

ALR ET CANCER : QUE FAUT-IL EN PENSER ?

Julien Raft (1) Claude Meistelman (1-2)

(1) Département d'Anesthésie-Réanimation, Nancy Université, Centre Alexis Vautrin, Avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

(2) Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU-Nancy Brabois, Université Henri Poincaré-Nancy I, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Introduction :

La chirurgie carcinologique a des spécificités propres. Elle est pourvoyeuse de douleurs aiguës sévères post-opératoires, mais aussi de douleurs chroniques plus difficiles à traiter. L'analgésie locorégionale (ALR) prend une place de plus en plus importante pour prévenir ce type de douleurs. L'ALR est également décrite comme un facteur associé à une diminution de l'incidence des récurrences de métastases après chirurgie, parfois même à une amélioration du taux de survie des patients après chirurgie néoplasique en l'absence de localisation secondaire. Nous allons faire le point de l'ALR en chirurgie cancérologique sur ces 2 versants.

Du point de vue analgésique

LA CHIRURGIE DU SEIN

La chirurgie cancérologique mammaire est pourvoyeuse de douleurs aiguës post-opératoires sévères ainsi que de douleurs chroniques de type neuropathiques, spécialement en cas de chirurgie invasive (tumorectomie avec curage axillaire ou mastectomie) [1,2]. La douleur chronique est la conséquence de traumatismes chirurgicaux portant sur les nerfs du creux axillaire ou de la paroi thoracique (nerf intercosto-brachial). Elle peut apparaître rapidement ou plusieurs mois après la chirurgie et persister sur plusieurs années. Cinquante pour cent des patientes en présentent un an après leur intervention [3]. Les facteurs de risque de ce type de douleur sont le jeune âge, la section du nerf intercosto-brachial et le curage axillaire [4].

Plusieurs stratégies analgésiques sont aussi bien proposées pour traiter la douleur aiguë post-opératoire que pour limiter une chronicisation. Les infiltrations d'anesthésiques locaux ne montrent aucun bénéfice sur la douleur aiguë ou chronique. Une méta-analyse de 2006 conclut à l'absence d'efficacité de l'infiltration péri-cicatricielle sur la douleur post-opératoire [5]. La douleur chronique n'est pas évaluée pour les infiltrations [6]. Il n'y a pas de démonstration convaincante de l'intérêt des infiltrations malgré une pratique clinique assez répandue. Cette méta-analyse montre par contre que dans quatre études le bloc para-vertébral (BPV) permet de diminuer significativement la douleur à la 6^{ème} et à la 12^{ème} heure post-opératoire, ainsi que l'incidence des nausées/vomissements post-opératoires. Le BPV permet une diminution significative des scores d'évaluation visuelle analogique au repos et en mouvement [7,8]. C'est une technique d'anesthésie performante associée à une sédation [9,10]. Il y a un intérêt manifeste du BPV sur la prévention des douleurs chroniques. L'intensité de la douleur au repos et en mouvement est moins importante lors de la réalisation d'un BPV (douleur à 1 an BPV 43% vs contrôle 77% p=0,008) [11].

L'utilisation de cathéters multi-perforés pour l'infiltration continue d'anesthésiques locaux peut être une alternative au BPV dans la gestion de la douleur post-opératoire aiguë [12]. Sidiropoulou et al. ont évalué l'efficacité d'une infiltration continue de ropivacaïne par deux cathéters multi-perforés sous-cutanés pendant 24 heures, comparée à un BPV, chez des patientes opérées d'une mastectomie avec curage axillaire. La consommation de morphine est

comparable dans les deux groupes, les scores de douleur au repos et en mouvement sont faibles dans les deux groupes mais montrent une supériorité du BPV à la 4^{ème} heure et une supériorité de l'infiltration à la 16^{ème} et 24^{ème} heure.

La reconstruction mammaire par lambeau autologue s'accompagne de douleurs intenses et prolongées pendant au moins 48 heures [13]. Cette chirurgie (ex : reconstruction par lambeau grand dorsal) peut bénéficier d'une analgésie par BPV. L'évaluation du BPV et le bénéfice des cathéters restent à déterminer [14]. Une étude a évalué l'intérêt du BPV continu lors des plasties mammaires de reconstruction sur la perfusion du greffon musculaire effectué à partir du muscle grand dorsal. La pression tissulaire en oxygène au niveau du greffon est supérieure pendant la durée du bloc du fait de la vasodilatation segmentaire qui en est la conséquence. [4,15].

