



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Titre de la thèse : Présentation des données de la cohorte lilloise de l'étude POFA

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2019 à 18 heures
au Pôle Recherche
par Djihad HAMROUN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Monsieur le Docteur Jeremy FALCONE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
OFA	Opioid free anesthesia
Dex	Dexmetedomidine
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
POFA	Postoperative and opioid free anesthesia
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASA	American society of anesthesiologists
TP	Taux de prothrombine
BIS TM	Indice bispectral
ANI TM	Analgesia nociception index
SSPI	Salle du surveillance post-interventionnelle
PAM	Pression artérielle moyenne
IMC	indice de masse corporelle
ENS	Echelle numérique simple
HIO	Hyperalgésie induite par les opiacés

Table des matières

Résumé :	6
Abstract :	7
Introduction :	8
Matériels et méthodes :	10
Présentation de l'étude :	10
Population de l'étude :.....	10
Protocole de l'étude :.....	11
Données colligées :.....	12
Statistiques :	13
Résultats :	14
Discussion :	17
Conclusion :	22
Bibliographies :	23

Résumé :

Introduction : Les morphiniques sont utilisés en anesthésie pour bloquer la nociception liée au stimulus chirurgical. Cependant, ils présentent de nombreux effets adverses. L'objectif de ce travail était d'exposer les résultats de la cohorte lilloise de l'étude POFA comparant la survenue d'évènements indésirables liés aux opiacés entre une prise en charge anesthésique standard et une prise en charge sans morphiniques.

Matériels et méthodes : Les patients étaient inclus de février 2018 à janvier 2019 après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion. Les patients étaient randomisés selon qu'ils bénéficiaient d'une anesthésie standard avec propofol et rémifentanil (contrôle) ou avec propofol et dexmedetomidine (Dex). Le critère de jugement principal était la survenue d'évènements indésirables liés aux opioïdes dans les 48h suivant l'extubation, à savoir l'hypoxémie, l'iléus et le dysfonctionnement cognitif postopératoire.

Résultats : 91 patients ont été inclus (46 contrôle et 45 Dex). La moyenne de survenue d'épisodes d'hypoxémie dans les 24 premières heures était significativement plus importante dans le groupe Dex par rapport au groupe contrôle ($0,9 \pm 0,8$ vs $0,5 \pm 0,7$ $p=0,01$). Pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'iléus et le dysfonctionnement cognitif. Un nombre de bradycardie statistiquement plus important a aussi été observé dans le groupe Dex comparé au groupe contrôle. ($0,2 \pm 0,4$ vs $0,06 \pm 0,25$ $p=0,03$).

Conclusion : Notre travail ne semble pas démontrer une réduction significative des effets adverses postopératoires des opiacés dans le groupe Dex comparé au groupe contrôle.

Mots clés : Opiacés, Hypoxémie, Dexmedetomidine

Abstract :

Background: Opioids are used in anesthesia to block nociception associated with surgical stimulus. However, they have many adverse effects. The aim of this work was to expose the results of the Lille cohort of the POFA study comparing the effects of an intraoperative opioid-free analgesia strategy with that of standard clinical practice on postoperative opioid-related severe adverse events.

Methods: Patients were included from February 2018 to January 2019 after verification of inclusion and exclusion criteria. Patients were randomized according to whether they had standard anesthesia with propofol and remifentanyl (control) or propofol and dexmedetomidine (Dex). Main outcome was the occurrence of opioid-related adverse events within 48 hours of extubation, namely hypoxemia, ileus and postoperative cognitive dysfunction.

Results: 91 patients were included (46 control and 45 Dex). The average occurrence of hypoxemia episodes in the first 24 hours was significantly higher in the Dex group compared to the control group (0.9 ± 0.8 vs 0.5 ± 0.7 $p=0.01$). No significant difference between the two groups regarding postoperative ileus and cognitive dysfunction. A statistically higher number of bradycardia was also observed in the Dex group compared to the control group. (0.2 ± 0.4 vs. 0.06 ± 0.25 $p=0.03$).

Conclusion: Our work does not appear to demonstrate a significant reduction in the postoperative adverse effects of opioids in the Dex group compared to the control group.

