

# Intérêt d'un protocole d'opioïd-free anesthesia en chirurgie digestive par laparotomie : essai clinique randomisé en simple aveugle

## Interest of an opioïd-free anesthesia protocol in digestive surgery by laparotomy: single-blind randomized clinical trial

Bougouma C.T.H.W<sup>1</sup>, Kaboré G.T<sup>2</sup>, Lankoandé M<sup>3</sup>, Kabré B.Y<sup>4</sup>, Ki K.B<sup>4</sup>, Kaboré R.A.F<sup>1</sup>.

1. Centre Hospitalier Universitaire de Tengandogo
2. Centre Hospitalier Universitaire de Bogodogo
3. Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo
4. Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles de Gaulle

**Auteur correspondant** : Bougouma Cheik T.H.W ; [chekymed29@yahoo.fr](mailto:chekymed29@yahoo.fr)

### Résumé

**Introduction** : L'efficacité et la sécurité de l'anesthésie sans opioïdes en chirurgie abdominale restent débattues. L'objectif de ce travail est de comparer le bénéfice et la tolérance d'un protocole d'opioïd-free anesthesia (OFA) à ceux de l'opioïd based anesthesia (OBA) en chirurgie digestive au Centre Hospitalier Universitaire Régional de Ouahigouya (CHURO). **Patients et méthodes** : Il s'agit d'un essai clinique randomisé en simple aveugle sur des patients ASA 1 ou 2 pour une chirurgie abdominale par laparotomie entre le 15 juillet et le 15 novembre 2018. Deux groupes de patients ont été constitués par randomisation : le groupe 1 ou groupe OFA versus groupe 2 ou groupe OBA. Le critère de jugement principal était le score moyen de douleur postopératoire évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA). **Résultats** : Trente-sept patients étaient inclus et répartis en 18 patients pour le groupe 1 (G1) et 19 pour le groupe 2 (G2). L'âge moyen était de  $37 \pm 17$  ans. Le sex-ratio était de 2,6 pour G1 et de 1,7 pour G2. La dose moyenne d'induction au propofol était de  $197,2 \pm 46,9$  mg pour G1 et  $278,9 \pm 75,1$  mg pour G2 ( $p = 0,001$ ). Le score EVA moyen était de  $4,8 \pm 0,6$  pour G1 et  $6,2 \pm 0,5$  pour G2 ( $p = 0,001$ ). Le délai moyen de reprise du transit intestinal était de  $2 \pm 1$  jours pour G1 et de  $3 \pm 1$  jours pour G2 ( $p = 0,001$ ). La durée moyenne du séjour hospitalier était de  $7 \pm 3$  jours pour G1 et de  $8 \pm 3$  jours pour G2 ( $p = 0,34$ ). **Conclusion** : L'OFA en chirurgie digestive a plus d'avantages que l'OBA qui sont une réduction de la douleur postopératoire et du délai de reprise du transit intestinal.

**Mots Clés** : Opioïd-free anesthesia, chirurgie digestive, douleur postopératoire.

### Aucun conflit d'intérêt

### Introduction

L'anesthésie sans opiacés (ASO) ou opioïd-free anesthesia (OFA) est une anesthésie multimodale associant différents médicaments et / ou techniques d'anesthésie locorégionale (ALR) [1, 2]. Les opiacés sont efficaces contre la douleur, principale plainte de l'opéré récent. Cependant, ils induisent des effets secondaires dose-dépendants pouvant

