

Année 2022/2023

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Pierre Guillot

---

### STRESS OXYDATIF CHEZ LE PATIENT BENEFICIANT D'UNE ANALGESIE PAR LIDOCAINE INTRAVEINEUSE

---

Présentée et soutenue publiquement le 17/10/2023 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Francis REMERAND, Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Thomas BISSIERES, Anesthésie-Réanimation, Assistant spécialiste, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Olivier HERAULT, Hématologie, Transfusion, Faculté de Médecine – Tours

**Directeur de thèse : Professeur Marc LAFFON, Anesthésie-Réanimation, 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 Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

**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 Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – 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 – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – 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
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	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
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas .....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DI GUISTO Caroline .....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
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

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
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
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
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.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
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
SAUTENET-BIGOT Bénédicte .....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
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

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....

Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

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

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
LAMARRE Valérie.....	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

---

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
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 Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric .....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille .....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud .....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### *Pour l'éthique médicale*

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

### *Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale*

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

### *Pour l'orthophonie*

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste  
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste  
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste  
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste  
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste  
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste  
SIZARET Eva.....Orthophoniste

### *Pour l'orthoptie*

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes  
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 aux indigents,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

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

# Résumé

## **Stress oxydatif chez le patient bénéficiant d'une analgésie peropératoire par lidocaïne intraveineuse**

### **Introduction :**

Il existe en peropératoire une augmentation du stress oxydatif qui correspond à un déséquilibre de la balance entre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les défenses antioxydantes. La lidocaïne est un anesthésique local qui pourrait avoir un effet sur les stress oxydatif mais il n'existe pas d'étude clinique peropératoire. Une baisse du niveau de ROS inhibe la progression des cellules tumorales mais favorise l'apparition de métastases à long terme. Une modification du stress oxydatif pourrait donc avoir un effet synergique avec les anti-cancéreux pré et peropératoires. Le stress oxydatif peut être évalué par le biais du niveau de ROS et de la réponse antioxydante en réalisant un antioxydogramme. L'objectif de cette étude était de comparer sur les sous-populations leucocytaires l'effet de la lidocaïne sur le stress oxydatif en mesurant le niveau de ROS et en réalisant un antioxydogramme chez des patients bénéficiant d'une analgésie multimodale comprenant ou non de la lidocaïne.

### **Matériels et Méthodes :**

Etude préliminaire non randomisée avec accord du comité d'éthique incluant 10 patients dans le groupe lidocaïne et 10 dans le groupe sans lidocaïne. Selon les habitudes de l'anesthésiste-réanimateur, injection ou non d'un bolus de lidocaïne de 2 mg/kg à l'induction de l'anesthésie suivie d'une perfusion continue de 2 mg/kg/h en peropératoire. Prélèvements de tubes sanguins supplémentaires à 3 moments distincts : lors de la pose de la voie veineuse avant l'induction (ROS et antioxydogramme), 1h après l'induction (ROS) et à 24h du début de l'intervention (ROS et antioxydogramme). Les pourcentages de variation des niveaux de ROS étaient calculés entre T0 et T1, et T0 et T24 sur les différentes sous-populations leucocytaires. Les antioxydogrammes des 2 groupes étaient comparés à T0 et T24.

### **Résultats :**

La variation du niveau de ROS des granulocytes entre T0 et T1 était plus bas dans le groupe lidocaïne que dans le groupe sans lidocaïne (-24,1% vs 1,8% ;  $p = 0,02$ ). Il n'y avait pas de différence entre T0 et T24 au niveau de toutes les sous-populations leucocytaires, ainsi qu'entre T0 et T1 pour les lymphocytes et les monocytes. La comparaison des antioxydogrammes de T0 et T24 ne mettait pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes.

### **Conclusion :**

Cette étude a montré que les patients recevant de la lidocaïne à dose analgésique au bloc opératoire avaient un stress oxydatif moins élevé par rapport à ceux n'en recevant pas au niveau des granulocytes avec une baisse précoce du niveau de ROS mais sans surexpression des gènes antioxydants à 24h.

**Mots clés :** *Stress oxydatif, ROS, Antioxydogramme, Lidocaïne, Cancer, Peropératoire*

## **Abstract**

### **Oxidative Stress in the patient with Peroperative Analgesia by Intravenous Lidocaine**

#### **Introduction :**

Intraoperatively, there is an increase in oxidative stress, corresponding to an imbalance in the balance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidant defenses. Lidocaine is a local anesthetic that may have an effect on oxidative stress, but there are no intraoperative clinical studies. A drop in ROS levels inhibits tumor cell progression, but leads to the appearance of metastases in the long term. Modifying oxidative stress could therefore have a synergistic effect with pre- and intraoperative anticancer drugs. Oxidative stress can be assessed by means of ROS levels and antioxidant response using an antioxidogram. The aim of this study was to compare the effect of lidocaine on oxidative stress in leukocyte subpopulations by measuring ROS levels and performing an antioxidogram in patients receiving multimodal analgesia with or without lidocaine.

#### **Materials and Methods :**

Preliminary non-randomized study with ethics committee approval, including 10 patients in the lidocaine group and 10 in the group without lidocaine. Depending on the anaesthetist's routine, injection or not of a 2 mg/kg bolus of lidocaine at induction of anaesthesia, followed by a continuous infusion of 2 mg/kg/h intraoperatively. Additional blood tube samples were taken at 3 separate times: when the venous line was inserted before induction (ROS and antioxidogram), 1 h after induction (ROS) and at 24 h from the start of surgery (ROS and antioxidogram). Percentage changes in ROS levels were calculated between T0 and T1, and T0 and T24 on the different leukocyte subpopulations. Antioxidograms of the 2 groups were compared at T0 and T24.

#### **Results :**

The change in granulocyte ROS levels between T0 and T1 was lower in the lidocaine group than in the group without lidocaine (-24.1% vs. 1.8% ;  $p = 0.02$ ). There was no difference between T0 and T24 for all leukocyte subpopulations, and between T0 and T1 for lymphocytes and monocytes. Comparison of antioxidograms at T0 and T24 showed no significant difference between the 2 groups.

#### **Conclusion :**

This study showed that patients receiving lidocaine in analgesic doses in the operating room had lower oxidative stress compared to those not receiving it at the granulocyte level, with an early drop in ROS levels but no overexpression of antioxidant genes at 24h

**Key words :** *Oxidative stress, ROS, Antioxydogram, Lidocaine, Cancer, Peroperative*

# Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>11</b>
<b>Rappel</b> .....	<b>12</b>
I - Le stress oxydatif .....	12
II - Les défenses antioxydantes .....	15
Figure A : Génération des ROS et détoxification. ....	19
III - Cancer et ROS.....	20
<b>Introduction</b> .....	<b>22</b>
<b>Méthodes</b> .....	<b>25</b>
Déroulement de l'étude et population étudiée .....	25
Prélèvements sanguins.....	26
Quantification des ROS .....	26
Antioxydogramme™ .....	27
Paramètres colligés .....	28
Analyse statistique .....	28
Figure 1 : exemple d'analyse des ROS obtenu par cytométrie en flux dans les sous-populations leucocytaires. ....	29
<b>Résultats</b> .....	<b>30</b>
Figure 2 : Diagramme de flux des patients.....	32
Tableau 1: Caractéristiques préopératoires des patients dans les 2 groupes. ....	33
Tableau 2 : Résultats des NFS (T0 et T24) et du gaz du sang peropératoire.....	34
Tableau 3 : Moyenne des variations du niveau de ROS entre T0-T1 et T0-T24 des groupes lidocaïne et sans lidocaïne. ....	35
Figure 3 : Comparaison des antioxydogrammes T0 et T24 .....	36
Figure 4 : Comparaison des antioxydogrammes (expression génique) des groupes lidocaïne et sans lidocaïne. ....	37
<b>Discussion</b> .....	<b>38</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>43</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>49</b>
Annexe 1 : Amorces utilisées dans cette étude.....	49
Annexe 2 : Traitements utilisés entre T1 et T24.....	50
Annexe 3 : Traitements préopératoires des patients. ....	51
Annexe 4 : Médiane (Q1 ; Q3) de la variation du niveau de ROS entre T0-T1 et T0-T24 des groupes lidocaïne et sans lidocaïne.....	52
Annexe 5 : Comparaison des antioxydogrammes (expression génique) des groupes lidocaïne et sans lidocaïne. ....	53
Annexe 6 : Concentrations plasmatiques de lidocaïne.....	54

## Liste des abréviations

- ALAT** Alanine Aminotransférases
- ASA** American Society of Anesthesiologists
- ASAT** Aspartate Aminotransférases
- BPCO** Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- CGR** Concentrés de Globules Rouges
- CHIP** Chimiothérapie Hyperthermique IntraPéritonéale
- CPP** Comité de Protection des Personnes
- CNIL** Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- EVA** Echelle Visuelle Analogique
- HTA** Hypertension Artérielle
- IMC** Index de Masse Corporelle
- LYMPHO** Lymphocyte
- MDA** Malondialdéhyde
- MONO** Monocyte
- NK** Natural Killer
- NFS** Numération Formule Sanguine
- NYHA** New York Heart Association
- PCR** Polymerase Chain Reaction
- PFC** Plasma Frais Congelé
- PNN** Polynucléaire Neutrophile
- ROS** Reactive Oxygen Species
- SAOS** Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
- SOD** Superoxyde Dismutase

## Rappel

L'origine du stress oxydatif peut être exogène (tabac, alcool, pollution, rayonnements ionisants...) ou endogène. Il a été démontré que ce stress participe à un large éventail de maladies avec des mécanismes multiples. Ainsi l'efficacité des défenses antioxydantes est dépendante du mécanisme. La compréhension du stress oxydatif et des défenses est un préalable pour envisager et comprendre les effets thérapeutiques d'une modification de la balance oxydation - anti-oxydation.

### I - Le stress oxydatif

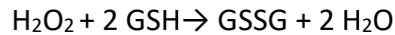
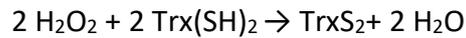
Le terme « stress oxydatif » a été proposé en 1985 et défini comme un déséquilibre entre la production d'oxydants et les défenses antioxydantes cellulaires. Le stress oxydatif implique des réactions d'espèces dites réactives dérivées de l'oxygène (ROS - Reactive Oxygen Species) et de l'azote. Le terme de ROS englobe les molécules dérivées de l'O<sub>2</sub>, telles que le superoxyde (O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>), le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), le radical hydroxyle (•OH), l'ozone et l'oxygène singulet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>). L'utilisation du terme ROS, ne regroupe pas une entité chimique unique, mais englobe différentes réactions dans la chimie de ces espèces :

- **La production d'O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> par la réduction d'un électron d'O<sub>2</sub>.** Elle est principalement due à la fuite d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale, en particulier de l'ubisemiquinone (QH•<sup>-</sup>), QH•<sup>-</sup> + O<sub>2</sub> ↔ Q + O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> suivie d'une catalysation de la réaction par les oxydases NADPH (NADPH + 2 O<sub>2</sub> → NADP<sup>+</sup> + H<sup>+</sup> + 2 O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>).

Les oxydases NADPH (NOX4, DuOX1 et DuOX2) et d'autres enzymes, les flavoprotéines réduisent O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, en donnant à O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> un second électron avant qu'il ne quitte leurs sites actifs.

La source prédominante de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est la dismutation de O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>. Cette réaction est rapide avec une constante de vitesse proche de 10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> qui est accélérée à 2 10<sup>9</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> par les superoxydes dismutases (2O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> + 2H<sup>+</sup> → H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + O<sub>2</sub>). Le taux de production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> détermine en grande partie la signalisation redox, c'est à dire la balance entre stress oxydatif ou absence d'oxydation. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est réduit (2 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → 2 H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub>) par 15 enzymes. Les 15 enzymes sont : les cinq peroxiredoxines

qui utilisent la thioredoxine [Trx(SH)<sub>2</sub>], les huit peroxydases et la peroxiredoxine 6 qui réagit avec le glutathion (GSH) :



ou TrxS<sub>2</sub> correspond au disulfure de thioredoxine et GSSG au disulfure de glutathion

Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> n'oxyde pas facilement la plupart des molécules, mais peut réagir rapidement avec des métaux de transition comme le fer pour produire un radical hydroxyle (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Fe<sup>2+</sup> → OH<sup>-</sup> + Fe<sup>3+</sup> + •OH). Ce radical hydroxyle est un oxydant puissant qui oxydera rapidement n'importe quelle molécule à proximité.