Key words: Opioids, hypoxemia, dexmedetomidine,

Introduction :

Depuis les années 1960, l'administration peropératoire des opioïdes est considérée comme une clé de voûte de l'anesthésie ainsi que des hypnotiques et des myorelaxants. Des opioïdes synthétiques ont été développés permettant, en plus de l'analgésie, d'obtenir une stabilité hémodynamique peropératoire en inhibant le système sympathique sans retentissement cardiovasculaire majeur ni libération d'histamine. Ils sont toutefois associés à de nombreux effets adverses pouvant gêner le retour rapide à l'autonomie des patients comme la somnolence, les nausées/vomissements, le retard de reprise du transit intestinal, des confusions voire un delirium. Les effets dépresseurs des opioïdes sur les centres respiratoires augmentent le risque d'hypoxie en postopératoire et notamment en Salle de Soins Post Interventionnelle (SSPI). (1)(2)

Plus récemment, il a été démontré qu'une administration non raisonnée en opiacée induit des phénomènes de sensibilisation neuronale à l'origine de l'hyperalgésie induite par les opiacées (3). Ses mécanismes physiopathologiques sont complexes. Ils impliquent des processus d'activation des récepteurs impliqués dans l'activation neuronale (récepteur NMDA par exemple) mais aussi une réaction inflammatoire du système nerveux central. Une interaction avec le système immunitaire est également évoquée suggérant, au regard des quelques études de cohorte, que les opiacés pourraient jouer un rôle dans la récurrence tumorale après chirurgie carcinologique (4)(5). Les zones d'ombre restent cependant importantes avant d'incriminer exclusivement les opiacés de morbidités pour lesquelles d'autres facteurs peuvent être incriminés.

Cette suspicion autour des opioïdes a conduit à plus de vigilance sur leur utilisation, l'objectif étant de réduire leur consommation per-opératoire. C'est le

principe de l'anesthésie/analgésie multimodale visant à diminuer l'intensité de la douleur par une stratégie associant plusieurs agents antalgiques. En conséquence, les besoins en opiacés ont été réduits ainsi qu'une partie de leurs effets indésirables.

Le principe d'une anesthésie sans opioïdes (OFA) a ensuite été proposé. Elle repose sur l'association d'antagonistes des récepteurs NMDA, d'anesthésiques locaux, d'agents antiinflammatoires et d'agonistes alpha-2 comme la dexmedetomidine (Dex). L'OFA avec Dex a été évalué avec succès dans plusieurs types de chirurgie (6)(7)(8). Collectivement, l'OFA était associé à une réduction des besoins en opioïdes et une diminution de l'intensité douloureuse postopératoire (9)(10)(11). Toutefois, l'impact de l'OFA sur la prévalence des effets adverses induit par les opiacés n'est pas clairement établi.

C'est dans ce contexte qu'une étude française multicentrique a obtenu un financement dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC). Il s'agit de l'étude POFA (Postoperative and Opioid Free Anesthesia) du Professeur BELOEIL du CHU de Rennes dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'OFA comparé à une prise en charge standard par opiacés sur la survenue d'évènements indésirables imputables aux morphiniques chez les patients bénéficiant d'une chirurgie non cardiaque majeure ou intermédiaire.

Ce travail présente les données POFA de la cohorte Lilloise, principal centre d'inclusion de cette étude multicentrique.

Matériels et méthodes :

Présentation de l'étude :

L'étude POFA coordonnée par le CHU de Rennes était multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée, simple aveugle, en groupes parallèles. Elle avait été approuvée par le Comité pour la Protection des Personnes d'Ile de France II. Elle avait aussi bénéficié d'un avis favorable de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Un comité scientifique de surveillance composé de 5 membres avait été mis en place dont la mission était d'analyser les problèmes scientifiques, méthodologiques et éthiques de l'essai proposé et d'en surveiller sa bonne conduite.

L'analyse des données lilloises n'étant qu'observationnelle, aucun avis éthique n'était requis.

Population de l'étude :

Après signature du consentement libre et éclairé, les patients inclus étaient âgés de plus de 18 ans opérés d'une chirurgie non cardiaque majeure ou intermédiaire et couverts par une assurance maladie.

Les critères d'exclusion étaient la grossesse, l'allergie à la dexmedetomidine ou à l'un de ses excipients, l'allergie à l'un des médicaments utilisés pour l'anesthésie ou l'un de leurs excipients, la chirurgie urgente, la chirurgie intracrânienne, la chirurgie ambulatoire, l'analgésie loco-régionale, la transplantation chirurgicale ou patients transplantés, un trouble de conduction, un traitement par bêtabloquant, une fréquence cardiaque inférieure à 50 battements par minute, l'insuffisance cardiaque, le syndrome d'Adams-Stokes, l'épilepsie, l'hypotension incontrôlée, une pathologie cérébrale

aigue, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une insuffisance hépatique grave (TP<15 %) et le patient sous tutelle ou curatelle.

