



Faculté de médecine

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Ohan Garois

Né le 11 aout 1992 à Corbeil Essonnes (91)

Impact de l'ajout de la dexaméthasone à un protocole d'analgésie multimodale après arthroplastie de hanche

Présentée et soutenue publiquement le **07 octobre 2021** date devant un jury composé de :

Président : Professeur Marc LAFFON Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, faculté de Médecine- Tours

Membres du Jury :

Docteur Fabien ESPITALIER Anesthésie et réanimation, PH – CHRU - Tours

Docteur Thomas GUILLEM Anesthésie et réanimation, Assistant – CHRU - Tours

Directeur de thèse : Pr. Francis REMERAND, anesthésie réanimation PU-PH, Faculté de Médecine- Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Héléne.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile || BRUNAUT Paul | Psychiatrie d'adultes, addictologie |
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnelé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

3

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur REMERAND,

Merci de m’ avoir fait confiance pour ce projet. Merci de nous avoir accompagnés pendant ces cinq années d’internat d’Anesthésie-Réanimation. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l’expression de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Druon,

Merci de m’ avoir laissé accès à votre liste de patients. En espérant avoir l’occasion de travailler de nouveau à vos côtés.

Aux membres du jury

A Messieurs le Professeur LAFFON, le Docteur ESPITALIER et le Docteur GUILLEM, merci de faire partie de mon jury, d’ avoir participé à ma formation, de m’ avoir encadré et en espérant apprendre encore beaucoup à vos côtés...

A toute l’ équipe du service d’Anesthésie Réanimation de Tours.
Merci aux équipes encadrantes pour ces années d’ apprentissage

Mes remerciements vont également

A ma famille,

Papa, Maman, que dire si ce n'est merci pour votre amour, votre éducation et votre soutien inconditionnel (surtout en cette période merci pour tous les coups de pouces qui m'ont fait gagner un temps considérable). Merci de m'avoir donné le goût de l'effort dans le travail, de m'avoir fait travailler à l'usine, en maison de retraite (parfois à l'école), ce qui me donne un regard différent sur les autres professions qui m'entourent. Gaëlle, Sevan, merci de m'aider dans toutes ces tâches qui me semblent parfois insurmontables, merci de me soutenir et de m'encourager dans mes projets. Pas besoin d'écrire un roman pour vous témoigner mon amour à vous tous, sachez que vous comptez, et que vous êtes ce que j'ai de plus cher.

Pépé, Mémé je pense à vous et je vous embrasse fort.

À l'équipe de Blois,

Quelle fabuleuse expérience professionnelle et humaine, je n'échangerai pour rien mon année de phase socle, j'ai beaucoup appris sur la profession d'anesthésiste réanimateur et sur moi-même. Petite (grosse dédicace) à Marie Christine Blanchard, qui m'a pris sous son aile, qui m'a transmis ses connaissances, une partie de son expérience (infinie) et grâce à qui j'ai progressé et pris confiance dans ma profession future, alors tout simplement merci !

A l'équipe du bloc Trousseau,

Merci aux IADE avec qui nous partageons de très bons moments (Romain, François, Pricillia pour ne citer qu'eux). Merci à Anne Le Page, Agnès Pujol, Amélie Larousse, Guy Pavie, Vincent Kerouredan, Jean louis, Raphaël pour leurs conseils et leur expertise. Merci à Claude Couvret et Michel Palud qui nous ont formés à l'art de l'ALR et nous ont transmis leurs connaissances, également merci à Lionel Vesin pour avoir pu me montrer une partie de son expérience en anesthésie vasculaire.

Aux équipes du bloc de Clocheville,

Merci à Philippe Pilloy et son équipe d'IADES pour leur accompagnement bienveillant. Merci à Stéphanie Bénardeau, François Lengellé, Roland Crenn, Elsa Marot, Ekaterina Petrova et Nawel Benguella pour tous vos enseignements. Merci à Wajma Jalalzaï, Nicolas Tartrat et Vijay Gungoosingh pour leur investissement avec nous.

Aux équipes de réanimation du CHU Tours,

Merci aux équipes de Réanimation chirurgicale, aux médecins, Martine, Anne charlotte et Mathilde, travailler à vos côtés et apprendre auprès de telles pointures était très formateur (dédicace également au docteur Julien Debressy et Camozzi avec qui nous avons passé de très bons moments). À l'équipe paramédicale avec laquelle j'ai passé un stage incroyable, spéciale dédicace pour Nicolas, Pavel, Fanfan et Véro..

Merci à l'équipe de Neurotraumatologie,

Merci Benjamin et Romain de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'assurer (dans la mesure de mes compétences) mes premières gardes en tant que sénior, cela a été une source de grand stress mais la satisfaction est incroyable. Également un grand merci à Zazou, Julien, Doudou, Claire et Brice pour tout, j'ai beaucoup ri et beaucoup appris (meilleur combo) à vos côtés.

À Corinne Pasquet, en un mot merci, merci d'être là pour nous, les internes, pour ton aide sans qui cette thèse n'aurait pu voir le jour ..

À mes co-internes, Thomas, David, Karole, Axelle, Clarisse, Lucie, Thibault, Amir, quelle brochette de génies. Mention spéciale à ma Lulu pour qui j'ai beaucoup d'admiration et d'affection, on se fera des tours en BMW promis. Également grosse pensée pour mes amis tourangeaux Théo, Laurent et Jean, c'est un plaisir chaque jour de vous connaître, c'est un honneur de vous avoir dans la vie, dans et en dehors du boulot, alors merci les copains :)

A toi Marion, entre les hits de la pause déjeuner et les moments comiques, tu as rendu le stage de réanimation médicale mémorable !

A tous mes proches,

A Vous, Joan (félicitation au papa) et Mehdi, « la légion », à jamais dans mon cœur. A toi Mathilde. B, je ne sais plus depuis combien de temps on se connaît, mais quel bonheur ma petite blanquette de veau :) A toi Etienne, mon plus vieil ami, un quart de siècle que l'on se connaît ! A toi Selim, mon plus grand ami et oui 201 cm ça commence à faire, hâte de repartir à l'étranger !

A toi Suzanne, beaucoup de nostalgie en écrivant ces quelques lignes, tu as beaucoup compté pour moi, et ton influence sur celui que je suis aujourd'hui est majeure... Merci !

A tous les potes partis s'exiler dans des terres plus exotiques, Louis, Augustin, Pierre, Lucas, François, Gaspard, Thomas. H c'est un honneur de vous connaître et de vous compter parmi mes amis. Et à tous ceux qui sont restés en Touraine, Romain, Constance que du love.

A tous mes chefs/potes, Margaux, Thomas pour ne citer qu'eux, c'est un honneur de vous avoir rencontrés et également de travailler (ou de s'entraîner) à vos côtés.