- **La peroxydation lipidique** affecte les membranes cellulaires et les structures contenant des lipides. La peroxydation lipidique est habituellement suivie d'une libération d'oxygène, qui est réduit en eau par la chaîne respiratoire mitochondriale. Dans le même temps, les lipides peuvent être oxydés avec des initiateurs de ROS comme le radical hydroxyle et le radical perhydroxyle (HO<sub>2</sub>•), formant aussi de l'eau et un radical lipidique puis des hydroperoxydes lipidiques (LOOHs) :

Les principaux produits secondaires de la peroxydation lipidique sont les aldéhydes toxiques et mutagènes, le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal/4-hydroxy-2-nonéal (HNE). Ils sont considérés comme des marqueurs du stress oxydatif. Ces produits ayant une structure non chargée migrent facilement à travers les membranes et le cytosol et, par conséquent, causent des effets dommageables à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules. Ils peuvent modifier les résidus d'acides aminés et former des adduits stables entraînant des dommages aux protéines. Ils peuvent également former des adduits covalents avec des acides nucléiques et des lipides membranaires.

- **Le superoxyde** (O<sub>2</sub>•-) est un radical libre relativement faible qui peut jouer un rôle essentiel dans la production de composés plus réactifs. Lorsqu'il est produit par les mitochondries, il peut réagir avec des protéines fer-soufre et libérer du fer qui peut catalyser des réactions de radicaux libres *via* la réaction de Fenton, produisant ainsi des

hydroxyles ( $\bullet\text{OH}$ ) ( $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH}$ ), le radical hydroxyle ( $\bullet\text{OH}$ ) pour former du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) :  $\text{O}_2\bullet + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ , et avec l'oxyde nitrique ( $\bullet\text{NO}$ ) pour former un composé extrêmement réactif appelé peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) :  $\text{O}_2\bullet^- + \bullet\text{NO} \rightarrow \text{ONOO}^-$ . Le danger de produire un stress oxydatif ne provient pas directement des radicaux libres,  $\bullet\text{NO}$  et  $\text{O}_2\bullet$  mais de la forme protonée du peroxynitrite, l'acide peroxonytrite ( $\text{ONOOH}$ ).

- **L'acide peroxynitrique ( $\text{ONOOH}$ )** est un oxydant très puissant qui tient ses effets des intermédiaires formés dans sa décomposition, le dioxyde d'azote  $\bullet\text{NO}_2$  et  $\bullet\text{OH}$  :  $\text{HNOO}^- \leftrightarrow \bullet\text{NO}_2 + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{NO}_3^- + \text{H}^+$ .  $\bullet\text{NO}_2$  peut extraire l'hydrogène comme le fait  $\bullet\text{OH}$  ou inclure des molécules comme les tyrosines dans les protéines entraînant la formation de nitrotyrosine qui altère le fonctionnement des protéines. L' $\text{HNOO}^-$  peut également provoquer rapidement la libération de fer à partir de protéines avec un cluster fer-soufre, favorisant la production d' $\bullet\text{OH}$  à partir de  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH}$ ). Ainsi le  $\bullet\text{NO}_2$  et le  $\bullet\text{OH}$  sont deux oxydants très ubiquitaires concernant leurs cibles, ce qui rend compte de leur rôle important dans le stress oxydatif d'autant que leurs réactions sont rapides.

- **Les acides hypohaloïques ( $\text{HOX}$ )** sont des oxydants qui jouent un rôle majeur dans les lésions tissulaires associées à l'inflammation médiée par les phagocytes. Ils se forment à partir de  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{X}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HOX} + \text{H}_2\text{O}$ ). Cette réaction est catalysée par la myéloperoxydase phagocytaire. Dans cette réaction, X peut représenter le chlore (Cl), le brome (Br) ou le thiocyanate plasmatique.

Toutes ces réactions conduisent à des oxydants qui induisent des lésions cellulaires par trois moyens principaux : la peroxydation lipidique des membranes, la modification de la balance des protéines oxydatives et anti-oxydatives et des dommages de l'ADN. En modifiant de façon aberrante les voies de transduction de signalisation, ils induisent une exacerbation de l'inflammation ou de la mort cellulaire avec en miroir une augmentation des enzymes antioxydantes et de leurs substrats.

Parmi les espèces oxydantes sus citées, celles qui présentent un danger immédiat pour l'intégrité structurale et la fonction des cellules sont  $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{ONOO}$  et  $\text{HOX}$ . La stratégie pour prévenir les dommages par ces espèces oxydantes est la prévention de la formation d' $\text{O}_2\bullet$  et

l'élimination d' $O^2\bullet$  et de  $H_2O_2$ . L'élimination de l' $O^2\bullet$  empêche la formation d'ONOO et l'élimination de  $H_2O_2$  empêche la formation de  $\bullet OH$  et de HOX.

## II - Les défenses antioxydantes

Pour se défendre contre les conséquences du stress oxydatif, l'organisme a développé des défenses antioxydantes extra et intracellulaires pour neutraliser les espèces réactives de l'oxygène.

**Les défenses antioxydantes extracellulaires** comprennent des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase ...) et des molécules (vitamine C, vitamine E, bêta-carotène, flavonoïdes ...) présentes dans le sang, la lymphe et les liquides interstitiels. La superoxyde dismutase (SOD3) est une enzyme clé qui catalyse la conversion du superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Elle est généralement associée à la membrane externe des cellules. Ensuite la glutathion peroxydase et la catalase agissent de manière séquentielle sur le peroxyde d'hydrogène. La glutathion peroxydase extracellulaire (GPx3), utilise le glutathion réduit (GSH) pour décomposer le peroxyde d'hydrogène. La catalase décompose le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. Elle se trouve principalement dans les peroxysomes, organites cellulaires, où la production de peroxyde d'hydrogène est élevée.

**Au niveau intracellulaire**, les défenses antioxydantes sont présentes dans le cytosol mais aussi au niveau des mitochondries pour neutraliser les ROS et maintenir l'intégrité de l'ADN mitochondrial. Ces défenses sont supportées principalement par :

1) **le glutathion réduit**, l'un des antioxydants les plus importants. Il existe en deux formes : réduite (GSH) et oxydée (GSSG). La forme réduite neutralise les ROS et protège de l'oxydation les protéines, l'ADN et les lipides. Lorsque le glutathion neutralise les ROS, il se transforme en sa forme oxydée. Le système de régénération du glutathion *via* la glutathion réductase permet de convertir GSSG en GSH pour maintenir un pool d'antioxydants actifs. Le ratio entre la forme réduite de glutathion (GSH) et la forme oxydée (GSSG) est un indicateur important de l'équilibre redox cellulaire. Une quantité suffisante de glutathion réduit est essentielle pour maintenir l'intégrité des systèmes antioxydants intracellulaires.

2) **Les superoxydes dismutases** que sont la SOD1 cytosolique et la SOD2 mitochondriale qui catalysent la conversion du superoxyde en peroxyde d'hydrogène.

3) **La catalase** qui décompose le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en eau ( $H_2O$ ) et dioxygène ( $O_2$ ).

4) **Les peroxiredoxines** qui réagissent avec les ROS, tels que le peroxyde d'hydrogène, pour les réduire en eau ou en alcool. Ce processus est catalytique, ce qui signifie que les peroxiredoxines peuvent répéter cette réaction plusieurs fois. Elles interagissent aussi avec des protéines antioxydantes comme la glutathion peroxydase en utilisant le glutathion réduit comme cofacteur. Certaines peroxiredoxines (PRDX6) réduisent également les hydroperoxydes lipidiques contribuant à maintenir l'équilibre des espèces réactives de l'oxygène dans les membranes cellulaires ce qui protège les lipides membranaires.

5) **La thioredoxine** qui possède une activité réductrice des ponts disulfures des protéines oxydées. En réduisant ces ponts disulfures, elle permet de restaurer la structure et la fonction normales des protéines. La thioredoxine est capable de réduire d'autres antioxydants tels que le glutathion. Elle joue aussi un rôle clé dans l'activation d'enzymes antioxydantes, telles que la peroxyrédoxine. En régénérant ces antioxydants, la thioredoxine contribue à maintenir leur fonction antioxydante, renforçant ainsi les défenses cellulaires

5) **La vitamine E**, liposoluble, stabilise les ROS en donnant un électron et prévient ainsi l'oxydation des lipides membranaires. En préservant l'intégrité des membranes cellulaires, la vitamine E contribue à maintenir la structure et la fonction normales des cellules. De plus, la vitamine E peut régénérer d'autres antioxydants, tels que la vitamine C, en les convertissant de leur forme oxydée en leur forme active.

6) **La vitamine C**, hydrosoluble, est capable de donner, comme la vitamine E, un électron. Ce don d'électron neutralise son potentiel réactif. La vitamine C se transforme alors en radical ascorbate stabilisé. Elle régénère ainsi des antioxydants essentiels comme la forme oxydée de la vitamine E, le glutathion réduit...

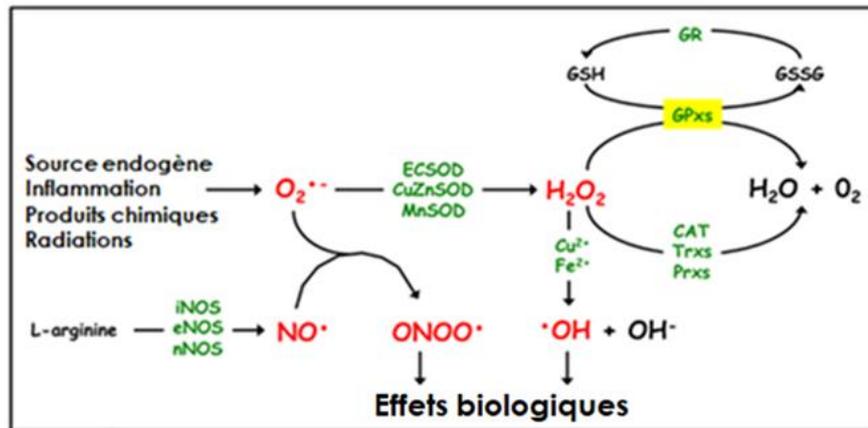
Ces mécanismes de défense sont sous tendus par l'activation des facteurs de transcription en réponse au déséquilibre cellulaire entre les ROS et les antioxydants de la cellule. Plusieurs facteurs de transcription, sensibles à l'oxydoréduction, participent à l'induction de gènes antioxydants. L'exemple le plus manifeste dans ce domaine est l'induction des gènes antioxydants GCLC, GCLM, HMOX1, NQO1, GSTM1, GPX4, TXN et PRDX1 par NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2).

Le NRF2 est un facteur de transcription qui joue un rôle clé dans la réponse antioxydante. En situation normale, NRF2 est retenu dans le cytoplasme par une protéine appelée Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1). Lorsque des ROS s'accumulent, certaines cystéines spécifiques de Keap1 sont oxydées, ce qui altère sa capacité à retenir NRF2. NRF2 se transloque alors vers le noyau cellulaire et se lie à une région spécifique de l'ADN appelée ARE (Antioxidant Response Element) présente dans les promoteurs des gènes antioxydants. Il active ensuite la transcription de ces gènes, tels que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, le glutathion réductase et plusieurs autres enzymes antioxydantes. Le NRF2 régule l'expression basale et inducible de plus de 200 gènes qui codent les protéines impliquées dans la défense antioxydante, la détoxification, l'apoptose, la réparation de l'ADN, l'élimination des protéines oxydées par la protéase, l'inflammation et d'autres processus.

D'autres facteurs de transcription sont mis en jeu comme l'Activator Protein 1 (AP-1), le Nuclear Factor kappa B (NF- $\kappa$ B) et le cAMP Response Element-Binding protein (CREB). Le facteur AP-1 est un complexe de facteurs de transcription composé principalement de protéines Jun et Fos qui activent la transcription des gènes cibles tels que la glutathion peroxydase et la thioredoxine réductase. Le facteur NF- $\kappa$ B, lorsqu'il est désinhibé, se transloque dans le noyau et se lie à des séquences d'ADN spécifiques présentes dans les promoteurs des gènes antioxydants tels que la superoxyde dismutase (SOD), l'hème oxygénase-1 (HO-1) et la glutathion peroxydase. Le facteur CREB activé par phosphorylation induit la transcription des gènes cibles codant pour des enzymes antioxydantes, tels que la glutathion peroxydase et la catalase.