L'inclusion des patients de la cohorte lilloise a été réalisée de février 2018 à janvier 2019 pour un nombre total de 91 patients.

Protocole de l'étude :

Les patients étaient randomisés selon qu'ils bénéficiaient d'une anesthésie standard avec propofol et rémifentanil (Groupe contrôle) ou une anesthésie avec propofol et dexmedetomidine (Groupe Dex).

Le protocole d'anesthésie reposait pour chaque patient à la phase d'induction sur propofol (1.5 - 2 mg/kg) associé à lidocaïne (1.5 mg/kg), kétamine (0.5 mg/kg), dexaméthasone (8 mg) et cisatracurium (0.15 mg/kg) pour faciliter l'intubation oro-trachéale. Les patients du groupe contrôle recevaient rémifentanil avec un objectif de concentration cérébrale entre 3 - 5 ng/ml alors que ceux du groupe Dex recevaient en intraveineux continu dexmedetomidine à doses croissantes de 0.4 à 1.4 µg/kg/h.

L'entretien était assuré par desflurane associé à l'administration continue de lidocaïne (1.5 mg/kg/h) et de kétamine (0.25 mg/kg/h). En cas de besoin, une myorelaxation était assurée par cisatracurium. L'analgésie du groupe contrôle était obtenue par rémifentanil avec un objectif de concentration cérébrale entre 2 et 5 ng/ml. Un bolus de 0.05 mg/kg de morphine était administré à la fin de l'intervention. Pour le groupe Dex, la dexmedetomidine était injectée en continu à la dose de de 0.4 à 1.4 µg/kg/h.

Pour l'ensemble des patients, les doses des hypnotiques étaient adaptées pour maintenir un indice bispectral (BIS TM) ou une entropie entre 40 et 60. La posologie du rémifentanil et de la Dex était adaptée pour maintenir l'Analgesia Nociception Index (ANI TM) entre 50 et 70.

Chaque patient bénéficiait d'un système de réchauffement pour maintenir la normothermie peropératoire, d'une prévention des nausées et vomissements postopératoires adaptée selon le score d'Apfel (utilisation de l'ondansétron comme agent de recours en présence de nausées et/ou vomissements) et d'une analgésie postopératoire multimodale sans analgésie locorégionale. L'extubation était réalisée en fin d'intervention après vérification des critères habituels de sécurité. L'extubation définissait le H0 pour l'évaluation des critères de jugement primaire et secondaire. L'analgésie postopératoire associait la titration de la morphine en SSPI selon la norme de soins de routine, de la lidocaïne à 1,5 mg/kg/h IV pendant 12 heures, paracétamol 1g/6h IV puis par os, néfopam 20mg/6h IV puis per os et morphine intra-veineuse en administration auto-contrôlée par le patient.

Les patients quittaient la SSPI lorsque le score d'Aldrete était > 9. La réalimentation postopératoire précoce était encouragée.

Données colligées :

Les données périopératoires étaient colligées dans un CRF électronique. En préopératoire, il était relevé les caractéristiques anthropométriques du patient, ses antécédents, le score ASA et le type de chirurgie.

En peropératoire, il était enregistré la durée de la procédure ; les paramètres hémodynamiques dont la bradycardie définie comme le nombre d'épisodes avec administration d'atropine, l'hypotension définie comme une PAM < 65 mm Hg, et l'hypertension définie comme PAM > 90 mm Hg, respiratoires, de la profondeur d'anesthésie et les doses des agents administrés pendant l'anesthésie,

En postopératoire, il était collecté au cours des 48 premières heures après l'extubation : les épisodes de SpO₂ ≤ 95% avec besoin d'oxygène et le type

d'administration de l'oxygène (masque facial, masque à haute concentration, tube) et le débit d'oxygène (l/min), le niveau de l'analgésie postopératoire évaluée avec une échelle numérique déterminée au repos, la consommation en morphine, la présence de NVPO et leur traitement, la durée de l'iléus postopératoire, le délai de la reprise du transit, la survenue d'une dysfonction cognitive en utilisant la méthode d'évaluation de la confusion pour les soins intensifs (CAM-ICU), la durée de séjour en SSPI dont le temps nécessaire pour obtenir un score d'Aldrete ≥ 9 , le type d'unité d'accueil en postopératoire et la durée du séjour à l'hôpital.