### Abstract

**Introduction** : The efficacy and safety of opioïd-free anesthesia in abdominal surgery remain debated. The aim of this study was to compare the benefit and safety of an opioïd-free anaesthesia (OFA) protocol with those of opioïd-based anaesthesia (OBA) in digestive surgery at the Ouahigouya Regional University Hospital (CHURO). **Patients and methods** : This was a single-blind randomised clinical trial on ASA 1 or 2 patients for abdominal surgery by laparotomy between 15 July and 15 November 2018. Two groups of patients were randomised : group 1 or OFA group versus group 2 or OBA group. The primary endpoint was the mean postoperative pain score assessed by the visual analogue scale (VAS). **Results** : Thirty-seven patients were included, divided into 18 patients for group 1 (G1) and 19 for group 2 (G2). The mean age was  $37 \pm 17$  years. The sex ratio was 2.6 for G1 and 1.7 for G2. The mean propofol induction dose was  $197.2 \pm 46.9$  mg for G1 and  $278.9 \pm 75.1$  mg for G2 ( $p = 0.001$ ). The mean VAS score was  $4.8 \pm 0.6$  for G1 and  $6.2 \pm 0.5$  for G2 ( $p = 0.001$ ). The mean time to resumption of intestinal transit was  $2 \pm 1$  days for G1 and  $3 \pm 1$  days for G2 ( $p = 0.001$ ). The mean length of hospital stay was  $7 \pm 3$  days for G1 and  $8 \pm 3$  days for G2 ( $p = 0.34$ ). **Conclusion** : OFA in digestive surgery has more advantages than OBA, which are a reduction in postoperative pain and the time taken to resume bowel movements.

**Key words**: Opioïd-free anaesthesia, digestive surgery, postoperative pain.

allonger la durée de séjour hospitalier du patient. En effet, l'hyperalgésie et les syndromes de douleur chronique qu'ils induisent sont plus fréquents lorsque de grandes doses d'opioïdes sont utilisées en périopératoire [3, 4]. Pour pallier ces effets indésirables, plusieurs auteurs recommandent de réduire les doses d'opioïdes, voire de les éviter [1, 5].

Selon les résultats d'études prospectives randomisées, l'OFA, comparativement à l'opioïd based anesthesia (OBA) réduirait la douleur et les nausées et vomissements postopératoires [6, 7]. Le contrôle de la douleur post-opératoire est un critère de qualité de l'anesthésie. Au Centre Hospitalier Universitaire Régional de Ouahigouya (CHURO), l'activité chirurgicale est dominée par la chirurgie viscérale et gynéco-obstétricale. L'OBA et la rachianesthésie étaient les techniques d'anesthésie réalisées en routine. Dans cet hôpital, il existe des ruptures fréquentes en opioïdes qui limitent la prise en charge anesthésique des patients. Aussi, les infirmiers anesthésistes qui y travaillent évitent d'utiliser la morphine pour la gestion de la douleur par crainte de ses effets déresseurs respiratoires. Dans ce contexte d'insuffisances de prise en charge de la douleur et d'anesthésie, un protocole OFA s'avère utile. L'objectif de cette étude était de comparer les effets bénéfiques et la tolérance d'un protocole d'OFA à ceux de l'OBA en chirurgie digestive au CHURO.

**Patients et méthodes** Il s'est agi d'un essai clinique randomisé en simple aveugle mené au CHURO entre le 15 juillet et le 15 novembre 2018. Avant sa mise en œuvre, le protocole d'étude a été approuvé par la direction générale du CHURO. Le consentement éclairé écrit de tous les patients a été obtenu pour la chirurgie, l'anesthésie et la participation à l'étude. Ont été inclus dans l'étude, tous les patients âgés de 18 à 70 ans, admis au bloc opératoire pour une chirurgie abdominale par laparotomie, classés ASA I ou II et qui avaient donné leur consentement éclairé pour la chirurgie, l'anesthésie et la participation à l'étude. Les patients présentant une contre-indication à un médicament du protocole d'anesthésie, un état hémodynamique instable, une douleur chronique ou une hypertension non stabilisée et ceux qui n'ont pas donné leur consentement éclairé n'ont pas été inclus dans l'étude, de même que les parturientes et les femmes allaitantes. Les troubles du rythme cardiaque majeur (tachyarythmie, fibrillation ventriculaire, fibrillation auriculaire, blocs auriculo-ventriculaire, intraventriculaire ou sino-atrial, bradycardie). Les patients ont été répartis en 2 groupes par randomisation à l'aide d'un générateur de nombres aléatoires. En effet, des enveloppes scellées contenant le numéro du groupe de randomisation ont été préparées à l'avance. Elles ont été ouvertes de manière consécutive : l'enveloppe n°1 contenant le protocole pour le 1<sup>er</sup> patient, l'enveloppe n°2 le protocole du 2<sup>eme</sup> patient et ainsi de suite. Des enveloppes opaques étiquetées avec le numéro d'étude du patient et contenant la répartition des groupes ont ensuite été fournies à l'équipe de recherche. Les patients, ont été informés en aveugle de la répartition des groupes. Les données peropératoires ont été recueillies par l'investigateur