Au total la modification de la balance d'oxydo-réduction de la cellule par le stress oxydatif induit au niveau cellulaire à la fois une réponse immédiate enzymatique et non enzymatique

et une réponse différée transcriptionnelle. Ces deux types de réponse sont interdépendantes (Figure A).



ROS	$O_2^{\bullet-}$	Superoxyde	enzymes	$NOS$	Oxyde nitrique synthase (formes inductible, neuronale et endothéliale)
	$H_2O_2$	Peroxyde d'hydrogène		$SOD$	Superoxyde dismutase (extracellulaire, cuivre/zinc, manganèse)
	$\cdot OH$	Radical hydroxyle		$CAT$	Catalase
	$NO\cdot$	Monoxyde d'azote		$Trx$	Thiorédoxine
	$ONOO\cdot$	Peroxynitrite		$Prx$	Peroxyrédoxine
				$GPx$	Gluthation peroxydase

Figure A : Génération des ROS et détoxification.

### III - Cancer et ROS

Comme il a été rappelé, les ROS jouent un rôle dans de nombreuses voies d'oxydoréduction et de signalisation qui contrôlent l'initiation de la transcription génique. Ils peuvent endommager et induire des mutations au niveau de l'ADN ou de l'ARN. Ces dommages consistent en des cassures de l'ADN double brin et en la production de 8-oxo-2'-désoxyguanosine (8-oxo-dG). Ce dernier induit la conversion de la guanine en thymine grâce à sa capacité à se lier à la fois à la cytosine et à l'adénine, ce qui en fait une source majeure de mutagenèse spontanée. L'accumulation de 8-oxodG dans le génome cellulaire conduit donc à la carcinogenèse. Ainsi les ROS sont impliqués dans la genèse des cellules cancéreuses et leur prolifération mais aussi dans leur survie et leur résistance aux médicaments, notamment par la voie de PI3K/AKT, MAPK, NF- $\kappa$ B et Keap1-Nrf2-ARE.

Les cellules cancéreuses par leur croissance importante et leur vascularisation insuffisante possèdent un niveau de ROS et d'enzymes antioxydantes plus élevé que les autres cellules. Ce haut niveau de ROS entretient la survie et la progression de ces cellules ainsi que la résistance aux thérapeutiques antitumorales. Les cellules cancéreuses se défendent des ROS par le biais des mécanismes antioxydants cités plus haut (Nrf2, GSH, catalase, TrxRs et la manganèse superoxyde dismutase). Le maintien de cette activité antioxydante permet aux cellules cancéreuses de réguler leur prolifération et d'éviter leur apoptose par un niveau de ROS trop élevé. Elles sont donc plus sensibles que les cellules normales aux augmentations du niveau de ROS. Cette vulnérabilité au niveau de ROS est utilisée par les traitements anticancéreux pour entraîner la mort des cellules cancéreuses en augmentant considérablement le niveau de ROS intracellulaire en provoquant l'épuisement du système antioxydant. C'est notamment le mécanisme d'action de la radiothérapie et de nombreuses chimiothérapies telles que le cisplatine, la bléomycine, les anthracyclines ou le trioxyde de diarsenic.

Ces données infirment le fait que la baisse des ROS des cellules cancéreuses par les suppléments alimentaires antioxydants pourrait jouer un rôle dans la prévention ou la guérison du cancer. Des études récentes montrent que dans le pool des cellules cancéreuses il existe des cellules souches possédant un niveau de ROS très bas leur permettant de rester dans un état de quiescence avec une capacité d'auto-renouvellement et de résistance à la

chimiothérapie et à la radiothérapie. Si la baisse du niveau de ROS inhibe la prolifération et la progression tumorale, elle entretient la quiescence des cellules souches cancéreuses pouvant conduire à l'apparition de métastases secondaires.

S'intéresser au retentissement des médicaments sur le niveau de ROS des cellules cancéreuses paraît licite.

## Introduction

La prise en charge anesthésique peropératoire peut conditionner l'évolution postopératoire des patients à moyen et long terme. Cela a été montré pour la prévention de la morbidité cardiovasculaire (1), de la réduction néphronique (2), des nausées et vomissements postopératoires (3), de l'altération des fonctions supérieures (4) ou de la douleur chronique (5).

La prise en charge chirurgicale des patients atteints de cancers est fréquente. Cela représentait, en France, plus de 400 000 patients en 2017 (6). La chimiothérapie peut, selon le protocole, encadrer la chirurgie, être réalisée avant cette dernière, voire être réalisée en peropératoire dans le cadre de la Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale ou CHIP. Cette technique, actuellement en plein essor avec plus d'un millier de réalisations en 2018, est utilisée pour les carcinomes péritonéaux par l'administration d'une chimiothérapie chauffée directement dans la cavité péritonéale après un geste de cytoréduction (7).

Chez ces patients atteints d'un cancer, l'impact de l'anesthésie sur la dissémination de micro-métastases circulantes dans la circulation lymphatique et vasculaire en peropératoire est une question licite. Il a été montré qu'en peropératoire il existait une immunodépression causée à la fois par le geste chirurgical responsable d'un stress oxydatif, et par les agents de l'anesthésie générale (8). La chirurgie augmente la vascularisation tumorale par le biais de l'angiogenèse, inhibe l'activité des cellules Natural Killer (NK) et augmente significativement la libération de cytokines (8). Les agents anesthésiques ont la propriété de diminuer la fonction des cellules immunitaires en altérant la respiration mitochondriale, la phagocytose et la prolifération cellulaire (9).

Certains médicaments anesthésiques utilisés en peropératoire pourraient avoir un effet sur les cellules cancéreuses, mais leur rôle dans la progression de la maladie n'a pas été clairement établi en clinique. Des études rétrospectives suggèrent que l'anesthésie intraveineuse par propofol serait associée à une meilleure survie globale des patients, par rapport à l'anesthésie par agents volatils sur tous les types de cancers (10). La moindre ou la non-utilisation d'opioïde peropératoire diminuerait l'incidence des récurrences dans le cancer colorectal chez l'homme et aussi expérimentalement *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal (11).

Avec le développement de l'anesthésie sans opioïde et le souci de diminuer les douleurs postopératoires, un anesthésique local, la lidocaïne, est de plus en plus utilisée par voie intraveineuse en peropératoire du fait de ses effets antalgiques et anti-inflammatoires (12). Elle permet de réduire les douleurs postopératoires dans la chirurgie abdominale et la chirurgie du rachis (13, 14). La prévention de la douleur aiguë par la lidocaïne implique probablement l'inhibition des canaux sodiques, mais son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Elle inhibe également le système glycinergique, les canaux calciques et potassiques, les récepteurs couplés à la protéine G et les récepteurs NMDA (12). *In vitro* et *in vivo* chez l'animal la lidocaïne a des propriétés antitumorales, passant notamment par l'inhibition de la phosphorylation de la tyrosine kinase SRC et de ICAM-1, l'augmentation de l'expression de NKG2D, la stimulation de la fonction des cellules NK et l'augmentation de l'expression de la protéine BAX (12, 15). Une étude clinique rétrospective incluant 2239 patients bénéficiant d'une chirurgie pour cancer du pancréas entre 2014 et 2017 mettait en évidence qu'une perfusion peropératoire de lidocaïne intraveineuse (bolus de 1.5 mg/kg à l'induction de l'anesthésie suivi d'une perfusion continue de 2mg/kg/h en peropératoire) était associée à une meilleure survie (16).

Ces résultats pourraient être liés aux effets de la lidocaïne sur le stress oxydatif. Cependant les résultats des études *in vitro* sont contradictoires sur son effet pro ou antioxydant (17, 18). Chez l'homme, il existe une seule étude. Lors d'une cure d'anévrisme intracrânien il était montré que la lidocaïne avait un effet antioxydant en diminuant les taux de malondialdéhyde (MDA) et en augmentant la teneur en superoxyde dismutase (SOD) (19). La SOD est une enzyme antioxydante puissante qui peut éliminer les espèces réactives de l'oxygène (ROS - Reactive oxygen species) par ses effets d'oxydoréduction. Le malondialdéhyde est considéré comme un des produits terminaux de l'oxydation des lipides et un niveau élevé est donc synonyme de stress oxydatif. Ce dernier est défini comme un déséquilibre de la balance entre la production de ROS et les défenses antioxydantes. Les ROS, en fonction de leur concentration, peuvent avoir un rôle dans la régulation de la survie et de l'apoptose cellulaire (20). Une augmentation modérée de la production de ROS favorise la prolifération, la survie et la progression des cellules tumorales par de nombreuses voies, notamment PI3K / AKT, MAPK / ERK1/2 et PKD. Un niveau de ROS élevé provoqué par la radiothérapie et certaines chimiothérapies induit l'arrêt du cycle cellulaire,

la sénescence et la mort des cellules cancéreuses (21). Un niveau de ROS très bas dans les cellules souches cancéreuses leur permet de rester dans un état de quiescence avec une capacité d'auto-renouvellement et de résistance aux chimiothérapies et à la radiothérapie (22).

Le niveau de ROS peut être quantifié par cytométrie en flux mais aussi indirectement par la réponse antioxydante. Cette dernière peut être évaluée par la réalisation d'un antioxydogramme, en mesurant l'expression des gènes antioxydants par PCR. Une méthode validée d'évaluation du niveau de ROS et de l'expression des gènes antioxydants dans les différentes sous-populations leucocytaires est disponible (23).

La lidocaïne pourrait modifier le niveau de ROS et ainsi avoir un effet synergique ou antagoniste avec les anti-cancéreux pré et peropératoires. Il n'existe pas d'étude *in vivo* évaluant l'effet de la lidocaïne sur le niveau de ROS.

Ainsi l'objectif de cette étude préliminaire non randomisée chez des patients bénéficiant ou non d'une analgésie intraveineuse par lidocaïne en peropératoire était de comparer sur les sous-populations leucocytaires l'effet de la lidocaïne sur le stress oxydatif en mesurant le niveau de ROS et en réalisant un antioxydogramme.

## Méthodes

### Déroulement de l'étude et population étudiée

Après accord du comité d'éthique (Numéro national : 2022-A01933-40) information et recueil du consentement écrit, il a été proposé aux patients en consultation d'anesthésie de neurochirurgie du Centre Hospitalier et Universitaire de Tours de participer à l'étude de novembre 2022 à mai 2023. Les patients éligibles étaient âgés de 18 ans ou plus, classés ASA 1 à 3 et devaient bénéficier d'une chirurgie carcinologique intracrânienne, nécessitant la mise en place d'un cathéter artériel et possiblement d'une analgésie par lidocaïne intraveineuse. Les patients n'étaient pas inclus s'ils présentaient une insuffisance cardiaque (NYHA  $\geq$  3), une insuffisance hépatique (ASAT et/ou ALAT  $\geq$  2N), une insuffisance rénale chronique (DFG  $\leq$  30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), s'ils étaient allergiques ou intolérants à la lidocaïne, épileptiques ou classés ASA 4. Les patients qui s'opposaient secondairement et demandaient à arrêter la recherche en cours d'étude ou pour lesquels le protocole n'avait pas été respecté étaient exclus de l'étude (administration de corticoïdes avant le 2<sup>ème</sup> prélèvement, T1).

Le protocole d'anesthésie était standardisé, conforme aux habitudes du service et respectant les recommandations de la SFAR : monitoring du patient (oxymètre de pouls, cathéter artériel invasif, capnographe, curarimètre), préoxygénation, induction intraveineuse (propofol, rémifentanil, atracurium ou rocuronium – dose à la discrétion du médecin anesthésiste-réanimateur) et entretien par propofol. Tous les patients ont reçu par voie intraveineuse de la noradrénaline en peropératoire. L'analgésie peropératoire comportait systématiquement l'injection de rémifentanil et selon les habitudes de l'anesthésiste du paracétamol, du néfopam, du kétoprofène et/ou de la morphine en fin de chirurgie. En peropératoire, selon les habitudes du médecin anesthésiste une administration de lidocaïne pour l'analgésie pouvait être débutée après l'induction (bolus de 2 mg/kg puis relais à 2 mg/kg/h jusqu'à la fin de l'intervention) ou pas (groupe contrôle). Pour les nausées et vomissements postopératoires, une dose de 8 mg de dexaméthasone était administrée après l'induction, associée selon les cas à une dose de dropéridol ou d'ondansétron à la fin de l'intervention. Une antibioprophylaxie par céfazoline ou vancomycine en cas d'allergie était également administrée. Une infiltration systématique du scalp était réalisée par de la

lidocaïne adrénalinée. En salle de réveil une titration de morphine pouvait être réalisée si EVA > 3 (3mg/5min). Dans le service, le protocole d'analgésie post-opératoire était laissé à la discrétion du médecin anesthésiste-réanimateur prenant en charge le patient.