Et en enfin, petite pensée à tous les patients qui ont croisé ma route, un grand merci !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	12
RÉSUMÉ.....	13
ABSTRACT.....	14
INTRODUCTION.....	15
MATERIELS ET MÉTHODE.....	16
PATIENT.....	16
ANESTHESIE.....	16
ANALGESIE.....	17
PARAMETRES ETUDIES.....	17
ANALYSES STATISTIQUES.....	18
RÉSULTATS.....	19
CARACTERISTIQUES PATIENTS.....	19
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	19
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	19
DISCUSSION.....	20
CONCLUSION.....	22
RÉFÉRENCES.....	27
ANNEXES.....	29

LISTE DES ABREVIATIONS

SSPI : salle de surveillance post interventionnelle

DXM : Dexaméthasone

NVPO : Nausées et vomissements post opératoire

THA : Total hip arthroplastie (prothèse totale de hanche)

PTH : Prothèse totale de hanche

PCA : Patient Controlled Analgesia (*analgésie autocontrôlée par le patient*)

ENS : échelle numérique simple

ASA : American Society of Anesthesiologists

IVSE : intra veineuse en seringue électrique

RFE : Recommandations formalisées d'expert

SFAR : société française d'anesthésie réanimation

RESUME

Rationnel : La Dexaméthasone est recommandée pour diminuer les nausées - vomissements post opératoires (NVPO) et les douleurs post opératoires. L'analgésie multimodale associant plusieurs antalgiques non opioïdes est recommandée en post opératoire. La Dexaméthasone a rarement été évaluée dans le contexte de l'analgésie multimodale. Le but de cette étude était donc d'évaluer l'impact de l'ajout de dexaméthasone à un protocole éprouvé d'analgésie multimodale associant Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine.

Matériel et méthode : étude rétrospective monocentrique avant - après de Novembre 2007 à Octobre 2020 chez des patients bénéficiant d'une arthroplastie de hanche sous anesthésie générale, opérés par un même chirurgien. Le protocole d'analgésie associait notamment Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine et une PCA de morphine/dropéridol. Le groupe Dexaméthasone a reçu un bolus intraveineux de Dexaméthasone (au moins 0,07 mg/kg) en début d'intervention. Le critère de jugement principal était la consommation de morphine totale à H24. Les critères secondaires comprenaient notamment la survenue de douleurs modérées à sévères et de NVPO.

Résultats : Parmi les 244 patients inclus dans l'étude, 100 ont reçu de la Dexaméthasone. Dans le groupe dexaméthasone, la consommation moyenne de morphine à H24 était de 5 ± 6 mg vs 8 ± 9 mg dans le groupe contrôle ($p=0,002$). Dans le groupe Dexaméthasone, la proportion de patients ayant eu des douleurs modérées à sévères et celle ayant eu recours à de l'ondansétron pour des NVPO étaient moindres que dans le groupe contrôle (respectivement $p=0,006$ et $p=0,040$ à H24).

Discussion : Malgré les limites liées au caractère rétrospectif de cette étude, la dexaméthasone semble conserver ses effets bénéfiques sur l'analgésie et la prévention des NVPO dans un protocole d'analgésie multimodale associant Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine.

Mots clés : Dexaméthasone - Analgésie multimodale –douleur aiguë post opératoire – nausées vomissement post opératoire

ABSTRACT

Background : Dexamethasone is recommended to reduce postoperative nausea - vomiting (PONV) and postoperative pain. Multimodal analgesia combining several non-opioid analgesics is recommended postoperatively. Dexamethasone has rarely been evaluated in the context of multimodal analgesia. The aim of this study was therefore to assess the impact of adding dexamethasone to a proven multimodal analgesia protocol combining Paracetamol-Ketoprofen-Ketamine.

Material and methods: single-center retrospective study from November 2007 to October 2020 in patients undergoing hip arthroplasty under general anesthesia operated on by the same surgeon. The analgesia protocol notably combined Paracetamol-Ketoprofen-Ketamine and a PCA of morphine / droperidol mixture. The Dexamethasone group received an intravenous bolus of Dexamethasone (at least 0.07 mg / kg) after induction of anesthesia. The primary outcome was the total morphine consumption at H24. Secondary endpoints included the occurrence of moderate to severe pain and PONV.

Results: Of the 244 patients included in the study, 100 received dexamethasone. In the dexamethasone group, the mean total morphine consumption at H24 was 5 ± 6 mg vs 8 ± 9 mg in the control group ($p = 0.002$). In the Dexamethasone group, less patients had moderate to severe pain and less required ondansetron for PONV than in the control group (respectively $p = 0.006$ and $p = 0.040$ at H24).

Discussion: Despite the limitations associated with the retrospective nature of this study, dexamethasone appears to retain its beneficial effects on analgesia and PONV prevention in a multimodal analgesia protocol combining Paracetamol-Ketoprofen-Ketamine.

Key word: Dexamethasone - Multimodal analgesia - acute postoperative pain – nausea postoperative vomiting

INTRODUCTION

LA DEXAMETHASONE APRES ARTHROPLASTIE TOTALE DE HANCHE

La Dexaméthasone est un corticoïde utilisé de façon courante dans la prévention des nausées et vomissements post opératoires (NVPO) (1)(2). De nombreuses méta-analyses comme celles de De Oliveria et de Waldron (3) ont démontré de plus une diminution des scores de douleur post opératoire et une diminution de la consommation en opioïdes lorsque la Dexaméthasone était administrée à la dose $\geq 0,1$ mg/kg. .

L'analgésie multimodale est au centre de la lutte contre la douleur. Elle consiste en l'association de plusieurs antalgiques non morphiniques ayant des mécanismes d'actions différents. Le but est de diminuer la consommation en opioïdes et ainsi d'en diminuer les effets secondaires. De nombreuses études ont mis en évidence l'efficacité de ces antalgiques non morphiniques pris isolément sur les scores de douleur, la diminution de la consommation en opioïdes ainsi que la diminution des effets secondaires liés aux morphiniques, comme la kétamine(4) ou les gabapentanoïdes (5). Les données sont plus rares concernant l'effet de ces médicaments associés entre eux. L'association la mieux documentée est la synergie entre le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (6). . Après arthroplastie totale de hanche, lorsque ces médicaments sont utilisés seuls, le paracétamol, le néfopam et le kétoprofène induisent une épargne morphinique(7) (8). L'association paracétamol-AINS s'est avérée efficace(9) (6). L'ajout de kétamine à l'association paracétamol-kétoprofène a amélioré l'analgésie jusqu'à 6 mois après PTH (10). En revanche l'association du néfopam à une combinaison de paracétamol-kétoprofène-kétamine ne permettait pas d'améliorer le soulagement des patients après arthroplastie de hanche(11). L'effet de l'ajout de dexaméthasone à une association paracétamol-kétoprofène-kétamine n'a jamais été décrite. D'où l'importance d'évaluer l'efficacité des différentes associations.

Dans les différentes études incluses dans les méta-analyses sur la dexaméthasone, celle-ci était utilisée seule et n'a pas été testée en association à un protocole d'analgésie multimodale comme celui utilisé dans notre centre.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact sur l'analgésie de la Dexaméthasone ajoutée à un protocole d'analgésie multimodale combinant Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine après arthroplastie de hanche.

MATERIELS ET METHODES

PATIENTS

Étude rétrospective monocentrique de type avant après portant sur des patients opérés d'une arthroplastie de hanche primaire ou secondaire, aseptique, réalisée de Novembre 2007 à Octobre 2020 par un même opérateur dans un centre universitaire.