Le critère de jugement principal était la survenue d'évènements indésirables liés aux opioïdes dans les 48h suivant l'extubation, à savoir l'hypoxémie, l'iléus et le dysfonctionnement cognitif postopératoire.

Statistiques :

Nombre de patients à inclure dans l'étude : L'essai POFA devait inclure 400 patients afin de démontrer, en intention de traiter, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, une différence relative de 40% entre les deux groupes concernant le critère de jugement principal composite. Le taux d'évènements indésirables liés aux opioïdes a été estimé à 30% par l'équipe du professeur Beloeil après analyse des données de la littérature.

Les variables quantitatives étaient décrites en moyennes et écart type. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage. Elles étaient comparées en utilisant respectivement le test de Student et le test de Mann Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats :

L'essai POFA a inclus un total de 318 patients sur les 400 envisagés. En effet, l'étude a été stoppée par l'ANSM après avoir constaté un taux élevé de bradycardie dans le groupe Dex.

La cohorte lilloise a été le premier centre d'inclusion avec, respectivement, 45 dans le groupe Dex et 46 dans le groupe Ultiva pour un total de 91 patients. Le sexe ratio est de 1,07

Les caractéristiques de la population globale et de chaque groupe sont résumées dans le tableau 1

Tableau 1 : Caractéristiques des groupes et données per opératoires.

Groupes	Groupe Dex N=45	Groupe Ultiva N=46
Age (années)	53,1 ± 15,1	51,7 ± 14,6
IMC (kg/m ²)	30,378 ± 8,26	31,261 ± 9,87
Score ASA	1,71 ± 0,46	1,61 ± 0,61
FiO ₂ après induction (%)	44,2 ± 8,8	45,2 ± 13,4
FiO ₂ à la fermeture (%)	48,1 ± 17,9	41,8 ± 11,7
Durée anesthésie (min)	238,8 ± 66,5	227,6 ± 70,4
Durée chirurgie (min)	173,7 ± 59,2	156,3 ± 61,1
PAM pré op	96,1 ± 13,6	98,2 ± 13,2

IMC : Indice de masse corporelle ; PAM : pression artérielle moyenne

La survenue d'au moins un épisode d'hypoxémie au cours des 24 premières heures concernait 43,5% (20/46) des patients du groupe Ultiva comparées à 71,1% (32/45) dans le groupe Dex (p=0,01). De 24 à 48 heures, il y a eu, au moins, un épisode

d'hypoxémie chez 6,5% (3/46) des patients du groupe Ultiva contre 4,4% (2/45) dans le groupe Dex. En moyenne, le nombre d'épisodes dans le groupe Ultiva au cours des 24 premières heures était de $0,5 \pm 0,7$ alors qu'il était de $0,9 \pm 0,8$ dans le groupe Dex ($p=0,01$). Il devenait négligeable entre 24 et 48h avec un taux d'évènements à $0,06 \pm 0,2$ dans le groupe Ultiva et $0,04 \pm 0,21$ dans le groupe Dex ($p=0,6$).

Les données sur la douleur postopératoire et la consommation de morphine sont résumées dans le tableau 2. Les accès douloureux et la consommation en opiacés étaient similaires dans les deux groupes.

Tableau 2 : Consommation de morphine et nombre d'ENS>3

Groupe	Ultiva n=46	Dex n=45
Patients ayant présentés au moins un épisode d'ENS>3 (% , n)	95,7% (44/46)	91,1% (41/45)
Moyenne d'épisodes avec ENS>3 (p=0,4)	2,7±1,6	2,4±1,4
Consommation de morphine (mg) (p=0,5)	19,8±14,9	16,2±29,1

ENS : Echelle numérique simple

La survenue des premiers gaz apparaissait dans les 48 premières heures chez 78,3% (36/46) du groupe Ultiva et chez 77,8% (35/45) des patients du groupe Dex ($p=0,3$). Quant à la reprise des selles au cours des 48 premières heures, elle était observée chez 23,9% (11/46) dans le groupe Ultiva et chez 24,4% (11/45) dans le groupe Dex ($p=0,8$).

Les épisodes de nausées/vomissements étaient observés chez 43,5% (20/46) des patients du groupe Ultiva au cours des 48 premières heures postopératoires dont 75,0% (15/20) ont bénéficié d'un traitement antiémétique. Pour la population du groupe Dex, 31,1% (14/45) des patients ont présenté des nausées/vomissements au cours de la même période dont 57,1% d'entre eux (8/14) ont reçu un traitement ($p=0,09$).