## **Prélèvements sanguins**

Tous les patients inclus bénéficiaient de trois prélèvements sanguins. Le premier (T0) lors de la pose de la voie veineuse avant l'induction et le deuxième (T1) une heure après la fin de l'induction lors de la réalisation du gaz du sang sur le cathéter artériel pour adapter la ventilation. Ces prélèvements étaient réalisés par l'Infirmière Anesthésiste Diplômée d'Etat prenant en charge le patient au cours de l'intervention. Le troisième prélèvement (T24) était effectué à 24h du début de l'intervention, lors du bilan sanguin (veineux ou artériel) de contrôle, par l'Infirmière Diplômée d'Etat du service dans lequel était hospitalisé le patient.

Ces prélèvements ont permis l'évaluation du niveau de ROS (T0, T1, T24 – tube EDTA 4ml) et de l'antioxydogramme (T0 et T24). Le recueil de données des patients s'interrompait à J1 après le prélèvement.

## **Quantification des ROS**

La quantification des espèces réactives de l'oxygène (ROS) a été réalisée par marquage des cellules avec du 5-(and-6)-chloromethyl-2', 7'-dichlorodihydrofluorescéine diacétate (CM-H2DCFDA, Invitrogen), une sonde moléculaire permettant de détecter un large spectre de ROS intracellulaires et notamment le peroxyde d'hydrogène (H2O2) et le radical hydroxyle (●OH).

Le sang total subissait une lyse de 10 min à température (T°) ambiante (BD Pharm Lyse, BD Biosciences), afin de récupérer uniquement les leucocytes, qui étaient lavés 2 fois en PBS 1X (Eurobio) (5 min, 1500 rpm) puis numérés.  $1.10^6$  leucocytes par condition étaient distribués en RPMI sans rouge phénol (Gibco) à  $1.10^6$  cellules/mL. Les cellules étaient ensuite marquées par 10μM de CM-H2DCFDA et 3 μL d'anticorps anti-CD45 APC-H7 (BD Biosciences), afin d'identifier les sous-populations leucocytaires (lymphocytes, monocytes,

polynucléaires) (24). Un contrôle non marqué (DMSO) était effectué en parallèle pour chaque condition. Après une incubation de 10 minutes à 37°C, le culot était lavé 2 fois en PBS 1X (5 min, 1500 rpm), puis repris dans du PBS 1X avant passage immédiat sur un cytomètre de flux BD FACSLytic™ avec le logiciel BD FACSuite™ (BD Biosciences). L'exploitation des résultats a été réalisée sur le logiciel BD FACSuite™.

Une première fenêtre d'analyse permettait d'exclure les doublets et les débris. Les polynucléaires neutrophiles (PNN), lymphocytes (LYMPHO) et monocytes (MONO) étaient ensuite identifiés selon les paramètres SSC-A et l'expression du CD45 (CD45 APC-H7) (24). Dans chaque population, les ROS étaient quantifiés par la moyenne géométrique de fluorescence (GeoMean) du pic FL1 (noté FITC-A) des cellules marquées à la CM-H2DCFDA rapportée à celle du pic FL1 des cellules non marquées. Un exemple d'analyse figure en Figure 1.

### **Antioxydogramme™**

La quantification de l'expression des 26 principaux gènes antioxydants (SOD2, TXN, GPX1, PRDX3...) et de leurs isoformes (antioxydogramme™); brevet WO2012085188 A1) a été effectué sur sang total après extraction de l'ARN et rétrotranscription en ADNc (annexe 1) (25).

Les ARN totaux étaient extraits grâce à la trousse commerciale Maxwell® 16 LEV simplyRNA Blood Purification Kit et à l'automate associé Maxwell® IVD 16 System (Promega) 2,5 mL de sang frais étaient soumis à une lyse érythrocytaire pendant 10 min à T° ambiante. Les leucocytes étaient récupérés par une centrifugation de 10 min à T° ambiante à 1500 rpm puis lavés 2 fois en PBS 1X (5 min, 1500 rpm). Le culot était lysé par ajout de 200 µL de tampon de lyse (solution d'homogénéisation commerciale, thioglycerol 20 µL/mL), puis les extraits ont été incubés avec de la DNase I et les ARN séparés par sélection magnétique sur colonne. Après extraction, les ARN étaient dosés par spectrophotométrie sur Nanodrop™ N-1000 (Labtech). Le ratio des absorbances 260/280 nm était compris entre 1,7 et 2,2.

La synthèse de l'ADN complémentaire se faisait à partir d'1 µg d'ARN grâce à la trousse commerciale SuperScript™ VILO™ cDNA Synthesis kit (Life Technologies) selon le protocole

de routine du laboratoire. Afin de diluer les nucléotides et les sels présents dans la solution, le volume final était porté à 1 mL pour une concentration de 1ng d'équivalent ARN/ $\mu$ L.

Les PCR quantitatives des gènes de l'antioxydogramme étaient réalisées sur un appareil de PCR en temps réel CFX384 Touch (Biorad) grâce à la trousse commerciale LightCycler SYBR Green I Master kit (Roche) (26). L'expression des gènes d'intérêt était quantifiée comparativement à l'expression des gènes de référence (ACTB, B2M et GAPDH) en utilisant la méthode du cycle seuil (cycle threshold, Ct) et en considérant la différence des Ct ( $\Delta$ Ct = Ct gène étudié – moyenne géométrique Ct gènes de référence) et présentée dans l'ordre décroissant de l'expression et analysée à l'aide du logiciel R (version 4.2.1).

### **Paramètres colligés**

Outre le niveau de ROS dans les sous-populations sanguines et l'antioxydogramme, étaient colligés les caractéristiques démographiques (sexe, âge, IMC), le terrain (HTA, diabète, corticothérapie préopératoire, consommation d'alcool ou de tabac, asthme, BPCO, SAOS, score ASA), les informations sur la période peropératoire (type de tumeur, durée de la chirurgie, médicaments périopératoires, transfusion) et les résultats des numérations formules sanguines (T0 et T24) et du gaz du sang peropératoire.

### **Analyse statistique**

Les résultats ont été analysés avec le logiciel Excel 2016 (version 16.0). Ils sont exprimés en moyenne arithmétique  $\pm$  erreur standard de la moyenne (ESM). Pour les comparaisons il a été utilisé le test exact de Fisher et le test de Mann-Whitney. Une valeur de  $p < 0,05$  a été retenue comme significative.

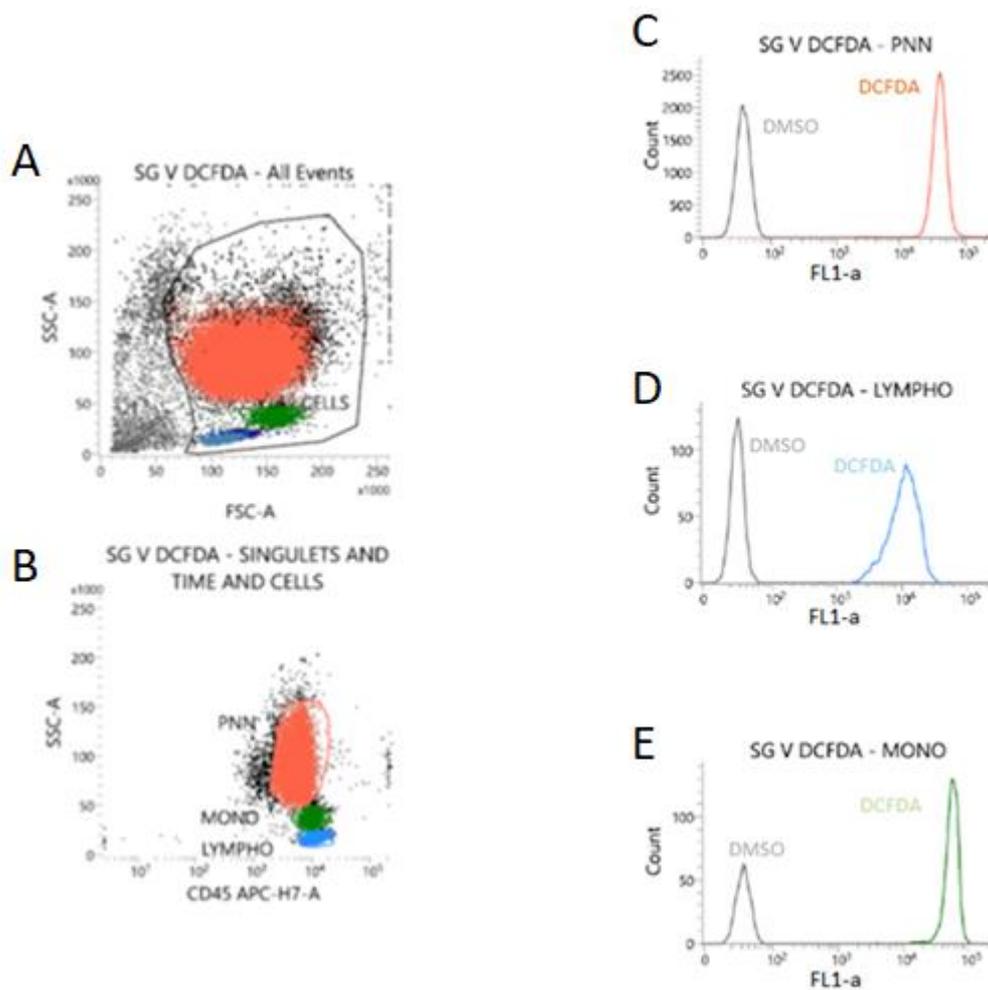


Figure 1 : exemple d'analyse des ROS obtenu par cytométrie en flux dans les sous-populations leucocytaires.

- A) Fenêtrage des cellules vivantes en fonction de la taille (FSC) et de la granularité (SSC)
- B) Identification des sous-populations leucocytaires par les critères de taille, granularité et temps, et par le marquage au CD-45 (fluorochrome spécifique des leucocytes)
- C) D) E) Quantification des ROS dans les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes et les monocytes par la moyenne géométrique de fluorescence du pic des cellules marquées au DCFDA rapportée à celle du pic des cellules non marquées (DMSO).

## Résultats

Au total, 38 patients ayant bénéficié d'une exérèse de tumeur cérébrale ont été inclus. Dix-huit patients ont été exclus et donc 20 patients ont été analysés [ménigiome (n = 12), gliome (n = 3), métastase (n = 3), hémangiome (n = 2)] (Figure 2). Les caractéristiques préopératoires des patients étaient similaires entre les 2 groupes (tableau 1).

Le protocole anesthésique était identique chez tous les patients. A noter que pour 2 patients du groupe lidocaïne, du thiopental a été injecté entre T0 et T1. Une injection unique de méthylprednisolone entre T1 et T24 a été administrée chez 19 patients sur 20. Une transfusion de CGR et de PFC a été réalisée chez 2 patients du groupe lidocaïne et chez 2 patients du groupe sans lidocaïne (p = 1). Les autres traitements utilisés en peropératoire sont cités dans l'annexe 2. Les traitements préopératoires quant à eux peuvent être retrouvés en annexe 3. Les différents éléments des NFS de T0 et T24 et du gaz du sang peropératoire étaient similaires entre les 2 groupes en dehors d'une augmentation du niveau de monocytes dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe sans lidocaïne (tableau 2). Le temps chirurgical moyen était similaire entre les groupes lidocaïne et sans lidocaïne ( $168 \pm 99$  min *versus*  $164 \pm 115$  min ; p = 1).

