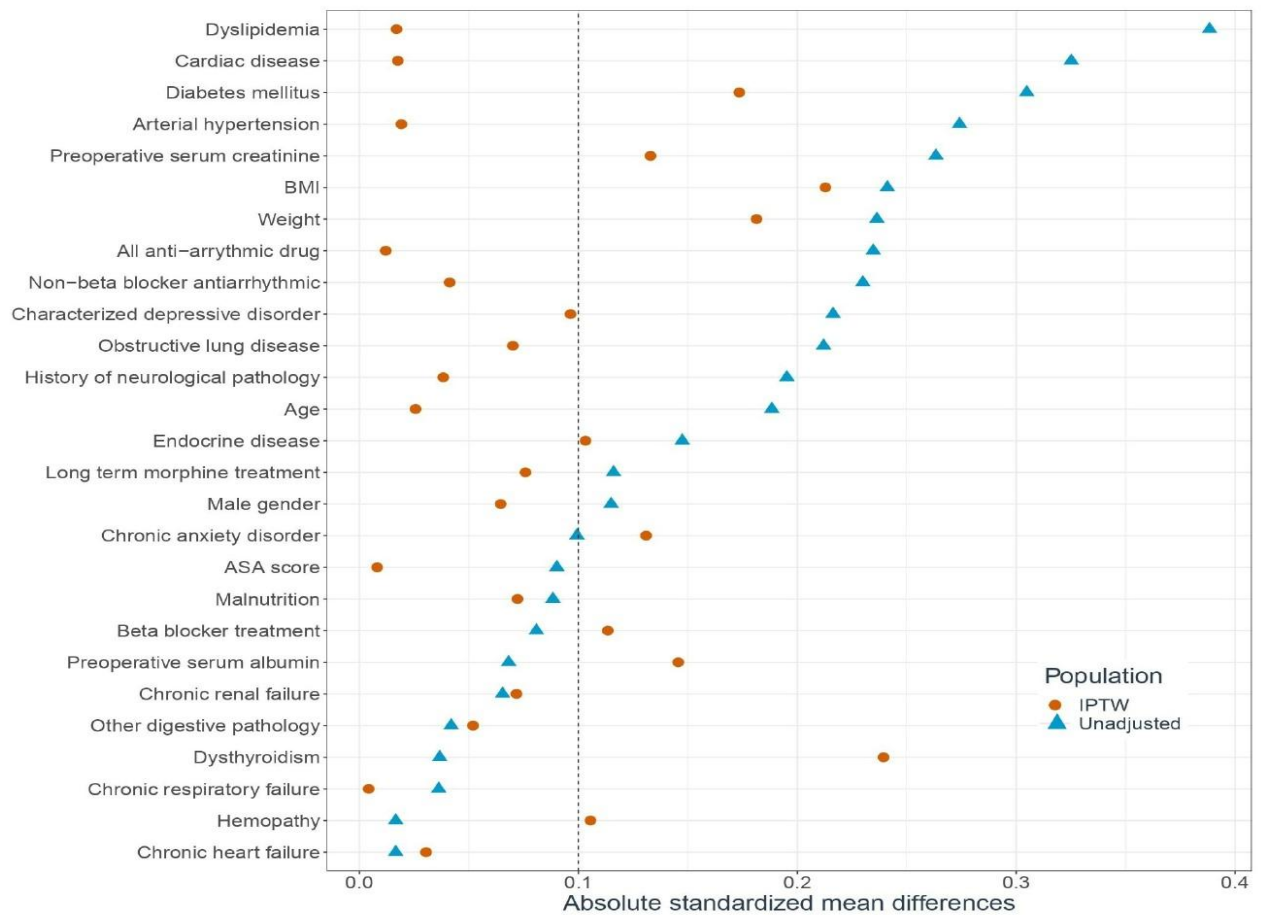


Tableau VI. Odds ratio pour les variables incluses dans le modèle IPTW

<b>Caractéristiques</b>	<b>OR<sup>1</sup></b>	<b>95% IC<sup>1</sup></b>	<b>P</b>
Score ASA	1.35	0.67, 2.78	0.4
Age	1.00	0.97, 1.04	0.8
IMC	0.94	0.88, 1.01	0.091
Cardiopathie	0.19	0.06, 0.57	0.003
Insuffisance cardiaque chronique	5.48	0.94, 38.0	0.066
Hypertension artérielle	1.06	0.46, 2.48	0.9
Dyslipidémie	0.49	0.22, 1.08	0.079
Diabète	0.42	0.14, 1.20	0.11
Insuffisance respiratoire chronique	0.64	0.02, 21.9	0.8
Pathologie respiratoire (obstructive, restrictive ou thromboembolique)	0.62	0.27, 1.40	0.2
Insuffisance rénale chronique	4.33	1.25, 18.3	0.033
Traitement par Beta Bloquant	1.95	0.73, 5.45	0.2
Autre anti arythmique	0.61	0.13, 2.68	0.5
Créatininémie pré opératoire	0.98	0.96, 1.00	0.090
Pathologie neurologique	5.67	1.62, 24.5	0.011
Trouble anxieux chronique	0.35	0.13, 0.92	0.036
Trouble dépressif caractérisé	3.74	1.15, 14.2	0.037
<sup>1</sup> OR = Odds Ratio, IC = Intervalle de Confiance			