LE BLOC PARAVERTÉBRAL

Les racines des nerfs rachidiens émergent du canal rachidien par le foramen intervertébral et cheminent dans l'espace para-vertébral. Chaque espace para-vertébral communique avec les espaces sus- et sous-jacents. Le BPV était classiquement réalisé à l'aide d'une aiguille de Tuohy. La ponction était réalisée sur une ou plusieurs métamères à 3-4 cm latéralement des apophyses épineuses [16]. Après un contact avec l'apophyse transverse, l'aiguille était orientée pour obtenir la perte de résistance au passage du ligament costo-transversaire supérieur avant injection de l'anesthésique local. Cette méthode étagée et à « l'aveugle » limitait la réalisation du BPV par crainte d'un pneumothorax. En raison des risques pulmonaires, dans le contexte de la chirurgie du sein où l'intensité de la douleur est modérée, il était difficile de recommander la pratique de cette technique en routine à l'aveugle [17]. La ponction écho-guidée a récemment permis de réhabiliter ce bloc en termes de sécurité et de fiabilité. En 2009, Shibata et al. proposent une approche modifiée du BPV sous contrôle échographique [18]. Le patient est installé en décubitus latéral couché sur le côté non-opéré. La sonde d'échographie est appliquée perpendiculairement à l'axe du rachis de façon à avoir une image centrée sur l'apophyse épineuse T3-T4 pour la chirurgie mammaire. La sonde est ensuite translaturée latéralement de quelques centimètres, entre deux côtes, vers le côté à opérer. L'EPV est le triangle délimité dans sa partie médiale par l'apophyse transverse, en avant par la plèvre et en arrière par le muscle intercostal externe. Il est abordé latéralement en réalisant une ponction dans le plan ultrasonore (in plane) avec une aiguille d'ALR de 50 à 80 mm. Après un test d'aspiration préalable, la position correcte de l'aiguille dans l'EPV est alors confirmée par un déplacement antérieur de la plèvre lors de l'injection. L'anesthésique local est ensuite injecté de façon lente et fractionnée, sous contrôle visuel échographique en temps réel, en répétant les tests d'aspiration. Nous observons au fur et à mesure de l'injection, un « remplissage » de l'EPV avec un refoulement antérieur de la plèvre. Le volume total injecté est de 20 ml de ropivacaïne à 0,75 %. Un article récent des AFAR décrit bien cette technique écho-guidée [19].

L'ANALGESIE PERIDURALE

L'analgésie péridurale est à ce jour la technique analgésique la plus efficace pour soulager la douleur et surtout la douleur à la mobilisation après chirurgie abdominale [20]. L'analgésie péridurale, associant des anesthésiques locaux et des morphiniques, diminue les scores de douleur durant les 48 premières heures comparée à la morphine intra-veineuse, au repos et à la mobilisation [21-23]. L'analgésie péridurale thoracique, pendant une durée supérieure ou égale à 48 heures, accélère la reprise du transit [24-26]. L'iléus post-opératoire est constant après chirurgie abdominale. La paralysie du colon dure 48 à 72 heures, alors que celle de l'estomac ne dure que 12 à 24 heures [24]. La durée maximale de présence d'un cathéter n'est pas clairement définie, mais la prudence s'impose au-delà de 3 à 4 jours. La présence de sufentanil dans l'analgésie péridurale apporte un intérêt antalgique indéniable comparée aux autres techniques, mais elle peut faire augmenter la durée de séjour [27]. En effet, la morphine

parentérale, en inhibant la motilité digestive, semble plus délétère que la voie péridurale probablement parce que les doses sont plus importantes [24]. Les anesthésiques locaux par voie péridurale, entraînent une reprise plus précoce du transit comparés aux morphiniques utilisés de façon systémique. [24,28-32]. D'une manière plus générale, l'utilisation de morphiniques, que ce soit par voie péridurale ou systémique, est associée à la survenue d'effets indésirables retardant la convalescence des patients [33]. D'où l'intérêt qu'il y a de tendre vers une épargne morphinique. Mais la présence de morphinique associé aux anesthésiques locaux dans l'analgésie péridurale, comparée à des anesthésiques locaux seuls, permet un meilleur contrôle de l'analgésie [24,27]. Il existe donc un dilemme sur l'utilisation ou non de morphinique type sufentanil associé aux anesthésiques locaux. L'utilisation d'anesthésiques locaux seuls remet cependant en question le versant antalgique de l'analgésie péridurale, elle ne fait alors pas mieux que de la morphine intra veineuse [27]. L'intérêt des morphiniques par voie péridurale permet aussi une meilleure déambulation par baisse des besoins en anesthésiques locaux. Si l'analgésie péridurale n'est pas mise à profit par l'application des procédures actives de réhabilitation, elle n'influence pas la durée d'hospitalisation en dépit de son efficacité analgésique [21,28].