Les critères d'inclusions dans l'étude étaient les patients opérés sous anesthésie générale et bénéficiant d'une PCA en post opératoire. Dans notre centre, l'arthroplastie de hanche est par défaut réalisée sous anesthésie générale. Les critères d'exclusions étaient les patients recevant du tramadol ou du durogésic en post opératoire, ceux dont les données sur la consommation de morphine étaient indisponibles, les patients ayant reçu la dexaméthasone en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI), ceux ayant reçu une dose per opératoire inférieure ou égale à 0.07 mg/kg, ainsi que ceux ayant des antécédents de NVPO. Les patients étaient inclus dans le groupe dexaméthasone s'ils avaient reçu plus de 0,07 mg/kg de dexaméthasone. Celle-ci était prescrite fréquemment à partir de 2015.

ANESTHESIE

Lors de la consultation pré anesthésique, les patients étaient informés de l'utilisation de la PCA et de l'auto-évaluation de la douleur utilisant le score ENS allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable).

Une prémédication par Hydroxyzine (25 à 100 mg) ou Alprazolam (0.25 à 0.5 mg) pouvait être donnée aux patients une heure avant la chirurgie. L'anesthésie générale était induite par l'administration de Propofol (2-3 mg/kg), Sufentanil (0.3-0.5 microgramme/kg), et d'Atracurium (0.5 mg/kg). Après intubation endotrachéale, l'anesthésie était entretenue par l'administration de Sevoflurane ou de Propofol (AIVOC) avec si besoin, des ré-injections d'Atracurium et/ou de Sufentanil. L'intervention était réalisée en décubitus latéral (voie postéro latérale dite de « Moore ») sous une couverture chauffante.

ANALGESIE

Le Kétoprofène (50 à 100 mg) et le Paracétamol (1 g) étaient administrés 20 à 30 min avant la fermeture puis toutes les 6 heures. Les contre-indications aux AINS étaient l'allergie, la clairance de la créatininémie < 30ml/min (formule de Cockcroft), un antécédent d'ulcère gastroduodéal, un asthme induit par la prise d'AINS. La Kétamine était injectée en bolus au moment de l'induction (0,5 mg/kg) puis en entretien à la dose de 0,2 à 0,3 micro g/kg/min pour une durée variable (fin de la chirurgie, fin de la SSPI ou arrêtée dans le service à H24) via une tubulure dédiée sur octopus équipée d'une valve anti-reflux (12). De plus, la Dexaméthasone à une dose > ou = 0.07 mg/kg était administrée lors de l'induction de façon assez systématique à partir de 2015.

Après le transfert en SSPI et extubation, les patients utilisaient le score ENS afin d'évaluer leur douleur. Si celle-ci était supérieure à 3, les patients recevaient une titration en morphine (2-3 mg toutes les 5 min). Lorsque le score ENS était inférieur ou égal à 3, une PCA de morphine-dropéridol était mise en place pour une durée de 1 à 5 jours selon les besoins du patient (bolus 1 mg toutes les 7 minutes minimum - maximum 15 mg/4h – pas de perfusion continue). La dose par seringue était de 100 mg de morphine et 2,5 mg de Droleptan.

Les patients ayant des nausées/vomissements recevaient une dose de 4 ou 8 mg d'Ondansétron.

Le relai per os des traitements antalgiques non morphiniques se faisait dès J0 lorsque cela était possible. Le paracétamol était administré systématiquement durant les 72 premières heures puis si besoin. Le Kétoprofène était administré systématiquement durant 48 heures.

PARAMETRES ETUDIÉS

Pour chaque patient, les données suivantes ont été collectées dans le dossier informatisé du patient (millenium, Cerner, Kansas City, USA) : âge, poids, taille, comorbidités, score ASA, traitement pré opératoire, allergie, les données anesthésiques (hypnotique à l'induction et en entretien, bolus de kétamine, kétamine IVSE, dose de Sufentanil à l'induction, dose cumulée de Sufentanil, éphédrine, néosynéphrine, atropine, volume de cristalloïdes/colloïdes, durée de l'anesthésie générale, temps passé en SSPI), les données chirurgicales (antécédents chirurgicaux, si l'arthrose de hanche était primaire ou non, le type de prothèse, l'utilisation de ciment ou non, la voie d'abord et le temps opératoire), les données liées à l'analgésie (ENS maximale en SSPI puis jour par jour, les consommations de morphinique en SSPI, puis

quotidiennes via la PCA ou les éventuelles prises orales ou SC), les complications précoces chirurgicales ou médicales, les hématomes.

La survenue de complications tardives (fractures péri-prothétiques, descellement, luxations, les infections du site opératoire) était recherchée dans les comptes rendus des consultations de suivi chirurgical durant un an.

ANALYSES STATISTIQUES

Le critère principal de jugement était la consommation totale de morphine à 24 heures (entre l'arrivée en SSPI et le lendemain matin 9h).

Les critères de jugements secondaires étaient :

La dose cumulée de morphine à J7 était calculée durant la durée totale d'hospitalisation. Elle prenait en compte la dose de morphine titrée reçue en SSPI, la dose de morphine délivrée par la PCA et la dose de morphine per os ou SC en équivalent de morphine intraveineuse (10 mg per os = 5 mg SC = 3 mg intraveineuse) (13).

La survenue de douleurs modérées à intenses (définies comme au moins une ENS > 3 sur la période étudiée),

La survenue d'effets secondaires comme l'utilisation d'Ondansétron, ou la nécessité de sondage urinaire pour dysurie.

Les variables continues sont exprimées en moyenne (écart-type). Les variables catégorielles sont exprimées en nombre (%). Pour comparer les patients des 2 groupes, des tests t bilatéraux de Student ont été réalisés pour les variables continues et des tests du χ^2 ont été réalisés pour les variables catégorielles. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 27 (SPSS Inc., Chicago, IL,). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Durant la période étudiée, 297 dossiers de PTH ont été examinés, et 244 (chez 215 patients) ont été inclus dans l'analyse, 144 dans le groupe contrôle et 100 dans le groupe dexaméthasone. (cf figure 1)

Les caractéristiques des patients de chaque groupe sont résumées dans le tableau 1. Parmi les 27 paramètres comparés, 4 avaient un $p < 0,05$: le genre (39 % de femme dans le groupe contrôle versus 55% dans le groupe dexaméthasone $p = 0,013$), le protoxyde d'azote (51 % dans le groupe contrôle versus 0% dans le groupe dexaméthasone), la dose moyenne de Sufentanil par kg (diminuée en moyenne de 0,2 micro g/kg dans le groupe dexaméthasone, $p < 0,001$), la durée d'intervention (diminuée de 21 min en moyenne dans le groupe dexaméthasone ($p < 0,001$)).

Critère de jugement principal

La consommation de morphine à H24 était en moyenne de 8 +/- 9 mg dans le groupe contrôle et de 5 +/- 6 mg dans le groupe dexaméthasone ($p = 0,002$).

Critères de jugement secondaires figure 2

La consommation de morphine dans le groupe contrôle était de 11 +/- 13 mg contre 6 +/-7 mg dans le groupe dexaméthasone à H48 et 16 +/- 19 mg contre 7 +/-8 mg contre à J7 ($p < 0,001$).