principal. Le groupe 1 correspondait aux patients qui avaient reçu une anesthésie de type « opioïd-free anesthesia » (OFA) et le groupe 2 était de ceux qui avaient reçu une anesthésie générale classique c'est-à-dire l'OBA. Tous les patients de l'étude ont bénéficié d'une évaluation pré anesthésique et d'une visite pré anesthésique, d'un monitoring de base (pression artérielle non invasive, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et saturation pulsée en oxygène). Ils ont tous bénéficié d'une anesthésie générale au cours de laquelle les hypotensions étaient traitées avec de l'éphédrine par bolus de 3mg (sans dépasser 30 mg) et les poussées hypertensives par l'approfondissement de l'anesthésie par augmentation de la fraction délivrée de l'halothane et ou des bolus de nicardipine. Quant aux bradycardies, elles étaient traitées par 0,5mg d'atropine. Le groupe OFA a bénéficié d'une induction intraveineuse de lidocaïne 2mg/kg ; propofol 2,5 mg/kg ; kétamine 0,5 mg/kg ; rocuronium : 0,5 mg/kg (1mg/kg si crush induction pour « estomac plein ») ; sulfate de magnésium 50 mg/kg ; clonidine 150 µg en perfusion dans 500ml de sérum salé 0,9% en 30 minutes avant incision, suivi d'un entretien par kétamine 0,25 mg/kg/h en continu puis arrêt 30-45 minutes avant la fin de l'intervention et l'halothane. L'analgésie postopératoire était assurée par l'administration de paracétamol 1g/6h en perfusion et néfopam 20 mg/8h en intraveineuse 30 à 45 mn avant la fin de la chirurgie ; après le réveil, morphine 2mg/5mn sans dépasser 10mg si EVA >3. Le groupe OBA a bénéficié d'une induction intraveineuse avec : fentanyl 3-5 µg/kg ; propofol 2,5 mg/kg ; rocuronium 0,5 mg/kg (1mg/kg si crush induction pour « estomac plein ») ; l'entretien de l'anesthésie était assurée avec : halothane, fentanyl 1-2 µg/kg toutes les 30 à 45mn ; l'analgésie postopératoire était débutée 30-45 mn avant la fin d'intervention avec : paracétamol 1g/6h en perfusion et néfopam 20 mg/8h en IV ; après le réveil, morphine 2mg/5mn sans dépasser 10mg si EVA >3. En postopératoire, la douleur était évaluée avec l'échelle visuelle analogique (EVA) qui a été bien expliquée à tous les patients en préopératoire. Le critère de jugement principal était le score moyen de douleur postopératoire durant les 72 premières heures après l'intervention. Les critères de jugement secondaires étaient : les variations peropératoires de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque, l'incidence des nausées et vomissements postopératoires, le délai de la reprise du transit intestinal et la durée de séjour hospitalier. Les données ont été analysées avec le logiciel EPI info version 7.2. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ± écart-type et les variables qualitatives en fréquence. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Le test khi<sup>2</sup> et le test exact de Fisher (effectif < 5) ont été utilisés pour la comparaison des proportions. Le seuil de signification a été fixé à 5%.

## Résultats

Au total 37 patients ont été répartis en 2 groupes (G1) et (G2) comportant respectivement 18 et 19 patients. L'âge moyen des patients était de  $37 \pm 17$  ans et les âges extrêmes étaient 18 et 70 ans. Le sex-