Tout ceci n'a rien de spécifique pour la chirurgie cancérologique. Cela entre dans le cadre de la chirurgie majeure abdominale et thoracique. Certains traitements cancérologiques spécifiques, comme les chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales, nécessitent dans la mesure du possible, une analgésie par péridurale. Il s'agit d'un traitement associant une cytoréduction chirurgicale complète, suivie d'une chimiothérapie potentialisée par une hyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP). La cytoréduction chirurgicale traite la maladie macroscopique et la CHIP traite spécifiquement la maladie microscopique résiduelle. En l'administrant directement au contact de la maladie péritonéale, il est possible d'appliquer des doses plus élevées avec une moindre toxicité que si ces doses étaient données en intraveineux. De plus, l'hyperthermie à 42°C qui potentialise in vitro ne pourrait pas être appliquée au corps entier [34]. Ces brûlures péritonéales thermiques et chimiques nécessitent dans la mesure du possible une analgésie péridurale. Dans le travail de Schmidt C et al. 72% des patients bénéficiaient d'une analgésie péridurale thoracique avec une utilisation dès le per opératoire. Elle permettait une épargne morphinique et une extubation plus précoce [35].

LA PERFUSION DE MEMBRE ISOLE

La perfusion isolée de membre est un traitement d'exception destiné aux patients atteints de sarcome des tissus mous ou de mélanome des membres dont l'extirpation est illusoire ou impossible. Le but est de rendre opérable ce type de tumeur inopérable au départ sans devoir réaliser une mutilation. Il est associé l'administration de TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor) et de melphalan (chimiothérapie) du membre malade isolé du reste de la circulation. Cette méthode vise à traiter le membre atteint dans son ensemble grâce à une déviation chirurgicale de la circulation sanguine.

Il existe très peu de données sur l'analgésie dans ce type d'intervention, mais il est habituel que le chirurgien laisse au contact du nerf voisin de sa dissection artérioveineuse, un cathéter pour une perfusion d'anesthésique local.

BLOCS FACIAUX EN ORL

Il n'existe quasiment pas de travaux sur la place des blocs de la face en chirurgie carcinologique ORL. Un seul travail a montré que le bloc analgésique du nerf mandibulaire permettait une baisse de la consommation morphinique dans les 24 heures post-opératoires d'une glossectomie partielle ou d'une bucco-pharyngectomie transmandibulaire par voie latérale [36].

Du point de vue cancérologique

L'ALR est décrite dans certains articles comme pouvant être un facteur de diminution de l'incidence d'apparition de métastases après chirurgie cancérologique [37-39]. Le pronostic carcinologique pourrait être lié à la prise en charge anesthésique [40]. En effet, lors de la mobilisation de la tumeur par le chirurgien, il existe une dissémination de cellules cancéreuses dans l'organisme [41-43]. La transformation de ces cellules cancéreuses en réelles métastases dépend de l'activité immunitaire antimétastatique avec la capacité de la tumeur à proliférer et générer de nouveaux vaisseaux sanguins (néo-angiogenèse locale) [44-46]. Cette néo-vascularisation est classiquement stimulée par la sécrétion de facteurs proangiogéniques. L'immunité à médiation cellulaire joue le plus grand rôle au travers de 4 types de cellules : les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules NK (natural killer) (= lymphocytes reconnaissant spontanément et lysant les cellules tumorales [47]), les cellules dendritiques et les macrophages. La chirurgie, le stress péri-opératoire (au travers de l'augmentation de la stimulation β -adrénergique), l'anesthésie et l'analgésie influencent l'activité de ce système immunitaire à médiation cellulaire en diminuant les fonctions d'un ou de plusieurs types de ces cellules [47-54]. L'intégrité du système immunitaire cellulaire est indispensable pour la défense de l'hôte contre la dissémination de cellules cancéreuses. L'augmentation de l'incidence des métastases de certains cancers est possible après transplantation lors de la prise d'immunosuppresseurs [40].

Une revue récente, de la littérature centrée, classe les différents médicaments d'anesthésie, d'analgésie et de modulation sympathique en fonction de leur réponse sur l'activité des lymphocytes Natural Killer [47].

LES ANTALGIQUES

La morphine : En l'absence de douleur, la morphine induit une baisse de l'activité NK. Chez l'animal non-opéré, la morphine entraîne une baisse de l'activité NK, s'atténuant ou disparaissant après quelques jours. La douleur induit par elle-même une réponse immunitaire importante et une immunosuppression post-opératoire. Toute analgésie est donc immunoprotectrice. La morphine permet donc un maintien de l'activité NK et une protection contre les métastases chez l'animal douloureux. Chez l'être humain, une baisse de l'activité NK induite par la morphine semble dose-dépendante [55,56]. Il faut alors rechercher la plus petite dose efficace. Les morphiniques ont une action pro-angiogénique [57,58].