Le niveau de ROS, exprimé en moyenne géométrique, des patients du groupe lidocaïne et du groupe sans lidocaïne était similaire à T0, que ce soit au niveau des granulocytes ( $2174 \pm 1488$  *versus*  $1830 \pm 1272$  ; p = 0,25), des lymphocytes ( $1103 \pm 583$  *versus*  $1589 \pm 770$  ; p = 0,25) ou des monocytes ( $3933 \pm 2416$  *versus*  $3642 \pm 2408$  ; p = 0,60). Les pourcentages de variation des niveaux de ROS entre T0 et T1, et T0 et T24 des différentes sous-populations leucocytaires sont cités dans le tableau 3. La variation des niveaux de ROS exprimé en médiane peut être retrouvée en annexe 4. Pour le groupe sans lidocaïne, le niveau de ROS des 3 lignées aux temps T0, T1 et T24 a été comparé. Pour chaque sous-population leucocytaire, il n'y avait aucune différence entre T0, T1 et T24.

Tous les gènes antioxydants étudiés étaient exprimés à T0 chez les patients des 2 groupes. Pour les 20 patients, qu'ils soient dans le groupe lidocaïne ou sans lidocaïne, il était noté à 24h une surexpression globale des gènes antioxydants par rapport à T0, avec une différence significative pour les gènes GLRX ( $p = 0,025$ ), GPX1.1 ( $p = 0,022$ ), GSR ( $p = 0,017$ ), TXN ( $p = 0,007$ ) et PRDX3.1.2 ( $p = 0,003$ ) (Figure 3). La comparaison de l'expression génique à T24 par rapport à T0 ne montrait pas de différence significative entre les groupes lidocaïne et sans lidocaïne ( $p = 0,13$ ) (Figure 4). L'activité antioxydante de chaque gène dans les groupes lidocaïne et sans lidocaïne peut être retrouvée en annexe 5.

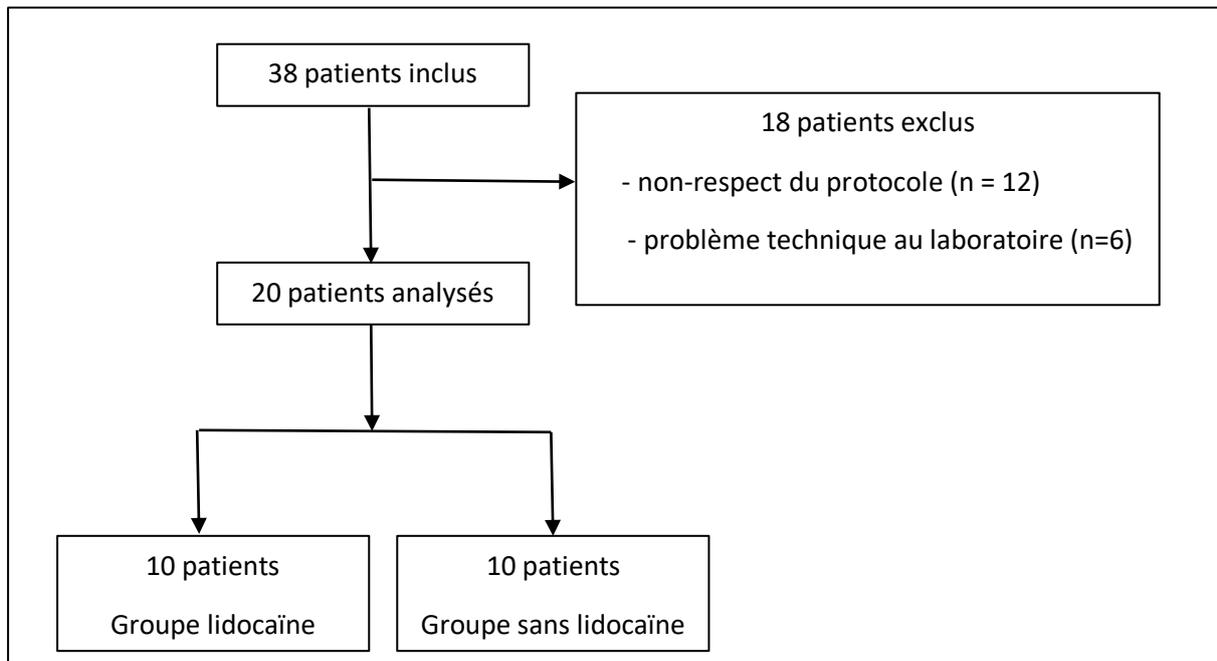


Figure 2 : Diagramme de flux des patients.

Tableau 1: Caractéristiques préopératoires des patients dans les 2 groupes.

	<b>Avec lidocaïne</b>	<b>Sans lidocaïne</b>	<b>p</b>
	<b>n = 10</b>	<b>n = 10</b>	
<b>Âge (ans)</b>	60 ± 14	63 ± 13	0,54
<b>Sexe Masculin (n)</b>	3	4	1
<b>IMC</b>	25 ± 3	27 ± 8	0,68
<b>Score ASA (I/II/III) (n)</b>	0/9/1	0/6/4	0,30
<b>HTA (n)</b>	6	2	0,17
<b>Diabète (n)</b>	1	2	1
<b>Corticoïdes préop (n)</b>	4	5	1
<b>Tabagisme actif (n)</b>	2	1	1
<b>Alcool (n)</b>	0	0	1
<b>Asthme (n)</b>	1	0	1
<b>BPCO (n)</b>	0	1	1
<b>SAOS (n)</b>	1	1	1

Tableau 2 : Résultats des NFS (T0 et T24) et du gaz du sang peropératoire.

	<b>Avec lidocaïne</b>	<b>Sans lidocaïne</b>	<b>p</b>
	<b>n = 10</b>	<b>n = 10</b>	
<b>NFS T0</b>			
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	13,9 ± 1,9	12,6 ± 1,2	0,12
<b>Leucocytes (G/l)</b>	10,3 ± 6,1	9,8 ± 2,0	0,71
<b>Neutrophiles (G/l)</b>	7,7 ± 5,1	7,5 ± 2,2	0,68
<b>Eosinophiles (G/l)</b>	0,06 ± 0,06	0,08 ± 0,07	0,70
<b>Basophiles (G/l)</b>	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,03	0,88
<b>Lymphocytes (G/l)</b>	1,6 ± 1,0	1,5 ± 0,6	0,94
<b>Monocytes (G/l)</b>	0,72 ± 0,38	0,58 ± 0,14	0,88
<b>Gaz du sang T0</b>			
<b>pH</b>	7,45 ± 0,05	7,41 ± 0,03	0,06
<b>PO2 (mmHg)</b>	188 ± 41	234 ± 141	0,57
<b>NFS T24</b>			
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	12,1 ± 1,7	11,9 ± 1,8	0,79
<b>Leucocytes (G/l)</b>	18,1 ± 5,1	17,3 ± 3,3	0,31
<b>Neutrophiles (G/l)</b>	15,4 ± 4,7	15,2 ± 3,1	0,40
<b>Eosinophiles (G/l)</b>	0 ± 0	0 ± 0	1
<b>Basophiles (G/l)</b>	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0	0,26
<b>Lymphocytes (G/l)</b>	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,19
<b>Monocytes (G/l)</b>	1,6 ± 0,7	1,0 ± 0,4	0,02

Tableau 3 : Moyenne des variations du niveau de ROS entre T0-T1 et T0-T24 des groupes lidocaïne et sans lidocaïne.

	<b>Avec lidocaïne</b>	<b>Sans lidocaïne</b>	<b>p</b>
	<b>n = 10</b>	<b>n = 10</b>	
<b>Delta ROS T0-T1 (%)</b>			
Granulocytes	-24,1 % ± 21,9	1,8 % ± 24,8	0,02
Lymphocytes	5,9 % ± 84,7	-10,2 % ± 12,1	0,97
Monocytes	-6,0 % ± 17,9	6,8 % ± 42,3	0,57
<b>Delta ROS T0-T24 (%)</b>			
Granulocytes	-9,7 % ± 51,6	00-19,0 % ± 34,4	0,68
Lymphocytes	16,7 % ± 67,3	-13,7 % ± 46,9	0,57
Monocytes	29,4 % ± 92,9	-0,7 % ± 16,9	0,90

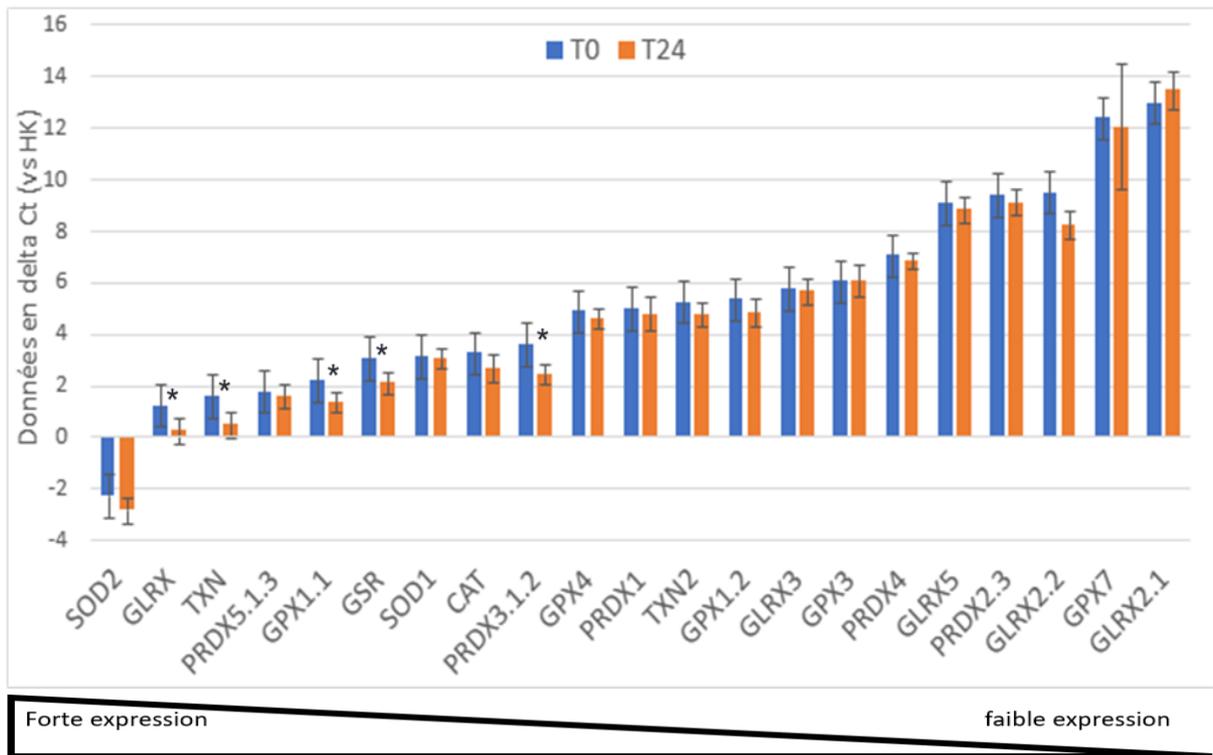


Figure 3 : Comparaison des antioxydogrammes T0 et T24 des 20 patients sans distinction de groupe. Les gènes les plus fortement exprimés sont situés à gauche du graphique (SOD2, GLRX, TXN) et les moins exprimés à droite. Les différents gènes antioxydants sont comparés à des gènes de références (exprimés de façon forte et constante, représentés par le 0). SOD2 est le seul gène plus exprimé que les gènes de référence.