La proportion de patient présentant des douleurs modérées à intenses (ENS > 3) était plus élevée dans le groupe contrôle à H24 (SSPI compris) que dans le groupe dexaméthasone (36 (36%) contre 77 (55%) ($p < 0,006$)).

Le recours à l'ondansétron au cours du séjour était diminué dans le groupe dexaméthasone ($p = 0,040$). Quatorze patients (10%) ont nécessité un sondage urinaire dans le groupe contrôle contre 1 (1%) dans le groupe dexaméthasone ($p = 0,005$). L'ensemble des résultats est détaillé dans le tableau 2.

DISCUSSION

Malgré les limites liées au caractère rétrospectif de cette étude, la Dexaméthasone semble conserver ses effets bénéfiques sur l'analgésie et la prévention des NVPO dans un protocole d'analgésie multimodale associant Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine.

Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que les modes d'action de deux de ces molécules soient différents. En effet la dexaméthasone va agir sur la réponse inflammatoire (diminuer la production de cytokine pro-inflammatoire, de radicaux libres notamment), quand la kétamine, module la nociception par liaison non compétitive et inhibition allostérique du site récepteur excitateur du glutamate du canal NMDA. En revanche, l'effet de la dexaméthasone est très proche de celui du paracétamol (qui inhibe la COX 2 au niveau de la corne postérieure de la moelle) et du kétoprofène (qui inhibe les COX 1 et 2 au niveau tissulaire périphérique). La présente étude suggère donc, que malgré des mécanismes d'action proches, ces trois molécules semblent avoir a minima un effet additionnel sur l'analgésie. L'impact positif de la dexaméthasone sur la consommation de morphine avait déjà été démontrée par plusieurs études, comme dans les méta-analyses de Waldron (3), ou de De Oliveira (14). En revanche dans cette dernière méta analyse, qui traitait la question en séparant les groupes en fonction de la dose de dexaméthasone reçue, la dexaméthasone à une dose inférieure à 0.1 mg/kg, n'avait pas d'impact sur la consommation de morphine. Pourtant, dans notre étude, certains patients ont été inclus avec des doses comprises entre 0,07 et 0.1 mg/kg, ce qui n'a pas empêché l'effet antalgique d'être significatif.

Une des forces de cette étude est que tous les patients ont été opérés par le même chirurgien, que la voie d'abord ainsi que la technique utilisée étaient identiques sur la durée de l'étude. Ceci permet d'éviter des biais liés aux pratiques chirurgicales, rarement reportées dans les études, et en pratique difficiles à évaluer précisément. En revanche il semble important d'insister sur le fait que les résultats de cette étude peuvent être influencés par l'effet temps. En effet, la durée moyenne de l'opération est diminuée entre les deux groupes. Cette diminution n'est évidemment pas liée à l'administration de dexaméthasone. En revanche, l'usage de la dexaméthasone est devenu très fréquent dans notre service à partir de 2015. Cette différence de temps est donc liée à une différence entre le début de l'étude et la fin de celle-ci. Il est plausible d'imaginer que plus la chirurgie dure, plus celle-ci sera source de douleur aigue post opératoire, même si cela n'est pas démontré dans la littérature.

L'absence de différence significative sur la consommation morphinique en post opératoire immédiat (en SSPI) peut être expliquée par l'analgésie résiduelle procurée par le sufentanil (15), ainsi que par le manque de puissance de cette étude pour ce paramètre. La dexaméthasone diminue les douleurs post extubation(16), Cela n'a pas été relevé dans notre étude.

Cette étude présente plusieurs limites. L'une d'entre elles est l'absence d'évaluation des douleurs lors de la mobilisation, or il semble plus pertinent d'évaluer l'impact de l'analgésie multimodale lors du mouvement, actif ou passif. Néanmoins, la consommation de morphinique englobe bien les douleurs ressenties par les patients lors des mobilisations. L'autre limite de cette étude est l'absence de données sur la douleur chronique. Dans la littérature, l'incidence des douleurs chroniques après arthroplastie de hanche était de 28%, et celle des douleurs limitant les activités quotidiennes à un degré modéré, sévère ou très sévère était de 12 % (17). Ceci a des conséquences non négligeables, par exemple, aux États-Unis en 2018, le coût de la prise en charge de ces douleurs chroniques était estimé à plus de 100 milliards de dollars (18). En effet, dans les suites d'une chirurgie, les dommages tissulaires sont à l'origine d'une inflammation prolongée pouvant conduire à une cascade de dérégulation neuronale aboutissant à une sensibilisation périphérique et centrale du système nerveux sensitif. La douleur aiguë post opératoire peut retarder la récupération ainsi que la mobilisation précoce et augmenter le risque de développer des douleurs chroniques. Cette intervention occupe la 11ème place sur la liste des interventions chirurgicales les plus douloureuses (19). Dans notre étude, le fait d'agir efficacement sur la douleur aiguë laisse espérer une diminution de l'incidence des douleurs chroniques. Néanmoins, ce lien n'est pas aussi direct, et n'est pas clairement établi pour la dexaméthasone aux doses utilisées ici.

Une autre limite est de n'avoir injecté qu'une dose de dexaméthasone. De nombreuses études ont été publiées récemment sur le sujet, évaluant l'efficacité et la sécurité de doses répétées de Dexaméthasone en per et post opératoire, selon des schémas et des doses différents. En effet, l'efficacité maximale de la Dexaméthasone en dose unique survient dans les 24 premières heures (20), comme on le retrouve dans notre étude sur les scores de douleurs. Cette douleur dure généralement plus de 24 h, ce qui pourrait justifier des injections répétées de dexaméthasone. Dans l'étude de Lei, l'administration répétée de 10 mg de Dexaméthasone à 24 et 48h, diminue la douleur post opératoire ainsi que la consommation d'antalgique de palier III en comparaison à une dose pré opératoire (21). De même, un schéma à 3 injections de 10 mg de Dexaméthasone sur 24h (une pré opératoire, une seconde à H+4 et la 3^{ème} à H+24) diminue la douleur post opératoire, améliore la réhabilitation précoce et diminue la durée

d'hospitalisation (20). La pertinence de ces études réside dans leur prise en charge chirurgicale et anesthésique presque identique à la nôtre (voie d'abord postéro latéral, prothèse sans ciment, anesthésie générale). En revanche ces études ne précisent pas l'administration des traitements antalgiques per opératoire et aucun des patients ne bénéficiaient d'une PCA.

CONFLIT D'INTERET

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

CONCLUSION

Malgré les limites liées au caractère rétrospectif de cette étude, la dexaméthasone semble conserver ses effets bénéfiques sur l'analgésie et la prévention des NVPO dans un protocole d'analgésie multimodal associant Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine.