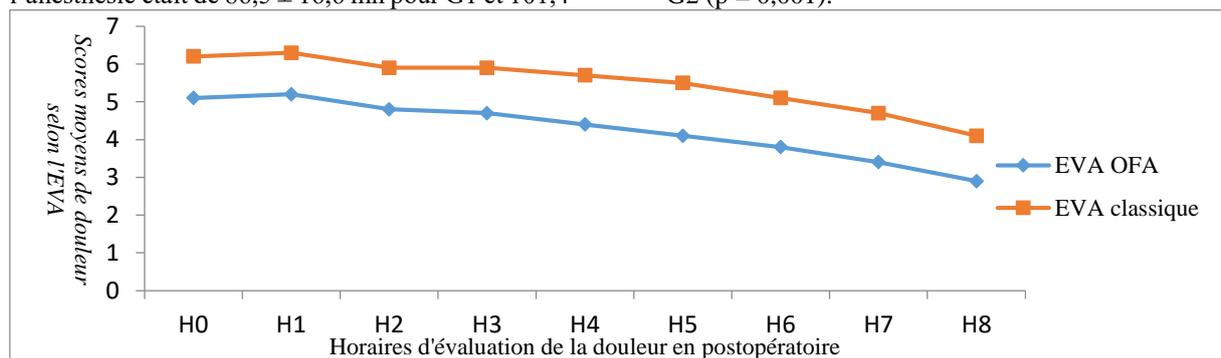
ratio était de 2,6 pour G1 et de 1,7 pour G2. Les caractéristiques générales et les données préopératoires des patients des 2 groupes sont détaillées dans le **tableau I**.

**Tableau I** : caractéristiques générales et données préopératoires des patients des 2 groupes

Caractéristiques des patients et données préopératoires	Groupes d'étude		p
	Groupe 1	Groupe 2	
Age moyen (Années)	37 $\pm$ 16	38 $\pm$ 18	<b>0,83</b>
Sexe			
Masculin	13 (72,2%)	12 (63,2%)	<b>0,81</b>
Féminin	5 (27,8%)	7 (36,8%)	
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )			
[18-25[	14 (77,8%)	18 (94,7%)	
[25-30[	4 (22,2%)	1 (5,3%)	<b>0,18</b>
Antécédents			
Hypertension artérielle	3 (16,7%)	2 (10,5%)	<b>0,66</b>
Consommation de tabac	4 (22,2%)	3 (15,8%)	<b>0,69</b>
Prise de tramadol	2 (11,1%)	2 (10,5%)	<b>1</b>
Indications opératoires			
Appendicite	4 (22,2%)	4 (21,1%)	<b>1</b>
Fistule digestive	1 (5,5%)	1 (5,2%)	<b>1</b>
Occlusion intestinale aiguë	3 (16,7%)	4 (21,1%)	<b>1</b>
Péritonite aiguë généralisée	10 (55,6%)	10 (52,6%)	<b>1</b>
Classe ASA			
1	11 (61,1%)	11 (57,9%)	<b>0,84</b>
2	7 (38,9%)	8 (42,1%)	<b>0,84</b>

A l'induction, la dose moyenne de propofol était de  $197,2 \pm 46,9$  mg pour G1 et  $278,9 \pm 75,1$  mg pour G2 ( $p = 0,001$ ); quant au fentanyl, la dose moyenne utilisée dans le groupe 2 était de  $192,1 \pm 18,7$   $\mu$ g. Aucun patient du groupe 1 n'avait reçu du fentanyl. Sur le plan hémodynamique, la PAM était de  $78,7 \pm 8,6$  mmHg pour G1 et  $75,7 \pm 9,8$  mmHg pour G2 ( $p = 0,32$ ). Les fréquences cardiaques moyennes étaient respectivement de  $80,8 \pm 1,7$  et de  $87,5 \pm 4,6$  pour G1 et G2 ( $p = 0,09$ ). La durée moyenne de l'anesthésie était de  $86,5 \pm 16,6$  mn pour G1 et  $101,4$

$\pm 23,5$  mn pour G2 ( $p = 0,03$ ). Deux cas (10,5%) d'intubation difficile ont été observés dans le groupe G2 et aucun cas dans le groupe G1 ( $p = 0,49$ ). Le score EVA moyen était de  $4,8 \pm 0,6$  pour G1 et de  $6,2 \pm 0,5$  pour G2 ( $p = 0,001$ ). **La figure 1** illustre la variation des scores moyens de douleur en postopératoire. La pression artérielle moyenne postopératoire était de  $83,6 \pm 9$  mmHg pour G1 et de  $88,9 \pm 10$  mmHg pour G2 ( $p = 0,001$ ). La fréquence cardiaque était de  $81 \pm 2$  pour G1 et de  $85 \pm 3$  pour G2 ( $p = 0,001$ ).