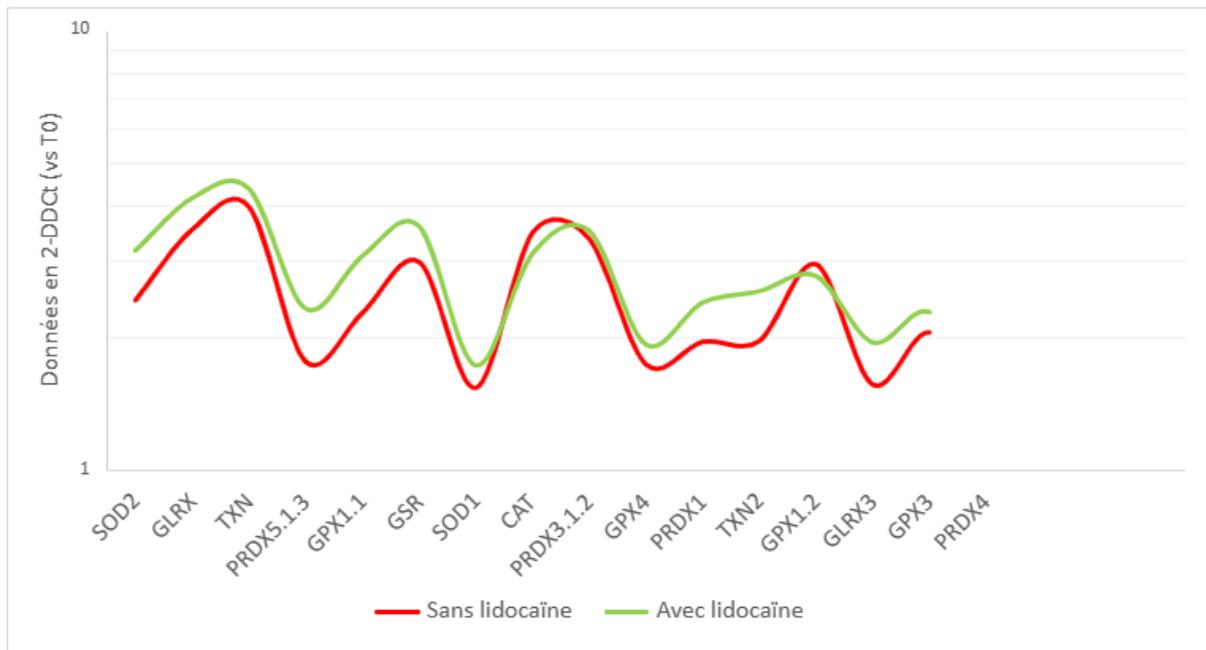


Figure 4 : Comparaison des antioxydogrammes (expression génique) des groupes lidocaïne et sans lidocaïne. L'expression génique à T24 est normalisée par rapport à celle de T0.

## Discussion

Cette étude a montré que les patients bénéficiant d'une chirurgie intracrânienne carcinologique recevant de la lidocaïne à dose analgésique au bloc opératoire par rapport à ceux n'en recevant pas avaient un stress oxydatif moins élevé au niveau des granulocytes avec une baisse précoce du niveau de ROS mais sans surexpression des gènes antioxydants à 24h.

Notre étude préliminaire est la première évaluant l'effet de la lidocaïne en peropératoire à dose analgésique sur le niveau de ROS et l'expression des gènes antioxydants. Nous avons fait le choix d'inclure des patients bénéficiant d'un seul type de chirurgie (tumorale intracrânienne) pour une prise en charge peropératoire standardisée et qui nécessitait la pose d'un cathéter artériel pour que cette étude reste non interventionnelle. Ce choix a permis d'obtenir des groupes homogènes au niveau des caractéristiques des patients (tableau 1) et aussi de par la prise en charge standardisée au bloc opératoire avec une PaO<sub>2</sub> et un pH similaires entre les 2 groupes. En effet l'hyperoxie peropératoire augmente le stress oxydatif par 3 mécanismes. Le premier en augmentant le niveau de ROS des leucocytes par alimentation excessive de la chaîne respiratoire mitochondriale. Le deuxième en augmentant la production d'espèce réactive de l'azote secondaire à la réaction entre les ROS et le NO. La troisième par l'activation de la peroxydation lipidique (27, 28). Une étude *in vitro* a montré que l'acidose extracellulaire augmentait la production de ROS dans les cellules cancéreuses du sein, mais il n'existe pas d'étude ayant été réalisée sur des cellules saines (29). De plus le pH n'était pas différent dans les groupes lidocaïne et sans lidocaïne.

Par ailleurs l'indication de la lidocaïne ne devait pas être fortement recommandée pour pouvoir obtenir un groupe contrôle. La dose de lidocaïne utilisée (bolus de 2 mg/kg puis relais de 2 mg/kg/h) était conforme aux recommandations de la SFAR (bolus de 1-2 mg/kg puis 1-2 mg/kg/h). Une étude précédente incluant des patients bénéficiant d'une colectomie avec une analgésie associant de la lidocaïne retrouvait une concentration moyenne de lidocaïne de  $1,8 \pm 0,5$  µg/ml une heure après l'injection d'un bolus de 1,5mg/kg relayée par 2mg/kg/h en IVSE (30). Dans notre étude la lidocainémie était similaire une heure après le bolus,  $1,7 \pm 0,5$  µg/ml (annexe 6). La réalisation de dosages à trois moments différents chez les mêmes patients permettait de s'affranchir de la variabilité

interindividuelle dans l'évaluation de l'effet de la lidocaïne (avant/après) et la comparaison avec un groupe contrôle permettait indirectement de confirmer l'importance de cet effet. Pour mettre en évidence cet effet de la lidocaïne sur le stress oxydatif nous avons choisi d'étudier à la fois la quantification des ROS par cytométrie en flux (T0, T1 et T24) mais aussi l'activation des gènes antioxydants par la réalisation d'antioxydogrammes (T0 et T24). La réalisation d'un antioxydogramme à T0 permettait de décrire que l'état basal de l'expression des gènes analysés autorisait une réponse complète à un stress oxydant. Le second antioxydogramme à T24 permettait la comparaison de la variation de l'expression génique entre T0 et T24.

La lidocaïne diminue précocement le niveau de ROS dans les granulocytes à 1h du début de son administration mais son effet n'est pas retrouvé à 24h dans les trois sous-populations leucocytaires. L'absence d'effet sur le niveau de ROS à T24 des trois sous-populations leucocytaires de la lidocaïne pourrait être due à l'utilisation de corticoïdes entre T1 et T24 chez 19 patients mais leur utilisation était équilibrée entre les deux groupes. Les corticoïdes sont connus pour avoir un rôle sur le stress oxydatif en stimulant la production d'enzymes antioxydantes (paraoxonase, arylestérase, superoxyde dismutase, Gpx) (31, 32). Leur effet sur le niveau de ROS des leucocytes n'est pas connu. La demi-vie d'élimination de la lidocaïne étant de 1 à 2 heures (33) son effet sur le niveau de ROS ne pourrait être que temporaire et avoir disparu à T24.

Cet effet précoce de la lidocaïne n'a pas été retrouvé sur les monocytes ou les lymphocytes. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les sous-populations leucocytaires ont des profils métaboliques glycolytiques et oxydatifs distincts avec des taux de consommation d'oxygène et d'acidification extracellulaire différents (34). L'utilisation de sondes spécifiques pour l'évaluation des ROS mitochondriaux pourrait permettre de mieux expliquer ces variations.

Dans le groupe contrôle (sans lidocaïne), le niveau de ROS des trois sous-populations leucocytaires était similaire aux trois temps (T0, T1, T24). L'incision et les drogues administrées pendant l'induction n'ont donc pas eu d'influence sur le niveau de ROS. Une étude *in vivo* chez l'animal a montré que le niveau de ROS commençait à augmenter 4h après une lésion du système nerveux central et continuait de s'élever jusqu'à 24h après (35). Le prélèvement T1 était probablement réalisé trop tôt pour mettre en évidence une

augmentation du niveau de ROS. En ce qui concerne le temps T24, l'incision chirurgicale en neurochirurgie était peut-être trop petite pour produire un stress oxydatif suffisant pour mettre en évidence une activité de la lidocaïne sur le niveau de ROS de toutes les sous-populations leucocytaires. Il a été montré que de faibles lésions chirurgicales produisaient un stress oxydatif moins important que des lésions chirurgicales plus importantes (36). Mais aucune étude n'a été réalisée chez l'homme pour étayer nos résultats du niveau de ROS à 24h de l'incision.

La diminution précoce du niveau de ROS semble s'accompagner d'une augmentation globale de l'activité antioxydante mais aucune différence significative n'est mise en évidence. Une des hypothèses évoquées devant l'absence de différence significative est le manque de puissance car une tendance semble apparaître sur la figure 4 avec une courbe lidocaïne qui se trouve en grande partie au-dessus de la courbe sans lidocaïne. Cette tendance pourrait être en accord avec l'étude *Zhang et al.* de 2021 qui montrait qu'une utilisation de lidocaïne en peropératoire d'une cure d'anévrisme intracrânien diminuait le stress oxydatif, notamment à 24h du début de l'intervention, par le biais d'une augmentation de la SOD et d'une diminution du MDA (19). La superoxyde dismutase 2 codée par le gène SOD2 est une enzyme antioxydante dont le rôle est de transformer l'ion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et en dioxygène. La thiorédoxine codée par le gène TXN a une action antioxydante en réduisant les résidus oxydés de cystéine et en clivant les ponts disulfures qui sont des liaisons covalentes formées par oxydation. La glutathion peroxydase 1 codée par le gène GPX1 possède une action antioxydante majeure en catalysant la réduction du peroxyde d'hydrogène en eau et la réduction des peroxydes lipidiques en alcools correspondants. La peroxyde réductase dépendant de la thyroxine et la catalase, codées par les gènes PRDX3 et CAT catalysent également la réduction du peroxyde d'hydrogène en eau. La glutathion réductase et la glutaredoxine-1 codées respectivement par les gènes GSR et GLRX sont des oxydoréductases permettant de réduire le disulfure de glutathion en glutathion en utilisant la NADPH. L'activation de ces gènes a donc un effet antioxydant majeur.

Cette discordance entre l'augmentation du niveau de ROS et l'absence de surexpression des gènes antioxydants ne permet pas de suggérer que la lidocaïne possède un effet

protumoral. Les études précédentes réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal semblaient montrer une action antitumorale de la lidocaïne (15). Mais son action au niveau moléculaire n'est pas clairement comprise et les résultats chez l'homme pourraient être différents. Une seule étude a été réalisée chez l'homme. Cette étude rétrospective notait qu'une injection peropératoire de lidocaïne était associée à une meilleure survie dans la chirurgie pour cancer du pancréas (16). De par son caractère rétrospectif cette étude était associée à de nombreux biais et facteurs de confusion, notamment la moindre utilisation d'opioïdes en péri-opératoire dans le groupe lidocaïne. Ainsi, au regard de nos résultats, l'utilisation de la lidocaïne en peropératoire d'une chirurgie carcinologique ou de manière concomitante à une chimiothérapie (CHIP) pourrait dans l'une favoriser la quiescence des cellules souches tumorales et l'émergence de métastases à long terme, et dans l'autre induire une résistance à la chimiothérapie. Aucune étude prospective randomisée n'a encore été réalisée pour définir si l'utilisation de la lidocaïne pouvait avoir un impact sur le stress oxydatif, les récurrences du cancer et la survie à long terme.

Quel que soit le groupe nous avons noté une surexpression postopératoire des gènes antioxydants. Cette constatation est en accord avec les études précédentes qui montraient une augmentation postopératoire de thioredoxine (37), de glutathion peroxydase (38) et de peroxyredoxine (39) dans la chirurgie de hanche et la cholécystectomie. Cette surexpression ne semble pas en rapport avec l'importance de l'inflammation systémique et de l'agression tissulaire.

En dehors de la lidocaïne tous les patients ont reçu du propofol et des opioïdes connus pour avoir un effet sur le stress oxydatif. Il a été montré que le propofol pouvait augmenter le niveau de ROS intracellulaire des cellules cancéreuses *in vitro* et ainsi avoir un effet antitumoral en favorisant l'apoptose et la ferroptose (40). Cette dernière est une forme de mort cellulaire causée par une peroxydation lipidique importante. Ces données *in vitro* sont supportées par des études cliniques rétrospectives qui suggéraient que l'anesthésie intraveineuse par propofol serait associée à une meilleure survie globale des patients, par rapport à l'anesthésie par agents volatils (10). Les opioïdes par leurs effets immunosuppresseurs et pro inflammatoires favorisent la tumorigenèse en augmentant la prolifération, la migration, l'invasion des cellules cancéreuses et leur résistance aux thérapeutiques antitumorales. Mais d'un autre côté, ils augmentent le niveau de ROS et

diminuent parallèlement la production d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase (41). Ils possèdent donc une action protumorale malgré l'augmentation du stress oxydatif. Le thiopental administré chez deux patients du groupe lidocaïne entre T0 et T1 a également un effet antioxydant en diminuant la production de ROS au niveau des granulocytes neutrophiles par l'inhibition de la protéine kinase C (42) et par la baisse de la concentration intracellulaire de calcium, ce qui pourrait potentiellement avoir eu une incidence sur les résultats.

Notre étude préliminaire a plusieurs limites. Premièrement elle n'a pas été randomisée et a inclus un petit nombre de patients. Toutefois nous avons pu mettre en évidence une baisse précoce du niveau de ROS dans les granulocytes dans le groupe lidocaïne mais sans surexpression des gènes antioxydants. La deuxième est inhérente à la méthodologie qui est observationnelle, les protocoles d'anesthésie n'étant pas parfaitement identiques notamment en ce qui concerne le traitement préopératoire. Cependant les groupes étaient homogènes. Troisièmement l'évaluation du niveau de ROS et de l'expression génique antioxydante était réalisée sur des cellules non cancéreuses et la lidocaïne pourrait avoir un effet différent sur les cellules cancéreuses.