Figure 1. Diagramme de flux

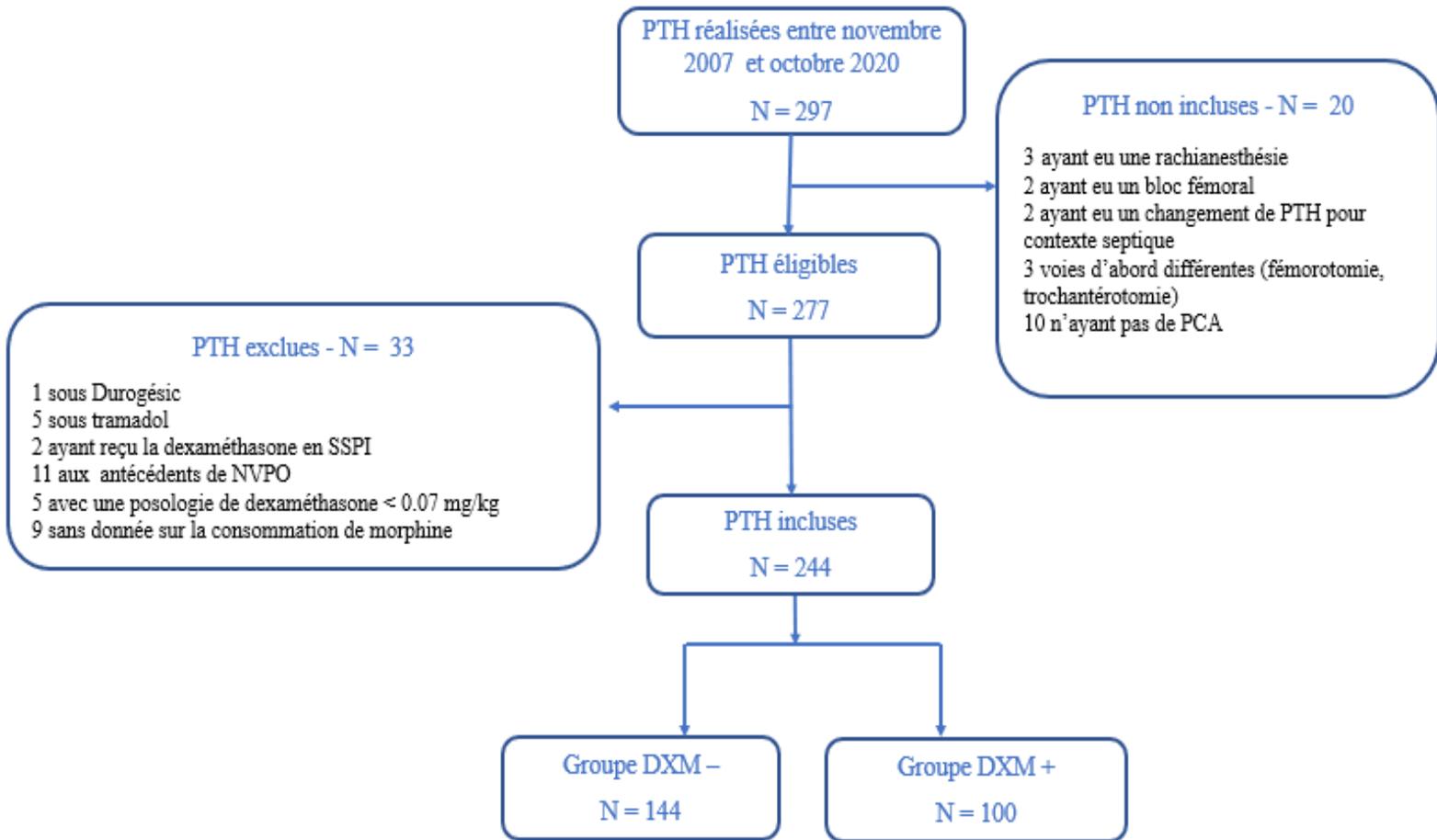


Tableau 1. Caractéristiques des patients

	Contrôle (n = 144)	Dexaméthasone (n = 100)	p
Patients			
Age > 60 ans n (%)	105 (73)	80 (80)	0,263
Genre Homme n %	88 (61)	45 (45)	0,013
Poids moy +/- ET	78 (15)	75 (14)	0,159
Taille moy +/- ET	168 (9)	166 (9)	0,337
IMC > 30 n (%)	46 (32)	26 (26)	0,392
Score Apfel	1	12 (8)	0,141
	2	81 (56)	
	3	51 (35)	
	4	6 (6)	
Score ASA	1	33 (23)	0,099
	2	89 (62)	
	3	22 (15)	
	4	7 (7)	
Tabac n (%)	17 (2)	13 (13)	0,844
Alcool n (%)	14 (10)	5 (5)	0,227
HTA n (%)	71 (49)	49 (49)	1,00
Angor n (%)	8 (6)	1 (1)	0,086
Diabète n (%)	14 (10)	8 (8)	0,821
Insuffisance rénale chronique* n (%)	7 (5)	3 (3)	0,533
Antidépresseur n (%)	13 (9)	6 (6)	0,471
Anxiolytique** n (%)	21 (15)	10 (10)	0,333
Anesthésie			
Ketamine Bolus n (%)	142 (99)	99 (99)	1,00
Nefopam n (%)	9 (6)	9 (9)	0,461
Kétoprofène n (%)	128 (89)	92 (92)	0,515
Prégabaline au moins une dose n (%)	117 (81)	70 (70)	0,046
Dose sufentanil par kilo moy +/- ET	0.7 (0.2)	0.5 (0.1)	< 0,001
Dernière dose de Sufentanil moy +/- ET	9 (3)	9 (2)	0,30
Protoxyde d'azote n (%)	72 (51)	0 (0)	< 0,001
Chirurgie			
Côté droit	80 (56)	53 (53)	0,643
Antécédents chirurgie homolatérale n (%)	7 (5)	3 (3)	0,53
Dysplasie n (%)	138 (96)	99 (99)	0,245
Changement prothèse n (%)	1 (1)	1 (0.7)	1,00
Durée de la chirurgie moy +/- ET	81 (30)	60 (10)	< 0,001

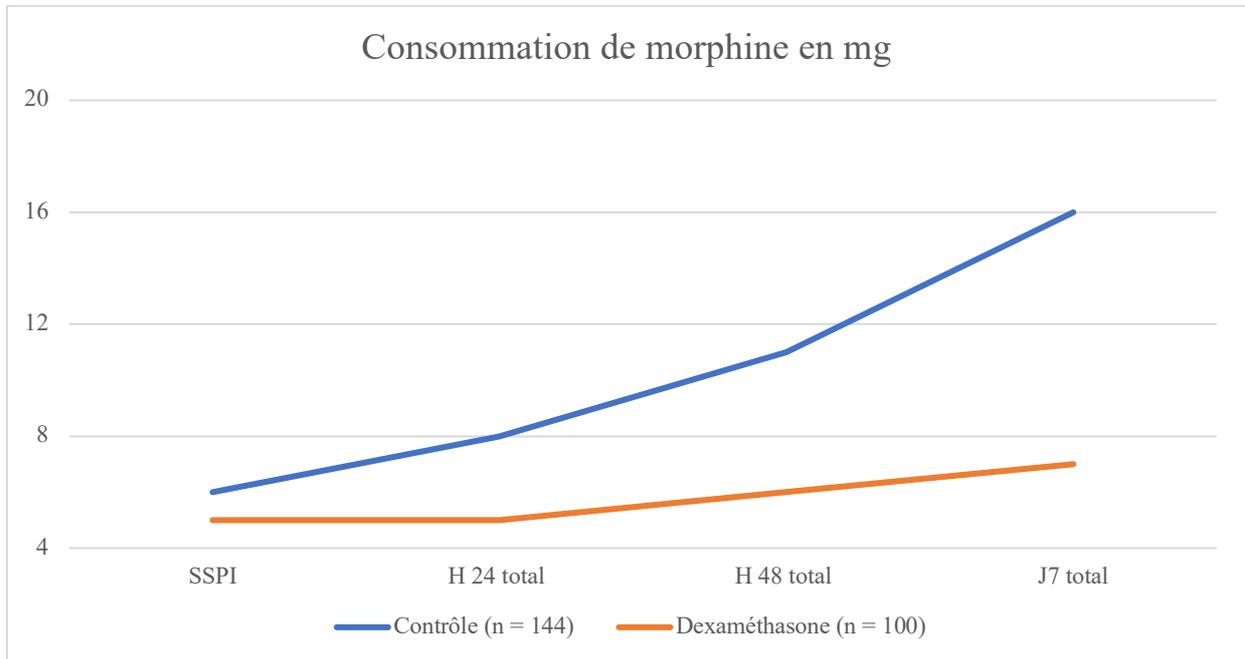
* Insuffisance rénale légère si DFG estimé selon MDRD entre 60 et 89mL/min, modérée entre 30 et 59 mL/min et sévère si <30mL/min. Fonction rénale normale si DFG≥90mL/min