**Figure 1** : variation en postopératoire des scores moyens de douleur selon l'EVA dans les deux groupes

Les fréquences respiratoires étaient de  $17 \pm 1$  cycles/mn et de  $18,6 \pm 1$  cycles/mn respectivement pour G1 et G2 ( $p = 0,001$ ). Dans le groupe 1, deux (11,1%) patients ont bénéficié de traitement à la morphine et dans le groupe 2, quatre (21%) ( $p =$

$0,66$ ). En postopératoire, le délai moyen de reprise du transit intestinal était de  $2 \pm 1$  jours pour G1 et de  $3 \pm 1$  jours pour G2 ( $p = 0,001$ ). La durée moyenne du séjour hospitalier était de  $7 \pm 3$  jours pour G1 et de  $8 \pm 3$  jours pour G2 ( $p = 0,34$ ).

Les principales complications postopératoires dans les 2 groupes étaient les nausées et vomissements dont la différence des fréquences n'est pas significative. Un décès était survenu dans chaque

groupe suite à un choc septique compliquant une péritonite postopératoire. Les complications postopératoires survenues sont résumées dans le **tableau II**.

**Tableau I: répartition des complications postopératoires selon le groupe**

Types de complications	Groupe 1 n (%)	Groupe 2 n (%)	Valeur p
Nausées-vomissements	4 (22,2)	10 (52,6%)	0,09
Péritonite postopératoire	1 (5,5)	1 (5,3)	1
Suppuration pariétale	1 (5,5)	1 (5,3)	1
Eviscération	0 (0)	1 (5,3)	1
Décès	1 (5,5)	1 (5,3)	1
<b>Total</b>	<b>7 (38,9)</b>	<b>14 (73,7)</b>	<b>1</b>

## Discussion

L'étude a des limites du fait qu'elle est unicentrique et a été réalisée en simple aveugle. La taille de l'échantillon est également faible. De plus, l'impact économique du protocole OFA n'a pas été étudié. Toutefois, les bases d'une future large étude clinique ont été posées et les résultats obtenus peuvent être interprétés selon la littérature. En peropératoire, à l'induction anesthésique, le groupe G1 avait reçu significativement moins de propofol que ceux de G2 (197,2 mg vs 278,9 mg ;  $p = 0,001$ ). Dans le groupe OFA, la réduction à l'induction des doses de propofol pourrait se justifier par l'administration de la clonidine qui a un effet hypotenseur et sédatif. Cette réduction des doses de propofol et l'absence d'administration de morphinique qui potentialise l'effet hypnotique des narcotiques sont favorables à un réveil anesthésique plus rapide, d'où la durée moyenne de l'anesthésie dans le groupe OFA qui est inférieure à celle du groupe 2. Nous avons utilisé l'halothane pour l'entretien de la narcose chez tous les patients malgré ses effets hémodynamiques notamment la baisse de la pression artérielle par inotropisme négatif et la baisse de la fréquence cardiaque par effet bathmotrope négatif et altération du baroréflexe [8]. Ni un autre halogéné, ni l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration au propofol n'étaient disponibles au CHURO. Nous avons décidé d'expérimenter le protocole OFA en chirurgie digestive du fait des ruptures fréquentes en morphiniques au CHURO. De plus, la recherche d'une réhabilitation postopératoire précoce est au centre de nos préoccupations. L'anesthésie générale sans morphinique est déjà pratiquée en chirurgie générale. En effet, Toleska [9] avait déjà rapporté la réalisation en toute sécurité de l'OFA en chirurgie viscérale par laparoscopie pour cholécystectomie. Tous les patients de G1 ont été intubés sans difficulté alors que dans G2, 2 cas d'intubation difficile avec un Cormack IV ont été observés. Ces derniers avaient pu être intubés grâce au mandrin de Cook. Le profil hémodynamique peropératoire des patients du groupe 1 n'était pas significativement différent de celui du groupe 2. Malgré l'effet hypotenseur de la clonidine administrée en peropératoire aux patients du groupe OFA, la moyenne de leur PAM était superposable à celle des patients du 2<sup>e</sup> groupe. La fréquence cardiaque dans le