En conclusion, notre étude a mis en évidence que les patients ayant reçu de la lidocaïne à dose analgésique au bloc opératoire avaient un stress oxydatif moins élevé que ceux n'en ayant pas reçu avec une baisse précoce du niveau de ROS dans les granulocytes. Ces résultats peuvent remettre en cause l'utilisation de la lidocaïne en chirurgie carcinologique et dans le cadre de chimiothérapie peropératoire (CHIP) même s'il n'a pas été mis en évidence de surexpression des gènes antioxydants. Toutefois, les résultats de cette étude préliminaire doivent être confirmés par la réalisation d'études randomisées avec l'évaluation peropératoire du niveau de ROS et des gènes antioxydants dans des cellules cancéreuses.

## Bibliographie

1. Filipovic M, Jeger RV, Girard T, Probst C, Pfisterer M, Gürke L, Studer W, Seeberger MD. Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2005 Jan;60(1):5-11. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03996.x. PMID: 15601265.
2. Azevedo VL, Silveira MA, Santos JN, Braz JR, Braz LG, Módolo NS. Postoperative renal function evaluation, through RIFLE criteria, of elderly patients who underwent femur fracture surgery under spinal anesthesia. *Ren Fail*. 2008;30(5):485-90. doi: 10.1080/08860220802060398. PMID: 18569927.
3. Veiga-Gil L, Pueyo J, López-Olaondo L. Postoperative nausea and vomiting: physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017 Apr;64(4):223-232. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2016.10.001. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28041609.
4. Evered LA, Silbert BS. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2018 Aug;127(2):496-505. doi: 10.1213/ANE.0000000000003514. PMID: 29889707.
5. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, Viscusi ER, Narouze S, Davis FN, Ritchie EC, Lubenow TR, Hooten WM. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Jul;43(5):521-546. doi: 10.1097/AAP.0000000000000808. PMID: 29870458; PMCID: PMC6023575.
6. L'activité hospitalière en cancérologie - Les chiffres du cancer en France (e-cancer.fr)
7. Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable (has-sante.fr)
8. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med*. 2018 Jan 18;16(1):8. doi: 10.1186/s12967-018-1389-7. PMID: 29347949; PMCID: PMC5774104.

9. Boavista Barros Heil L, Leme Silva P, Ferreira Cruz F, Pelosi P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulatory effects of anesthetic agents in perioperative medicine. *Minerva Anesthesiol.* 2020 Feb;86(2):181-195. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13627-9. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31680494.
10. Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, Hiller J, Riedel B; Global Onco-Anesthesia Research Collaboration Group. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anaesth.* 2019 May;66(5):546-561. English. doi: 10.1007/s12630-019-01330-x. Epub 2019 Mar 4. Erratum in: *Can J Anaesth.* 2019 Aug;66(8):1007-1008. PMID: 30834506.
11. Lu H, Zhang H, Weng ML, Zhang J, Jiang N, Cata JP, Ma D, Chen WK, Miao CH. Morphine promotes tumorigenesis and cetuximab resistance via EGFR signaling activation in human colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2021 Jun;236(6):4445-4454. doi: 10.1002/jcp.30161. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33184860.
12. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs.* 2018 Aug;78(12):1229-1246. doi: 10.1007/s40265-018-0955-x. PMID: 30117019.
13. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 4;6(6):CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub3. PMID: 29864216; PMCID: PMC6513586.
14. Bi Y, Ye Y, Ma J, Tian Z, Zhang X, Liu B. Effect of perioperative intravenous lidocaine for patients undergoing spine surgery: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 25;99(48):e23332. doi: 10.1097/MD.00000000000023332. PMID: 33235097; PMCID: PMC7710210.
15. Wall TP, Buggy DJ. Perioperative Intravenous Lidocaine and Metastatic Cancer Recurrence - A Narrative Review. *Front Oncol.* 2021 Aug 2;11:688896. doi: 10.3389/fonc.2021.688896. PMID: 34408981; PMCID: PMC8365881.

16. Zhang H, Yang L, Zhu X, Zhu M, Sun Z, Cata JP, Chen W, Miao C. Association between intraoperative intravenous lidocaine infusion and survival in patients undergoing pancreatectomy for pancreatic cancer: a retrospective study. *Br J Anaesth*. 2020 Aug;125(2):141-148. doi: 10.1016/j.bja.2020.03.034. Epub 2020 May 28. PMID: 32475684.
17. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y. Inhibitory effect of local anaesthetics on reactive oxygen species production by human neutrophils. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Apr;41(4):524-8. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04735.x. PMID: 9150783.
18. Billert H, Czerniak K, Bednarek E, Kulińska K. Effects of local anesthetics on the respiratory burst of cord blood neutrophils in vitro. *Pediatr Res*. 2016 Aug;80(2):258-66. doi: 10.1038/pr.2016.68. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27055189.
19. Zhang J, Zhang H, Zhao L, Zhao Z, Liu Y. Effect and Mechanism of Lidocaine Pretreatment Combined with Dexmedetomidine on Oxidative Stress in Patients with Intracranial Aneurysm Clipping. *J Healthc Eng*. 2021 Nov 24;2021:4293900. doi: 10.1155/2021/4293900. PMID: 34868518; PMCID: PMC8635897.
20. Gardès-Albert M. Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène [Physico-chemical aspects of reactive oxygen species]. *Ann Pharm Fr*. 2006 Nov;64(6):365-72. French. doi: 10.1016/s0003-4509(06)75331-7. PMID: 17119465.
21. Arfin S, Jha NK, Jha SK, Kesari KK, Ruokolainen J, Roychoudhury S, Rathi B, Kumar D. Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 22;10(5):642. doi: 10.3390/antiox10050642. PMID: 33922139; PMCID: PMC8143540.
22. Ding S, Li C, Cheng N, Cui X, Xu X, Zhou G. Redox Regulation in Cancer Stem Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:750798. doi: 10.1155/2015/750798. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26273424; PMCID: PMC4529979.
23. Vignon C, Lachot S, Foucault A, Ravalet N, Gyan E, Picou F, Herault B, Le Nail LR, Bene MC, Herault O. Reactive oxygen species levels differentiate CD34+ human progenitors based on CD38 expression. *Cytometry B Clin Cytom*. 2020 Nov;98(6):516-521. doi: 10.1002/cyto.b.21948. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886395.

24. Lacombe F, Durrieu F, Briaux A, Dumain P, Belloc F, Bascans E, Reiffers J, Boisseau MR, Bernard P. Flow cytometry CD45 gating for immunophenotyping of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1997 Nov;11(11):1878-86. doi: 10.1038/sj.leu.2400847. PMID: 9369421.
25. Picou F, Vignon C, Debeissat C, Lachot S, Kosmider O, Gallay N, Foucault A, Estienne MH, Ravalet N, Bene MC, Domenech J, Gyan E, Fontenay M, Herault O. Bone marrow oxidative stress and specific antioxidant signatures in myelodysplastic syndromes. *Blood Adv*. 2019 Dec 23;3(24):4271-4279. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000677. PMID: 31869414; PMCID: PMC6929385.
26. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paepe A, Speleman F. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002 Jun 18;3(7):RESEARCH0034. doi: 10.1186/gb-2002-3-7-research0034. Epub 2002 Jun 18. PMID: 12184808; PMCID: PMC126239.
27. Ottolenghi S, Sabbatini G, Brizzolari A, Samaja M, Chiumello D. Hyperoxia and oxidative stress in anesthesia and critical care medicine. *Minerva Anesthesiol*. 2020 Jan;86(1):64-75. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13906-5. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31680497.
28. Hafner C, Pramhas S, Schaubmayr W, Assinger A, Gleiss A, Tretter EV, Klein KU, Scharbert G. Brief High Oxygen Concentration Induces Oxidative Stress in Leukocytes and Platelets: A Randomized Cross-over Pilot Study in Healthy Male Volunteers. *Shock*. 2021 Sep 1;56(3):384-395. doi: 10.1097/SHK.0000000000001728. PMID: 33725433.
29. Gupta SC, Singh R, Pochampally R, Watabe K, Mo YY. Acidosis promotes invasiveness of breast cancer cells through ROS-AKT-NF- $\kappa$ B pathway. *Oncotarget*. 2014 Dec 15;5(23):12070-82. doi: 10.18632/oncotarget.2514. PMID: 25504433; PMCID: PMC4322981.
30. Greenwood E, Nimmo S, Paterson H, Homer N, Foo I. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery-measurement of plasma levels. *Perioper Med (Lond)*. 2019 Feb 26;8:1. doi: 10.1186/s13741-019-0112-4. PMID: 30858969; PMCID: PMC6390549.
31. Cura M, Koç A, Aksoy N, Özdemir ZC. Effect of short-term, high-dose methylprednisolone on oxidative stress in children with acute immune thrombocytopenia. *Blood Res*. 2016

Dec;51(4):261-267. doi: 10.5045/br.2016.51.4.261. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28090489; PMCID: PMC5234230.

32. Firat T, Kukner A, Ayturk N, Gezici AR, Serin E, Ozogul C, Tore F. The Potential Therapeutic Effects of Agmatine, Methylprednisolone, and Rapamycin on Experimental Spinal Cord Injury. *Cell J*. 2021 Nov;23(6):701-707. doi: 10.22074/cellj.2021.7198. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34939764; PMCID: PMC8665976.

33. Résumé des caractéristiques du produit - LIDOCAINE AGUETTANT 20 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable - Base de données publique des médicaments (medicaments.gouv.fr)

34. Kramer PA, Ravi S, Chacko B, Johnson MS, Darley-Usmar VM. A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: implications for their use as bioenergetic biomarkers. *Redox Biol*. 2014 Jan 10;2:206-10. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.026. PMID: 24494194; PMCID: PMC3909784.

35. Azbill RD, Mu X, Bruce-Keller AJ, Mattson MP, Springer JE. Impaired mitochondrial function, oxidative stress and altered antioxidant enzyme activities following traumatic spinal cord injury. *Brain Res*. 1997 Aug 15;765(2):283-90. doi: 10.1016/s0006-8993(97)00573-8. PMID: 9313901.

36. Stipancic I, Zarkovic N, Servis D, Sabolović S, Tatzber F, Busic Z. Oxidative stress markers after laparoscopic and open cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2005 Aug;15(4):347-52. doi: 10.1089/lap.2005.15.347. PMID: 16108734.

37. Wu XM, Xu WC, Yu YJ, Han L, Zhang J, Yang LJ. Postoperative serum thioredoxin concentrations correlate with delirium and cognitive dysfunction after hip fracture surgery in elderly patients. *Clin Chim Acta*. 2017 Mar;466:93-97. doi: 10.1016/j.cca.2017.01.009. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28093200.

38. Kärkkäinen J, Aspinen S, Harju J, Juvonen P, Pulkki K, Eskelinen M. Plasma Glutathione Peroxidase (GPX1) Levels and Oxidative Stress in Gallstone Patients Operated with Two Different Cholecystectomy Techniques: A Randomized Study with Special Reference to Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2017 Dec;37(12):6921-6927. doi: 10.21873/anticancer.12156. PMID: 29187474.

39. Liu J, Rong CT, Li Y, Liu XX, Wang WT, Li N. Vasectomy induces oxidative stress and up-regulates the expression of peroxiredoxins in mouse testis in short and early periods after surgery. *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1920-6. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.007. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24440237.
40. Sun C, Liu P, Pei L, Zhao M, Huang Y. Propofol Inhibits Proliferation and Augments the Anti-Tumor Effect of Doxorubicin and Paclitaxel Partly Through Promoting Ferroptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Front Oncol*. 2022 Mar 28;12:837974. doi: 10.3389/fonc.2022.837974. PMID: 35419287; PMCID: PMC8996258.
41. Zahmatkesh M, Kadkhodae M, Salarian A, Seifi B, Adeli S. Impact of opioids on oxidative status and related signaling pathways: An integrated view. *J Opioid Manag*. 2017 Jul/Aug;13(4):241-251. doi: 10.5055/jom.2017.0392. PMID: 28953316.
42. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg*. 1998 Jan;86(1):159-65. doi: 10.1097/00000539-199801000-00032. PMID: 9428872.