Le fentanyl : Chez l'animal non opéré, le fentanyl entraîne une baisse de l'activité NK dès les faibles doses. Chez l'animal opéré, cette baisse est parfois observée dès les faibles doses, elle est importante pour les doses plus importantes. Chez l'être humain non opéré, de faibles doses de fentanyl pourraient avoir un effet neutre ou positif sur l'activité NK. Après une chirurgie, les doses importantes la dépriment fortement [51,59].

Le rémifentanyl et le sufentanyl : les données disponibles semblent indiquer un effet dépresseur sur l'activité NK après administration de fortes doses [60].

La kétamine : les fortes doses de kétamine pourraient induire une dépression de l'activité NK alors que les doses faibles semblent la préserver [61].

Le tramadol : Il présente un profil très différent des opioïdes. Il pourrait avoir un effet de préservation de l'activité NK [51].

Les AINS et les inhibiteurs de COX-2 ont un effet positif sur l'activité NK [62]

LES HYPNOTIQUES

Les barbituriques et le propofol : peu de données sont disponibles mais elles semblent montrer peu d'influence sur l'activité NK.

Les halogénés (halothane, isoflurane) : les données concernant les halogénés indiquent qu'ils n'induisent probablement que peu ou pas de baisse de l'activité NK.

Le protoxyde d'azote : Le protoxyde d'azote n'a pas montré d'effet sur la fonction NK [132] C.D. Griffith and M.B. Kamath, Effect of halothane and nitrous oxide anaesthesia on natural killer lymphocytes from patients with benign and malignant breast disease. Br J Anaesth, 58 (1986), pp. 540–543. | View Record in Scopus | [63].

L'étomidate : Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'étomidate sur l'activité NK

LES CORTICOÏDES

La dexaméthasone : Les rares données disponibles ne mettent pas en évidence d'effet délétère de la dexaméthasone sur l'activité NK.

ANESTHÉSIAUX LOCAUX

Par voie intra-veineuse, une dose de lidocaïne intra-veineuse (1 mg/kg) est sans influence, en situation de stress ou non [64].

Les blocs centraux améliorent l'activité NK en cas de chirurgie abdominale intrapéritonéale [65-66][185] E. Tonnesen and C. Wahlgreen, Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. Br J Anaesth, 60 (1988), pp. 500–507. | View Record in Scopus | Cette différence est moins nette en chirurgie gynécologique mineure ou orthopédique [67-69]. Il est possible que cet effet soit responsable d'une incidence plus faible de récurrences après la chirurgie du cancer du sein ou de la prostate [37,38].

Nouette-Gaulain K. et al. ont récemment, dans le cadre du congrès de la SFAR, fait une synthèse sur l'immunité et la douleur [40]. Ils décrivent l'action des différents anesthésiques locaux au niveau carcinologique. L'intérêt d'une application locale des anesthésiques locaux en chirurgie carcinologique est suggéré mais reste à démontrer.

ETUDES CLINIQUES SUR L'ALR DANS LE RISQUE DE RÉCIDIVE CARCINOLOGIQUE

Bloc paravertébral et cancer du sein

Exadaktylos et al. montrent, dans une analyse rétrospective, que l'anesthésie et l'analgésie paravertébrale pour la chirurgie du cancer du sein (mastectomie +/- curage axillaire) diminuent par quatre le risque de récurrence ou de métastases. Sur un suivi de 36 mois : une récurrence ou des métastases ont été trouvées chez 6 % des patientes du groupe « AG + BPV (niveau T2-T3) avec mise en place d'un cathéter (bolus initial de 0,2 ml/kg de levobupivacaine 0,25 % suivi d'une perfusion durant 48 heures (n=52) contre 23 % dans le groupe "AG + PCA morphine" (n=79). A noter que, durant la période post-opératoire (24 premières heures), les scores de douleurs sont significativement plus faibles dans le groupe ALR [38].

Analgésie péridurale dans le cancer colique

L'association anesthésie générale et analgésie péridurale permettrait une amélioration de la survie ou une diminution des récurrences secondaires chez des patients ne présentant pas de métastase au moment de la colectomie ou étant plus âgés que 64 ans [70,71]. La diminution des doses d'agents de l'anesthésie générale grâce à une analgésie régionale permet la prise en charge de la douleur post-opératoire précoce et de bonne qualité. Un autre travail prospectif

randomisé multicentrique ne retrouve pas de différence significative sur la récurrence néoplasique [72].