Des épisodes de bradycardie nécessitant l'injection d'atropine ont été constatés chez 22,2% (10/45) des patients recevant la Dex comparés à 6,5% (3/46) du groupe Ultiva ($p=0,03$). Cela représentait en moyenne $0,06\pm 0,25$ épisode dans le groupe Ultiva contre $0,2\pm 0,4$ dans le groupe Dex ($p=0,03$). En revanche, il n'y avait aucune différence sur le nombre d'épisodes d'hypotension ($1,2\pm 1,3$ pour groupe Ultiva vs $1,4\pm 1,9$ pour groupe Dex ($p=0,5$)) et d'épisodes d'hypertension ($3,0\pm 2,1$ pour groupe Ultiva et $2,8\pm 1,9$ pour groupe Dex ($p=0,6$)).

Aucun patient de la cohorte lilloise n'a présenté une confusion ou un dysfonctionnement cognitif au cours des 48 premières heures suivant l'extubation.

Discussion :

L'analyse des données de la cohorte Lilloise de l'étude POFA a révélé que les patients ont bénéficié principalement d'une chirurgie digestive et urologique. Le taux de désaturation au cours des 24 premières heures était plus important chez les patients recevant la Dex par rapport à ceux du protocole Ultiva. Les épisodes de bradycardie étaient également plus importants avec la Dex alors qu'aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur les délais de reprise du transit et sur les nausées et vomissements postopératoires.

Même si le CHU de Lille a été le premier centre d'inclusion, les résultats proposés sont à analyser avec réserve. La population présentée représente 28,6% du nombre d'inclusion total de l'essai POFA avec exclusivement une population de chirurgie digestive. Il s'agit de la limite majeure de ce travail. Toutefois, les données significatives sur les épisodes d'hypoxie et sur les événements hémodynamiques de bradycardie semblent être en cohérence avec la décision de l'ANSM de stopper précocement l'essai. Pour ce qui est des résultats sans significativité, seule l'analyse de l'ensemble de la cohorte pourra apporter des orientations plus solides.

Le nombre de patients nécessitant de l'oxygène pour une $SpO_2 < 95\%$ était plus important avec la Dex par rapport à l'Ultiva au décours d'une chirurgie digestive et urologique. L'absence d'épargne morphinique postopératoire entre les deux groupes peut être un élément d'explication. En effet, les patients du groupe Dex nécessitaient une prise en charge postopératoire en opiacé afin de traiter les accès douloureux. Dès lors, l'épargne morphinique peropératoire n'était pas suffisante pour limiter le risque d'hypoxie postopératoire. L'utilisation d'un autre opiacé que le rémifentanil, dont les propriétés pharmacocinétiques favorisent son élimination rapide, aurait pu être

associée à une accumulation du morphinique à l'origine d'effets adverses respiratoires. Le protocole d'administration raisonnée des morphiniques dans le groupe Ultiva reposant sur des indicateurs objectifs comme l'ANI a permis également de limiter le risque d'hyperalgésie induite par les opiacés (HIO). Cette dernière aurait conduit à un besoin plus important en opiacés en SSPI pouvant être à l'origine également d'effets respiratoires.

A consommation en opioïde équivalente, approximativement trois quarts des patients ayant reçu de la Dex ont présenté au moins un épisode de désaturation. La sédation induite par l'agent pourrait être à l'origine de ces événements. La Dex est un agoniste très sélectif et puissant des récepteurs alpha-2. Ce médicament a été approuvé en 2011 par l'Agence européenne des médicaments pour la sédation des patients dans les unités de soins intensifs (USI). Il présente des effets sédatifs ainsi que des effets analgésiques et anxiolytiques. L'effet sédatif et hypnotique de ce médicament ressemblent au sommeil naturel. Ils sont médiés par l'activation des récepteurs alpha-2 centraux pré et post synaptiques, situés dans le locus coeruleus et ils sont concentration-dépendante. Par rapport à la clonidine, qui est aussi un agoniste alpha-2, la Dex a une plus grande sélectivité pour les récepteurs alpha-2 responsable d'un effet sédatif plus puissant. Une des caractéristiques importantes de la sédation par Dex comparée à la clonidine est que le sommeil induit est rapidement réversible en plus de l'influence minimale sur le système respiratoire (12). La concentration dépendance de l'effet sédatif aurait pu être minimisée par l'arrêt plus précoce en peropératoire de la Dex. En effet, les épisodes de désaturation étaient négligeables pour l'ensemble des patients après 24 heures.