** Prise chronique de traitements anxiolytiques

Tableau 2. Critères de jugement

	Contrôle (n = 144)	Dexaméthasone (n = 100)	p value
Consommation de morphine SSPI moy +/- ET	6 +/- 8	5 +/- 7	0,100
Consommation de morphine H 24 total moy +/- ET	8 +/- 9	5 +/- 6	0,002
Consommation de morphine H 48 total moy +/- ET	11 +/- 3	6 +/- 7	< 0,001
Consommation de morphine J7 total moy +/- ET	16 +/- 19	7 +/- 8	< 0,001
EVA > 3 H0-24 dont SSPI n (%)	77 (54)	36 (36)	0,006
EVA > 3 H24-48 n (%)	33 (23)	13 (13)	0,067
EVA > 3 H48-72 n (%)	21 (15)	13 (16)	0,849
EVA > 3 H72-96 n (%)	18 (13)	9 (11)	1,00
Ondansetron (%)	25 (22)	10 (11)	0,040
Sepsis post opératoire à 1 an n (%)	4 (3)	0 (0)	0,142
Sondage urinaire n (%)	14 (10)	1 (1)	0,005

Figure 2. Critère de jugement



1. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* janv 2000;90(1):186-94.
2. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 oct 2020;10:CD012859.
3. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* févr 2013;110(2):191-200.
4. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 déc 2018;12:CD012033.
5. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard A-M, et al. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* août 2020;133(2):265-79.
6. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 1 avr 2010;110(4):1170-9.
7. Kostamovaara PA, Laitinen JO, Nuutinen LS, Koivuranta MK. Intravenous ketoprofen for pain relief after total hip or knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand.* juill 1996;40(6):697-703.
8. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand.* mars 1998;42(3):293-8.
9. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth.* févr 2002;88(2):199-214.
10. Remérand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg.* déc 2009;109(6):1963-71.
11. Remérand F, Le Tendre C, Rosset P, Peru R, Favard L, Pourrat X, et al. Nefopam after total hip arthroplasty: role in multimodal analgesia. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* avr 2013;99(2):169-74.
12. Remérand F, Couvret C, Pourrat X, Le Tendre C, Baud A, Fusciardi J. Prévenir les hallucinations aiguës associées à la perfusion intraveineuse continue de kétamine. *Thérapies.* nov 2007;62(6):499-505.
13. Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. *Ann Fr Anesth Réanimation.* avr 2009;28(4):403-9.
14. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain. *Anesthesiology.* 1 sept 2011;115(3):575-88.
15. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet.* oct 1996;31(4):275-92.
16. Thomas S, Beevi S. Dexamethasone reduces the severity of postoperative sore throat. *Can J Anaesth J Can Anesth.* nov 2007;54(11):897-901.
17. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand.* avr 2006;50(4):495-500.
18. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep.* 5 févr 2018;22(2):9.
19. Gerbershagen HJ, Peelen LM, Kalkman CJ. Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *PAIN Med.* :9.
20. Lei Y, Huang Q, Xu B, Zhang S, Cao G, Pei F. Multiple Low-Dose Dexamethasone

Further Improves Clinical Outcomes Following Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. mai 2018;33(5):1426-31.

21. Lei Y, Huang Z, Huang Q, Huang W, Pei F. Repeat Doses of Dexamethasone up to 48 Hours Further Reduce Pain and Inflammation After Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty*. nov 2020;35(11):3223-9.

ANNEXES

RAPPELS FONDAMENTAUX

Il faut distinguer les corticoïdes naturels comme l'Aldostérone (voie minéralocorticoïde/zone glomérulée) et le cortisol ou hydrocortisone (voie glucocorticoïde/zone fasciculée) des corticoïdes de synthèse (dérivé du cortisol).

Le cortisol, présente des propriétés glucocorticoïdes (en particulier anti-inflammatoire) et des propriétés minéralocorticoïdes (antidiurétique, anti-natriurétique et kaliurétique). Les glucocorticoïdes de synthèse dérivent du cortisol, développés en vue de favoriser les effets glucocorticoïdes et de minimiser les effets minéralocorticoïdes. La connaissance de leurs effets thérapeutiques et en premier lieu de leur action anti-inflammatoire résulte de la réussite de la synthèse du cortisol réalisée par Kendall, Reichstein et Hench (prix Nobel 1950). Les dérivés synthétiques apparus consécutivement sur le marché se distinguent par leur puissance anti-inflammatoire, leur durée d'action plus ou moins longue et leur plus ou moins grand reliquat d'action minéralocorticoïde. Le cortisol intervient dans de nombreux métabolismes à l'origine de leurs effets attendus et de leurs effets indésirables. Ils possèdent tous une analogie structurale autour d'un cycle pentanophénantrène et un mécanisme d'action commun faisant intervenir la stimulation d'un récepteur aux glucocorticoïdes appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Leur fixation sur ces récepteurs entraîne la translocation du récepteur, du cytosol vers le noyau de la cellule, où il se comporte comme un facteur de transcription. Au-delà de leurs effets anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes sont utilisés comme antiallergiques, immunosuppresseurs et en adjuvants dans les thérapeutiques anticancéreuses. Selon leur indication, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés par voie parentérale, orale, inhalée, cutanée ou sous forme de collyre.

RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les glucocorticoïdes agissent sur un grand nombre de métabolismes. Leurs effets sont surtout significatifs pour des durées de traitement prolongées.