## Annexes

Annexe 1 : Amorces utilisées dans cette étude.

Noms des gènes	Amorce sens	Amorce antisens
<i>ACTB</i>	attggcaatgagcggttc	cgtggatgccacaggact
<i>B2M</i>	ttctggcctgcaggctatc	tcagcaaatttgactttacattc
<i>CAT</i>	cgcagttcggttctccac	gggtcccgaactgtgtca
<i>GAPDH</i>	agccacatcgctcagacac	gccaatacagaccaaacc
<i>GLRX var1&amp;2</i>	ggcttctggaattgtcgat	tgcatccgcctatacaatctt
<i>GLRX2 var1</i>	gtggcactcgctggaatc	cgctcgctaaattctccaaagat
<i>GLRX2 var2</i>	gctggtttgagcaggag	ccaaagatgatgatgtattgctct
<i>GLRX3</i>	tcctcaagaaccacgctgt	tgagaagatatcaaaactgtaaactg
<i>GLRX5</i>	gtgataactggggcgtgtt	actcaggcatgcacagca
<i>GPX1var1</i>	caaccagttgggcatcag	gtcacctcgcacttctcg
<i>GPX1var2</i>	cccttgttgtggttagaacg	gagagaagggcagctagaacc
<i>GPX2</i>	gtccttggttccttcg	tggtcaggatctcctcattctg
<i>GPX3</i>	cagagatccttctaccctcaa	ccctttctcaaagagctgga
<i>GPX4 var1/2/3</i>	tacggacccatggaggag	ccacacacttgaggagctagaa
<i>GPX7</i>	ccatcctgccttcaagtacc	ttccatctggggctactagg
<i>GSR</i>	tgccagcttaggaataaccag	cctgcaccaacaatgacg
<i>PRDX1 var1/2/3</i>	cactgacaacatggggaagt	tttctcttttgacatcagg
<i>PRDX2 var1</i>	gccttcagtacacagacgag	gttgggcttaatcgtgtcact
<i>PRDX2 var3</i>	gcaactcagatgcaactctatctact	tgaactggagtttccatcttcat
<i>PRDX3 var1/2</i>	ctggacaccggattctccta	gggtgatctactgatttaccttctg
<i>PRDX4</i>	gcacctaagcaaagcgaaga	aaattctccatcgcacagc
<i>PRDX5 var1/3</i>	tcctggctgatcccactg	atgccatcctgtaccacat
<i>PRDX5 var2</i>	caccctggatgttcaa	ggacaccagcgaatcatctagt
<i>PRDX6</i>	caatagacagtgttgaggaccatc	tttctgtgggctcttcaaa
<i>SOD1</i>	gcatcatcaatttcgagcag	caggccttcagtcagtcctt
<i>SOD2</i>	tccactgcaaggaacaacag	taagcgtgctcccacat
<i>SOD3</i>	ctctctttcaggagagaaagctc	aacacagtagcgcagcat
<i>TXN</i>	ttacagccgctcgtcaga	ggcttctgaaaagcagctt
<i>TXN2</i>	gagacaccagtgggtgtgga	gcttggccaccatcttctc

Annexe 2 : Traitements utilisés entre T1 et T24.

Médicaments	
<b>Groupe avec lidocaïne</b>	
Patient 1	Paracétamol, morphine, ondansétron, CGR, PFC
Patient 2	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine
Patient 3	Méthylprednisolone, paracétamol, dropéridol, morphine, néfopam
Patient 4	Méthylprednisolone, paracétamol, dropéridol, morphine, lévétiracétam
Patient 5	Méthylprednisolone, paracétamol, dropéridol, morphine, candésartan
Patient 6	Méthylprednisolone, paracétamol, dropéridol, morphine, lévétiracétam
Patient 7	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine, lévétiracétam
Patient 8	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine
Patient 9	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine
Patient 10	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine, CGR, PFC
<b>Groupe sans lidocaïne</b>	
Patient 11	Méthylprednisolone, paracétamol, dropéridol, morphine
Patient 12	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine, kétoprofène
Patient 13	Méthylprednisolone, paracétamol, dropéridol, morphine, CGR, PFC, insuline, lévétiracétam, esmolol
Patient 14	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine
Patient 15	Méthylprednisolone, CGR, PFC, acide tranexamique, amiodarone
Patient 16	Méthylprednisolone, paracétamol, dropéridol, morphine, amlodipine
Patient 17	Méthylprednisolone, paracétamol, dropéridol, morphine
Patient 18	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine, lormétazépan
Patient 19	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine, lévétiracétam
Patient 20	Méthylprednisolone, paracétamol, morphine, néfopam

### Annexe 3 : Traitements préopératoires des patients.

Médicaments	
Groupe avec lidocaïne	
Patient 1	Béclométasone, montélukast, fluticasone, salbutamol, salmétérol
Patient 2	
Patient 3	Enalapril, permixon
Patient 4	Amlodipine, clonazépam, méthylprednisolone, néfopam, pantoprazole
Patient 5	Candésartan, desloratadine, méthylprednisolone, simvastatine
Patient 6	Kardegic, oxazépam, pravastatine
Patient 7	Oxazépam
Patient 8	Esoméprazole, simvastatine
Patient 9	Bisoprolol, carbimazole, méthylprednisolone
Patient 10	Indapamide, méthylprednisolone, périndopril
Groupe sans lidocaïne	
Patient 11	Latanoprost, méthylprednisolone
Patient 12	
Patient 13	Acétazolamide, gabapentine, gliclazide, lopéramide, sitagliptine
Patient 14	Méthylprednisolone, néfopam, ondansétron, paracétamol
Patient 15	Apixaban, amlodipine, gliclazide, hydrochlorothiazide, metformine, urapidil, valsartan
Patient 16	Amlodipine, lansoprazole, méthylprednisolone, paracétamol
Patient 17	Alprazolam, pantoprazole, prednisone oxazépam
Patient 18	Gabapentine
Patient 19	Prednisone, lévétiracétam
Patient 20	Prednisone

Annexe 4 : Médiane (Q1 ; Q3) de la variation du niveau de ROS entre T0-T1 et T0-T24 des groupes lidocaïne et sans lidocaïne.

	<b>Avec lidocaïne</b>	<b>Sans lidocaïne</b>	<b>p</b>
	<b>n = 10</b>	<b>n = 10</b>	
<b>Delta ROS T0-T1 (%)</b>			
Granulocytes	-23,3 (-33,4 ; -16,9)	-3,5 (-8,8 ; 8,8)	0,02
Lymphocytes	-10,3 (-49,3 ; 20,5)	-10,2 (-20,7 ; -2,4)	0,97
Monocytes	-9,5 (-11,8 ; -3,7)	-7,3 (-11,2 ; 12,2)	0,57
<b>Delta ROS T0-T24 (%)</b>			
Granulocytes	-28,5 (-43,1 ; 35,9)	-34,3 (-43,2 ; 5,2)	0,68
Lymphocytes	16,6 (-43,5 ; 56,1)	-32,2 (-50,6 ; 16,2)	0,57
Monocytes	-10,6 (-25,1 ; 20,5)	1,5 (-12,9 ; 8,1)	0,90

Annexe 5 : Comparaison des antioxydogrammes (expression génique) des groupes lidocaïne et sans lidocaïne. L'expression génique à T24 est normalisée par rapport à celle de T0.

	<b>Avec lidocaïne</b>	<b>Sans lidocaïne</b>	<b>p</b>
	<b>2-DDCt</b>	<b>2-DDCt</b>	
<b>SOD2</b>	3,2 ± 1,2	2,4 ± 0,9	0,64
<b>GLRX</b>	4,2 ± 1,5	3,5 ± 1,4	0,76
<b>TXN</b>	4,4 ± 1,7	4,0 ± 1,7	0,87
<b>PRDX5.1.3</b>	2,3 ± 1,0	1,8 ± 0,6	0,63
<b>GPX1.1</b>	3,1 ± 0,9	2,3 ± 0,7	0,48
<b>GSR</b>	3,6 ± 1,3	3,0 ± 1,0	0,71
<b>SOD1</b>	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,5	0,79
<b>CAT</b>	3,1 ± 1,1	3,5 ± 2,2	0,88
<b>PRDX3.1.2</b>	3,5 ± 1,2	3,4 ± 1,1	0,93
<b>GPX4</b>	1,9 ± 0,5	1,7 ± 0,5	0,80
<b>PRDX1</b>	2,4 ± 0,7	2,0 ± 0,9	0,68
<b>TXN2</b>	2,5 ± 0,8	2,0 ± 0,7	0,57
<b>GPX1.2</b>	2,8 ± 1,0	2,9 ± 1,1	0,91
<b>GLRX3</b>	1,9 ± 0,6	1,6 ± 0,5	0,62
<b>GPX3</b>	2,3 ± 1,0	2,0 ± 0,8	0,85
<b>PRDX4</b>	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,4	0,91

Annexe 6 : Concentrations plasmatiques de lidocaïne.

---

	Lidocaïnémie (µg/ml)
Patient 1	1,8
Patient 2	2,0
Patient 3	0,8
Patient 4	0,9
Patient 5	1,8
Patient 6	2,3
Patient 7	2,2
Patient 8	1,8
Patient 9	2,2
Patient 10	1,6

---

**Vu, le Directeur de Thèse**

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'A' followed by several horizontal strokes.

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

**GUILLOT Pierre**

59 pages – 9 tableaux – 4 figures

**Introduction :** Il existe en peropératoire une augmentation du stress oxydatif qui correspond à un déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les défenses antioxydantes. La lidocaïne est un anesthésique local qui pourrait avoir un effet sur le stress oxydatif mais il n'existe pas d'étude clinique peropératoire. Une baisse du niveau de ROS inhibe la progression des cellules tumorales mais favorise l'apparition de métastases à long terme. Une modification du stress oxydatif pourrait donc avoir un effet synergique avec les anti-cancéreux pré et peropératoires. Le stress oxydatif peut être évalué par le biais du niveau de ROS et de la réponse antioxydante en réalisant un antioxydogramme. L'objectif de cette étude était de comparer sur les sous-populations leucocytaires l'effet de la lidocaïne sur le stress oxydatif en mesurant le niveau de ROS et en réalisant un antioxydogramme chez des patients bénéficiant d'une analgésie multimodale comprenant ou non de la lidocaïne.

**Matériels et Méthodes :** Etude préliminaire non randomisée avec accord du comité d'éthique incluant 10 patients dans le groupe lidocaïne et 10 dans le groupe sans lidocaïne. Selon les habitudes de l'anesthésiste-réanimateur, injection ou non d'un bolus de lidocaïne de 2 mg/kg à l'induction de l'anesthésie suivie d'une perfusion continue de 2 mg/kg/h en peropératoire. Prélèvements de tubes sanguins supplémentaires à 3 moments distincts : lors de la pose de la voie veineuse avant l'induction (ROS et antioxydogramme), 1h après l'induction (ROS) et à 24h du début de l'intervention (ROS et antioxydogramme). Les pourcentages de variation des niveaux de ROS étaient calculés entre T0 et T1, et T0 et T24 sur les différentes sous-populations leucocytaires. Les antioxydogrammes des 2 groupes étaient comparés à T0 et T24.

**Résultats :** La variation du niveau de ROS des granulocytes entre T0 et T1 était plus bas dans le groupe lidocaïne que dans le groupe sans lidocaïne (-24,1% vs 1,8% ; p = 0,02). Il n'y avait pas de différence entre T0 et T24 au niveau de toutes les sous-populations leucocytaires, ainsi qu'entre T0 et T1 pour les lymphocytes et les monocytes. La comparaison des antioxydogrammes de T0 et T24 ne mettait pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes.

**Conclusion :** Cette étude a montré que les patients recevant de la lidocaïne à dose analgésique au bloc opératoire avaient un stress oxydatif moins élevé par rapport à ceux n'en recevant pas au niveau des granulocytes avec une baisse précoce du niveau de ROS mais sans surexpression des gènes antioxydants à 24h.

**Mots clés :** Stress oxydatif, ROS, Antioxydogramme, Lidocaïne, Cancer, Peropératoire

**Jury :**

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND

Directeur de thèse : Professeur Marc LAFFON

Membres du Jury : Docteur Thomas BISSIERES

Professeur Olivier HERAULT

Date de soutenance : le 17 Octobre 2023