Les effets analgésiques de la Dex restent à clarifier. Au-delà des effets anxiolytiques de la molécule et de la modulation de la perception douloureuse, des

effets semblent aussi médiés par la liaison de la molécule au niveau des récepteurs alpha-2 centraux et médullaire. La transmission nociceptive serait alors réduite par l'hyperpolarisation des interneurons et par la réduction de la libération des neurotransmetteurs pro nociceptifs comme la substance P et le glutamate (13).

De nombreux travaux sur l'utilisation de la Dex en peropératoire ont été publiés depuis quelques années. Dans une étude rétrospective monocentrique, *Samuels et al* (14) ont démontré que les besoins en opioïdes en SSPI étaient deux fois moins importants dans le groupe OFA avec la Dex. En 2016, une méta-analyse regroupant sept études avec un nombre de patient total de 492 a démontré que l'administration peropératoire de la Dex semble diminuer la consommation postopératoire en opioïdes. En revanche, la qualité de l'analgésie n'était pas modifiée par la Dex par rapport au groupe contrôle. Le niveau de preuve de ce travail reste assez faible en raison de l'imprécision, des limitations méthodologiques et de l'hétérogénéité des études prises en compte (15). Les données de la cohorte Lilloise apparaissent en contradiction. Toutefois, la consommation postopératoire en morphinique était faible dans les deux groupes limitant en conséquence la possibilité de mettre en évidence l'épargne opioïde. En outre, l'ensemble des patients bénéficiait d'une analgésie multimodale avec kétamine et lidocaïne connues pour induire une réduction de la consommation en morphine (16) (17). Des études complémentaires sont requises pour évaluer l'épargne en morphinique postopératoire de la Dex.

Les effets adverses des opioïdes ont conduit à établir des stratégies visant à réduire leur consommation et donc les effets secondaires. Leur prévention est essentielle pour assurer un retour rapide à l'autonomie des patients en limitant en particulier les nausées-vomissements et l'iléus postopératoire. Ce travail confirme qu'une stratégie multimodale en présence ou non de Dex était associée à une reprise

du transit dans les 48 heures pour la majorité des patients. En chirurgie abdominale, la kétamine par son épargne morphinique mais surtout la lidocaïne par ses effets inhibiteurs des plexus sympathiques intestinaux sympathiques ont été démontrés pour accélérer la reprise du transit (18). Dans ce contexte, leurs actions sur le transit intestinal expliquent en partie les résultats observés de la cohorte Lilloise.

Un quart des patients recevant Dex ont présenté une bradycardie nécessitant l'administration d'atropine. Ce taux élevé a conduit l'ANSM à stopper prématurément l'essai POFA. La bradycardie induite par la Dex est connue. Son injection en intraveineux produit une réponse hémodynamique biphasique typique, ayant pour résultat l'hypotension aux basses concentrations plasmatiques et l'hypertension aux concentrations plus élevées (19). L'augmentation de la pression artérielle aux pics élevés est accompagnée par une diminution marquée de la fréquence cardiaque et d'une augmentation importante des résistances vasculaires systémiques. Ce phénomène proviendrait de l'activation des récepteurs alpha-2 des muscles lisses vasculaires (20). Lorsque les concentrations plasmatiques diminuent, la vasoconstriction périphérique s'atténue et, via l'activation des récepteurs alpha-2 des cellules endothéliales vasculaires provoquant une vasodilatation, la phase hypotensive survient (21). Dans notre travail, l'injection de la Dex a été guidée par l'ANI avec comme objectif une valeur entre 50 et 70. Cependant l'analyse des données peropératoires démontre que, seulement, un seul patient du groupe Dex a présenté une valeur d'ANI entre 50 et 70 au cours de l'intervention alors que le reste des patients n'avait aucune valeur d'ANI ou avait des valeurs en dehors de l'intervalle analgésique. Dès lors, il ne peut être écarté que certaines bradycardies pourraient être la conséquence d'une hypertonie vagale par insuffisance d'analgésie. Le mémoire ne permet pas de répondre à la question mais l'analyse de la population globale est en

cours sous la direction du comité de surveillance de l'essai POFA. Cela permettra probablement d'orienter vers l'origine de cette bradycardie.