- Métabolisme glucidique : augmentation de la production de glucose à partir des acides aminés et du glycérol au niveau hépatique par activation de la néoglucogénèse et de la néoglycogénèse.
- Métabolisme lipidique : augmentation de la sensibilité du tissu adipeux aux agents lipolytiques (hormone de croissance, récepteurs bêta-adrénergiques, glucagon) ; redistribution facio-tronculaire des graisses.
- Équilibre hydro-électrolytique : rétention hydro-sodée, hypokaliémie, hypertension artérielle (effet minéralocorticoïde résiduel).
- Métabolisme protéique : augmentation du catabolisme protéique se traduisant par une diminution de la masse musculaire et un défaut de trophicité cutanée.
- Métabolisme phosphocalcique et osseux : diminution du transport intestinal du calcium et de la synthèse de collagène, augmentation de la résorption osseuse à l'origine d'une activation du catabolisme osseux pouvant induire une ostéoporose et arrêt réversible de la croissance chez l'enfant.
- Éléments figurés du sang : diminution de la masse de tissu lymphoïde, du nombre de lymphocytes B et T, PNB et mastocytes (effet antiallergique), des macrophages (diminution de l'activité anti-infectieuse) et inversement augmentation des leucocytes et des plaquettes

EFFET ANTI INFLAMMATOIRE

- Inhibition de la production de cytokine pro inflammatoire IL-1-6-8 TNF alpha : diminution de l'afflux des macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire
- Inhibition de l'expression de molécules d'adhésion (ICAM) : diminution de la migration transendothéliales des cellules phagocytaires
- Inhibition de la Phospholipase A2 et COX 2 : inhibition de la sécrétions prostaglandines, leucotriènes et thromboxane.
- Inhibition de la NO synthase : diminution des radicaux libres

ANALGESIE MULTIMODALE ET RECUPERATION AMELIOREE APRES LA CHIRURGIE (ERAS)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS bloquent l'action enzymatique de la cyclooxygénase 1 et 2 qui diminuent la synthèse des prostaglandines, réduisant ainsi la nociception périphérique et le gonflement associés aux lésions tissulaires. Les AINS comprennent des agents non sélectifs, tels que l'aspirine, l'ibuprofène, le kétorolac et le diclofénac, ainsi que de nouveaux agents sélectifs de l'inhibiteur de la COX 2, tels que le parécoxib et le célécoxib. Les inhibiteurs de COX-2 permettent une synthèse continue des prostaglandines dans l'estomac, permettant un maintien de la production de mucus gastrique et réduisant ainsi le risque d'ulcération peptique associé aux AINS. Certains agents sélectifs de l'inhibiteur COX-2 présentent un profil de risque cardiovasculaire accru avec une utilisation prolongée, mais cela n'a pas été démontré avec une utilisation à plus court terme. Récemment, des liens potentiels entre l'utilisation d'AINS postopératoires et la rupture anastomotique ont été suggérés par des études observationnelles. Cependant, les preuves ne sont pas concluantes, d'autres études ne rapportant aucune association statistiquement significative.

Acétaminophène

L'acétaminophène (paracétamol) est également recommandé par les directives de la société ERAS, selon un horaire régulier, 15 mg/kg, jusqu'à 1 g, 4 fois par jour, soit par voie orale, soit par voie IV. Il est bien toléré, mais est hépatotoxique en cas de surdosage. Son mécanisme d'action est encore incomplètement compris ; cependant, il existe certaines similitudes avec les AINS, en ce sens qu'il inhibe l'inhibiteur de COX, en particulier l'inhibiteur de COX-3, une isoenzyme de l'inhibiteur de COX-1. Son impact sur l'inhibiteur de COX peut être principalement dans le système nerveux central où il peut également moduler le système cannabinoïde endogène. Lorsqu'il est utilisé en association avec des AINS ou des opioïdes, il offre une analgésie supérieure aux AINS en monothérapie ou aux régimes opiacés.

Opiacés

Les opiacés, la morphine et la diamorphine, et les opioïdes synthétiques, dont le fentanyl, l'alfentanil, le rémifentanil, sont utilisés pour l'analgésie peropératoire. Les voies d'administration comprennent la voie IV, intrathécale et péridurale. La société ERAS recommande d'utiliser des opioïdes à courte durée d'action (fentanyl et alfentanil) et à ultracourte durée d'action (rémifentanil par perfusion) si nécessaire pendant l'opération, à la place de la morphine, car ils sont moins susceptibles de provoquer des effets secondaires, tels que la dépression respiratoire et les nausées. Pendant la récupération, en raison de leur demi-vie plus courte. Certains opiacés ont été utilisés comme adjuvants à l'anesthésie locale dans les blocs de terrain, tels que les blocs du plan transverse de l'abdomen (TAP) et à faibles doses en anesthésie péridurale ou rachidienne.

Pour la gestion de la douleur postopératoire, si possible, la société ERAS recommande généralement d'éviter les opioïdes, qui devraient être utilisés en dernier recours. La réponse posologique aux opiacés peut varier considérablement d'un individu à l'autre et doit également être adaptée en cas d'insuffisance rénale et hépatique, en fonction du métabolisme et de l'élimination du médicament en question. La sensibilité aux effets secondaires varie également d'un individu à l'autre, mais comprend des démangeaisons, des nausées, un iléus intestinal, constipation, rétention urinaire, hypotension, dépression respiratoire, confusion et hallucinations, et tolérance. Pour ces raisons, l'analgésie multimodale vise à éviter ou à réduire la consommation d'opiacés en introduisant d'autres agents systémiques synergiques et en utilisant un blocage régional ou neuraxial. Si la douleur est insuffisamment contrôlée par ces méthodes, les opiacés postopératoires, tels que la morphine, peuvent être administrés par perfusion contrôlée par le patient ; ou l'oxycodone, le tramadol ou la codéine peuvent être administrés par bolus IV ou par voie orale. La société ERAS recommande l'utilisation de systèmes d'administration contrôlés par le patient, si possible, afin que la posologie soit individualisée plutôt que standardisée. Les patchs sont principalement utilisés dans les douleurs chroniques car la voie transdermique est moins adaptée aux douleurs aiguës de sévérité fluctuante. De plus, l'alvimopan, un antagoniste des opiacés à action périphérique, a également été recommandé par les directives de la société ERAS pour éviter les effets secondaires gastro-intestinaux, en raison de la réduction de la durée de séjour et du coût associés.

Antagonistes des récepteurs N-Méthyl D-Aspartate

Les antagonistes des récepteurs du N-méthyl D-aspartate (NMDA) comprennent la kétamine, la mémantine et le sulfate de magnésium. La kétamine module la nociception par liaison non

compétitive et inhibition allostérique du site récepteur excitateur du glutamate du canal NMDA. Aux doses anesthésiques, la kétamine produit un état dissociatif. Cependant, il a été démontré que des doses analgésiques plus faibles de kétamine réduisent la douleur postopératoire et les besoins en opiacés, à la fois lorsqu'elles sont administrées en bolus IV à l'induction et en périurale kétamine-bupivacaïne par rapport à une périurale fentanyl-bupivacaïne. Les effets secondaires, y compris les hallucinations, peuvent être réduits par des préparations à base d'énantiomères purs.

Gabapentine et prégabaline

Il a été démontré que la gabapentine et la prégabaline réduisent les besoins postopératoires en opiacés dans le cadre d'un régime d'analgésie multimodale. Cependant, aucun des deux agents ne dispose de preuves suffisantes pour justifier l'inclusion d'une recommandation de routine dans les directives de la société ERAS à ce jour. Les analogues de l'acide g-aminobutyrique (GABA) semblent interagir non seulement au niveau des canaux calciques voltage-dépendants mais aussi au niveau des récepteurs NMDA et avec la protéine kinase C, plutôt qu'au niveau des récepteurs GABA. Les effets secondaires comprennent des étourdissements, de la somnolence et de la fatigue.

Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux sont largement utilisés pour l'infiltration sous-cutanée et l'anesthésie régionale. Cependant, il existe de plus en plus de preuves pour l'utilisation d'anesthésiques locaux par voie systémique par voie IV. Des réductions cliniquement significatives des besoins en opiacés ont été démontrées pendant et après une chirurgie abdominale dans laquelle des perfusions IV systémiques de lidocaïne ont été utilisées. La lidocaïne IV est décrite dans plusieurs directives de la société ERAS, principalement pour l'hystérectomie à la place de la lidocaïne intrapéritonéale et pour la chirurgie colorectale ou rectale laparoscopique à la place d'une périurale. Les avantages peuvent inclure l'analgésie, l'antihyperalgésie et les propriétés anti-inflammatoires via de multiples mécanismes, y compris la suppression de la transmission du signal à travers le ganglion de la racine dorsale à partir des nerfs périphériques endommagés, l'atténuation de l'inflammation neurogène périphériquement, la suppression de l'activité des granulocytes et des lysosomes, la réduction de l'activité des

cytokines et la suppression de la sensibilisation centrale. Cependant, la prudence est de mise avec des doses de bolus et de perfusion pour éviter la toxicité.

Anesthésie ou analgésie non systémique

L'analgésie systémique est complétée par l'utilisation d'injections ou d'infusions d'anesthésiques locaux autour de nerfs périphériques ou de plexus nerveux spécifiques, dans les tissus au site d'incision, dans les espaces articulaires, les espaces péritonéaux, les plans tissulaires et par voie épidurale ou intrathécale. Les agents anesthésiques locaux, tels que la lidocaïne et la bupivacaïne, peuvent être utilisés à des concentrations et des volumes variables pour réduire ou bloquer la transmission nerveuse. Bien que la transmission sensorielle soit la véritable cible, les systèmes nerveux moteur et autonome peuvent également être affectés, selon le dosage, et le blocage autonome peut améliorer les propriétés analgésiques.

Anesthésie péridurale thoracique ou Analgésie et rachianesthésie

Une perfusion d'anesthésique local (plus ou moins d'additifs opiacés) par péridurale thoracique (anesthésie péridurale thoracique [AET]) est recommandée avec la plus grande force et qualité de preuves possibles pour la chirurgie colorectale ouverte et rectale ouverte, la cystectomie radicale ouverte et la chirurgie gynécologique générale ouverte. Cependant, la recommandation pour la TEA est plus faible en chirurgie laparoscopique, dans laquelle l'injection rachidienne est une alternative adéquate, et en chirurgie bariatrique, en raison des taux de complications rapportés plus élevés de la TEA dans cette population. Il existe des preuves contradictoires quant à savoir si le TEA provoque une hypotension ou une hypoperfusion splanchnique, ou s'il fournit un certain degré de protection microcirculatoire. Il est probable que le volume et l'état hémodynamique du patient et l'étendue du blocus soient tous importants. Les directives de la société ERAS recommandent que l'hypotension avec anesthésie péridurale soit gérée avec des vasopresseurs, plutôt que des problèmes de fluides seuls, pour éviter une surcharge liquidienne accidentelle.¹ Les additifs intrathécaux et périduraux, tels que le fentanyl, améliorent l'analgésie mais augmentent les effets secondaires tels que les démangeaisons, les nausées, et l'hypotension.

Score ASA

ASA Physical Status Classification System

1 : Patient normal

2 : Patient avec anomalie systémique modérée

3 : Patient avec anomalie systémique sévère

4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante

5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention

6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Ces définitions sont disponibles dans l'édition annuelle du "ASA Relative Value Guide". Il n'y a pas d'informations supplémentaires pouvant aider à mieux classer les patients.

Score D'APFEL

Scores simplifiés de prédiction des nausées et vomissements postopératoires.

Facteurs de risque	Score d'Apfel et al.	Score de Koivuranta et al.
Sexe féminin	+	+
Antécédent de NVPO	+	+
Mal des transports		+
Non-fumeur	+	+
Morphiniques postopératoires	+	-
Durée d'anesthésie > 60 min.	%	+
Pouvoir discriminant (AUC ROC).	0,68-0,71	0,70-0,71

Nombre de facteurs	Risque de NVPO en (%) selon le nombre de facteurs	
0	< 10	17
1	21	18
2	39	42
3	61	54
4	79	74
5	%	87

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Thèse 2017/2018

RESUME

GAROIS Ohan

40 pages – 2 tableaux – 2 figures – 4 annexes

Rationnel : La Dexaméthasone est recommandée pour diminuer les nausées - vomissements post opératoires (NVPO) et les douleurs post opératoires. L'analgésie multimodale associant plusieurs antalgiques non opioïdes est recommandée en post opératoire. La Dexaméthasone a rarement été évaluée dans le contexte de l'analgésie multimodale. Le but de cette étude était donc d'évaluer l'impact de l'ajout de dexaméthasone à un protocole éprouvé d'analgésie multimodale associant Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine.

Matériel et méthode : étude rétrospective monocentrique avant - après de Novembre 2007 à Octobre 2020 chez des patients bénéficiant d'une arthroplastie de hanche sous anesthésie générale opérés par un même chirurgien. Le protocole d'analgésie associait notamment Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine et une PCA de morphine/dropéridol. Le groupe Dexaméthasone a reçu un bolus intraveineux de Dexaméthasone (au moins 0,07 mg/kg) en début d'intervention. Le critère de jugement principal était la consommation de morphine totale à H24. Les critères secondaires comprenaient notamment la survenue de douleurs modérées à sévères et de NVPO.

Résultats : Parmi les 244 patients inclus dans l'étude, 100 ont reçu de la Dexaméthasone. Dans le groupe dexaméthasone, la consommation moyenne de morphine à H24 était de 5 ± 6 mg vs 8 ± 9 mg dans le groupe contrôle ($p=0,002$). Dans le groupe Dexaméthasone, la proportion de patients ayant eu des douleurs modérées à sévères et celle ayant eu recours à de l'ondansétron pour des NVPO étaient moindres que dans le groupe contrôle (respectivement $p=0,006$ et $p=0,04$ à H24).

Discussion : Malgré les limites liées au caractère rétrospectif de cette étude, la dexaméthasone semble conserver ses effets bénéfiques sur l'analgésie et la prévention des NVPO dans un protocole d'analgésie multimodal associant Paracétamol-Kétoprofène-Kétamine.

Mots clés : Dexaméthasone - Analgésie multimodale –douleur aigue post opératoire – nausées vomissement post opératoires

Jury :

Président: Professeur Marc LAFFON Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, faculté de Médecine- Tours

Membres du Jury :

Docteur Fabien ESPITALIER Anesthésie et réanimation, PH – CHRU - Tours

Docteur Thomas GUILLEM Anesthésie et réanimation, Assistant – CHRU - Tours

Professeur Francis REMERAND Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, faculté de Médecine- Tours

Date de soutenance : 07 octobre 2021