groupe OFA était inférieure à celle du 2<sup>e</sup> groupe de manière non significative ( $p = 0,09$ ). Ce constat se justifie par le bloc sympathique direct induit par la clonidine [1]. Tous les patients des 2 groupes recevaient le même protocole d'analgésie débuté 30 mn avant la fin de la chirurgie. En postopératoire, le score moyen de douleur était significativement plus bas dans le groupe OFA que dans le 2<sup>e</sup> groupe. La même observation avait été faite par Bakan [6] et Mansour [7] dans des études prospectives en double aveugle comparant l'OFA à l'OBA. Cet avantage de l'OFA, déjà rapporté par Toleska [9] permettrait une épargne morphinique en postopératoire. Dans notre étude, cette épargne morphinique n'a pu être confirmée car les consommations moyennes de morphine dans les 2 groupes en postopératoire étaient comparables (0,22 vs 0,63mg respectivement pour G1 et G2 ;  $P = 0,66$ ). En postopératoire au CHURO, la morphine était rarement administrée aux patients par le personnel infirmier par crainte de ses effets secondaires, surtout la dépression respiratoire. L'utilisation périopératoire des morphiniques a contribué à l'importante crise des opiacés dans certains pays comme les Etats Unis d'Amérique [5, 10]. L'épargne morphinique est importante comme stratégie de réduction de l'incidence des nausées et vomissements postopératoires. Le délai moyen de reprise du transit était significativement plus court dans le groupe OFA que dans le second groupe. En effet, cela traduit une reprise de transit plus rapide dans le groupe OFA. Cette différence pourrait être justifiée par le fait que les morphiniques favorisent l'iléus [1]. L'absence d'administration de morphinique en peropératoire dans le protocole OFA justifie la reprise plus rapide du transit intestinal des patients de ce groupe. La réduction de la douleur et du délai de reprise du transit en postopératoire dans le groupe OFA sont des avantages qui contribuent à une réhabilitation postopératoire plus rapide pour les patients de ce groupe. Les moyennes de la PAM, de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire étaient significativement plus basses dans le groupe OFA que dans le groupe OBA, ce profil est en accord avec une meilleure analgésie postopératoire dans le groupe OFA.

Les complications postopératoires étaient plus fréquentes dans le groupe 2, particulièrement les nausées et vomissements sans une différence significative dans les 2 groupes. L'administration peropératoire de morphinique dans le groupe 2 pourrait justifier la fréquence plus élevée de nausées et vomissements dans ce groupe. Nous avons observé plus d'avantages avec le protocole OFA et l'absence de complication spécifique à ce protocole. Ces avantages sont favorables à une réhabilitation postopératoire plus rapide dans ce groupe. Cependant, ce protocole OFA ne peut être appliqué

#### Références

1. **Beloeil H.** Anesthésie sans opiacés. Le Congrès Conférence d'actualisation 2017, SFAR, Paris, P 1-10.
2. **Sultana A, Torres D, Schumann R.** Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 31 (2017) 547e560.
3. **Simonnet G, Rivat C.** Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003; 14:1-7
4. **Lavand'homme P, Steyaert A.** Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Dec; 31(4):487-498.
5. **Lavand'homme P.** Opioid-free anaesthesia Pro damned if you don't use opioids during surgery. *European Journal of Anaesthesiology (EJA):* April 2019 - Volume 36 - Issue 4 - p 247-249
6. **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. *Rev Bras Anesthesiol.* 2015; 65(3):191-199.
7. **Mansour M.A, Mahmoud A.A.A, Geddawy M.** Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi Journal of Anaesthesia* 2013; 7 (4): 387-391.
8. **Odin I, Nathan N.** Anesthésiques halogénés. EMC (Elsevier SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-285-A-10, 2005. P 1-21.
9. **Toleska M, Dimitrovski A.** Is opioid-free general anesthesia more superior for postoperative pain versus opioid general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2019 Oct 1; 40(2):81-87.
10. **Delara B, Michelle K, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y et al.** Impact of enhanced recovery after surgery and opioid-free anesthesia on opioid prescriptions at discharge From the Hospital: A Historical-Pro prospective Study. *Anesthesia & Analgesia.* 2017 125(5):1784-1792