Il est utile de noter que l'utilisation de la dexmedetomidine au bloc opératoire est nouvelle au sein du CHRU de Lille. Se pose alors la question du rôle de l'expérience des utilisateurs dans la survenue des effets secondaires liés à ce médicament notamment la bradycardie. Cependant, le protocole de l'étude a été soigneusement respecté par tous les intervenants au cours de la prise en charge. Au vu de la différence très significative entre les deux groupes dans la survenue de bradycardie, le manque d'expérience ne peut expliquer, à lui tout seul, ces résultats.

Conclusion :

L'analyse des données de la cohorte Lilloise de l'étude POFA comparant une prise en charge standard par opiacés à la Dex ne semble pas démontré une réduction significative postopératoire des effets adverses des opiacés. La survenue de bradycardies sévères dans la population recevant la Dex a conduit à l'arrêt prématuré de POFA afin d'analyser son imputabilité. Des essais complémentaires seront très certainement requis pour préciser la place de la Dex en périopératoires.

Bibliographies :

- 1- Lee, Lorri A., Robert A. Caplan, Linda S. Stephens, Karen L. Posner, Gregory W. Terman, Terri Voepel-Lewis, et Karen B. Domino. « Postoperative Opioid-Induced Respiratory Depression A Closed Claims Analysis ». *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 122, n° 3 (1 mars 2015): 659-65.
- 2- Sun, Zhuo, Daniel Sessler, Jarrod Dalton, P. J. Devereaux, Aram Shahinyan, Amanda Naylor, Matthew Hutcherson, et al. « Postoperative Hypoxemia Is Common and Persistent: A Prospective Blinded Observational Study ». *Anesthesia & Analgesia* 121, no 3 (September 2015): 709-15.
- 3- Angst, Martin S., et J. David Clark. « Opioid-Induced Hyperalgesia A Qualitative Systematic Review ». *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 104, no 3 (1 mars 2006): 570-87.
- 4- Sacerdote, Paola, et Silvia Franchi and Alberto E. Panerai. « Non-Analgesic Effects of Opioids: Mechanisms and Potential Clinical Relevance of Opioid-Induced Immunodepression ». *Current Pharmaceutical Design*, 30 novembre 2012.
- 5- Juneja, Rohit. « Opioids and Cancer Recurrence ». *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8, no 2 (juin 2014): 91-101.
- 6 -Feld, James M., William E. Hoffman, Martin M. Stechert, Ian W. Hoffman, et Ranga C. Ananda. « Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery ». *Journal of Clinical Anesthesia* 18, n° 1 (1 février 2006): 24-28.
- 7- Hofer, Roger E., Juraj Sprung, Michael G. Sarr, et Denise J. Wedel. « Anesthesia for a Patient with Morbid Obesity Using Dexmedetomidine without Narcotics ». *Canadian Journal of Anesthesia* 52, no 2 (1 février 2005): 176-80.
- 8- Goettel, N., S. Bharadwaj, L. Venkatraghavan, J. Mehta, M. Bernstein, et P. H. Manninen. « Dexmedetomidine vs Propofol-Remifentanyl Conscious Sedation for Awake Craniotomy: A Prospective Randomized Controlled Trial † ‡ ». *British Journal of Anaesthesia* 116, n° 6 (1 juin 2016): 811-21.
- 9- Ohtani, Norimasa, Yutaka Yasui, Daisuke Watanabe, Mari Kitamura, Kazuhiro Shoji, et Eiji Masaki. « Perioperative Infusion of Dexmedetomidine at a High Dose Reduces Postoperative Analgesic Requirements: A Randomized Control Trial ». *Journal of Anesthesia* 25, n° 6 (1 décembre 2011): 872-78.

-
- 10- Blaudszun, Grégoire, Christopher Lysakowski, Nadia Elia, et Martin R. Tramèr. « Effect of Perioperative Systemic A2 Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 116, n° 6 (1 juin 2012): 1312-22.
- 11- Schnabel, A., C. Meyer-Frieem, S. Reichl, P. Zahn, et E. Pogatzki-Zahn. « Is Intraoperative Dexmedetomidine a New Option for Postoperative Pain Treatment? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Pain* 154, n° 7 (juillet 2013): 1140-49.
- 12,13- Weerink, Maud A. S., Michel M. R. F. Struys, Laura N. Hannivoort, Clemens R. M. Barends, Anthony R. Absalom, et Pieter Colin. « Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine ». *Clinical Pharmacokinetics* 56, n° 8 (2017): 893-913.
- 14- Samuels, David, Abdullah Abou-Samra, Prachiti Dalvi, Devanand Mangar, et Enrico M Camporesi. « Opioid-Free Anesthesia Results in Reduced Post-Operative Opioid Consumption » 1, n° 2 (2017): 3.
- 15- Lundorf, Luise Jessen, Helene Korvenius Nedergaard, et Ann Merete Møller. « Perioperative Dexmedetomidine for Acute Pain after Abdominal Surgery in Adults ». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no 2 (2016).
- 16- Koppert, Wolfgang, Marc Weigand, Frank Neumann, Reinhard Sittl, Jürgen Schuettler, Martin Schmelz, et Werner Hering. « Perioperative Intravenous Lidocaine Has Preventive Effects on Postoperative Pain and Morphine Consumption After Major Abdominal Surgery ». *Anesthesia & Analgesia* 98, n° 4 (avril 2004): 1050-55.
- 17- Zakine, Jérôme, David Samarcq, Emmanuel Lorne, Mona Moubarak, Philippe Montravers, Sadek Beloucif, et Hervé Dupont. « Postoperative Ketamine Administration Decreases Morphine Consumption in Major Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Study ». *Anesthesia & Analgesia* 106, n° 6 (juin 2008): 1856-61.
- 18- Cooke, C., E. D. Kennedy, I. Foo, S. Nimmo, D. Speake, H. M. Paterson, et N. T. Ventham. « Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery ». *Techniques in Coloproctology* 23, n° 1 (2019): 15-24.

19,21-Ebert, Thomas J., Judith E. Hall, Jill A. Barney, Toni D. Uhrich, et Maelynn D. Colinco. « The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans ». *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 93, n° 2 (1 août 2000): 382-94.

20- Bloor, Byron C., Denham S. Ward, Jon P. Belleville, et Mervyn Maze. « Effects of Intravenous Dexmedetomidine in HumansII. Hemodynamic Changes ». *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 77, n° 6 (1 décembre 1992): 1134-42.

AUTEUR : Nom : Djihad

Prénom : HAMROUN

Date de soutenance : 14 octobre 2019

Titre de la thèse : Présentation des données de la cohorte lilloise de l'étude POFA

Thèse - Médecine - Lille « 2019 »

Cadre de classement : Anesthésie/réanimation

DES + spécialité : Anesthésie/réanimation

Mots-clés : Opiacés, Hypoxémie, Dexmedetomidine

Résumé :

Introduction : Les morphiniques sont utilisés en anesthésie pour bloquer la nociception liée au stimulus chirurgical. Cependant, ils présentent de nombreux effets aderses. L'objectif de ce travail était d'exposer les résultats de la cohorte lilloise de l'étude POFA comparant la survenue d'événements indésirables liés aux opiacés entre une prise en charge anesthésique standard et une prise en charge sans morphiniques.

Matériels et méthodes : Les patients étaient inclus de février 2018 à janvier 2019 après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion. Les patients étaient randomisés selon qu'ils bénéficiaient d'une anesthésie standard avec propofol et rémifentanil (contrôle) ou avec propofol et dexmedetomidine (Dex). Le critère de jugement principal était la survenue d'événements indésirables liés aux opioïdes dans les 48h suivant l'extubation, à savoir l'hypoxémie, l'iléus et le dysfonctionnement cognitif postopératoire.

Résultats : 91 patients ont été inclus (46 contrôle et 45 Dex). La moyenne de survenue d'épisodes d'hypoxémie dans les 24 premières heures était significativement plus importante dans le groupe Dex par rapport au groupe contrôle ($0,9 \pm 0,8$ vs $0,5 \pm 0,7$ $p=0,01$). Pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'iléus et le dysfonctionnement cognitif. Un nombre de bradycardie statistiquement plus important a aussi été observé dans le groupe Dex comparé au groupe contrôle. ($0,2 \pm 0,4$ vs $0,06 \pm 0,25$ $p=0,03$).

Conclusion : Notre travail ne semble pas démontrer une réduction significative des effets aderses postopératoires des opiacés dans le groupe Dex comparé au groupe contrôle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le professeur Gilles LEBUFFE

**Assesseurs : Monsieur le professeur Éric KIPNIS
Monsieur le Docteur Serge DALMAS
Monsieur le Docteur Jeremy FALCONE**

Directeur de thèse : Monsieur le professeur Gilles LEBUFFE