Analgésie péridurale et cancer de la prostate

Biki et al. ont rapporté que l'anesthésie péridurale associée à une anesthésie générale pour la résection de la prostate par laparotomie réduisait le risque de récurrence (calculé sur le taux de PSA) [37]. Ces résultats ne sont pas retrouvés par l'équipe de Tsui et al, dont le critère de jugement était identique [73].

Limites de l'ALR liées aux contraintes de la chirurgie cancérologique

La chirurgie carcinologique périphérique de membre est régulièrement confrontée à la recherche de ganglion sentinelle à distance de la tumeur. Cette technique permet de savoir s'il y a une atteinte ou non de la 1ère barrière ganglionnaire et ainsi d'évaluer le risque de dissémination tumorale. La recherche ganglionnaire se situe assez souvent dans le territoire axillaire ou fémoral, compliquant ou empêchant la réalisation d'un bloc nerveux de membre.

Conclusion

L'ALR permet une meilleure prise en charge de la douleur aiguë et chronique post-opératoire lors de la chirurgie en pathologie cancéreuse. L'échographie a permis de réhabiliter le BPV. D'autre part l'ALR est décrite comme pouvant être un facteur de diminution de l'incidence d'apparition de métastases après chirurgie cancérologique. L'anesthésiste peut intervenir, par son choix de stratégie de prise en charge, sur la modulation de l'activité des défenses immunitaires. Ces résultats sont à prendre en compte avec prudence en attendant plus de données. La place de l'ALR est donc importante en cancérologie mais mérite d'être encore précisée avec de possibles bénéfices cliniques sur l'augmentation de la survie et/ou la diminution des récurrences secondaires tumorales.

Conflits d'intérêt : Aucun

Références

1. **Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI et al.** Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*, 2005 ; 119 : 16-25.
2. **Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH.** Neuropathic pain following breast cancer surgery : proposed classification and research update. *Pain*, 2003 ; 104 : 1-13.
3. **Perkins FM, Kehlet H.** Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology*, 2000 ; 93 : 1123-33.
4. **Salengro A.** Chirurgie du sein : anesthésie générale ou locorégionale ? JEPU 2011
5. **Marret E, Vigneau A, Salengro A, Noirod A, Bonnet F.** Efficacité des techniques d'analgésie locorégionale après chirurgie du sein : une méta-analyse. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2006 ; 25 : 947-54.
6. **Schell SR.** Patient outcomes after axillary lymph node dissection for breast cancer: use of postoperative continuous local anesthesia infusion. *J. Surg. Res.*, 2006 ; 134 : 124-32.
7. **Boughey JC, Goravanchi F, Lucci A.** Prospective randomized trial of paravertebral block for patients undergoing breast cancer surgery. *Am. J. Surg.*, 2009 ; 198 : 720-5.
8. **Moller J, Nikolajsen L, Rodt SA, Ronning H, Carlsson P S.** Thoracic paravertebral block for breast cancer surgery: a randomized double-blind study. *Anesth. Analg.*, 2007 ; 105 : 1848-51.
9. **Kitowski NJ, Landercasper J, Gundrum JD, De Maiffe B, Johnson RL.** Local and paravertebral block anesthesia for outpatient elective breast cancer surgery. *Arch. Surg.*, 2010 ; 145 : 592-4.
10. **Thavaneswaran P, Rudkin GE, Cooter RD, Moyes DG, Perera CL, Maddern GJ.** Paravertebral block for anesthesia: a systematic review. *Anesth. Analg.*, 2010 ; 110 : 1740-4.
11. **Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ.** Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg*, 2006 ; 103 : 703-8.
12. **Sidiropoulou T, Buonomo O, Fabbi E, Silvi MB, Kostopanagiotou G, Sabato AF, et al.** A prospective comparison of continuous wound infiltration with ropivacaine versus single-injection paravertebral block after modified radical mastectomy. *Anesth. Analg.*, 2008 ; 106 : 997-1001.
13. **Silvasti M, Svartling N, Pitkänen M, Rosenberg PH.** Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol* 2000 ; 17 : 448-55.
14. **Klein SM, Bergh A, Steele SM, Georgiade GS, Greengrass RA.** Thoracic paravertebral block for breast surgery. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 1402-5.
15. **Buggy DJ, Kerin MJ.** Paravertebral analgesia with levobupivacaine increases postoperative flap tissue oxygen tension after immediate latissimus dorsi breast reconstruction compared with intravenous opioid analgesia. *Anesthesiology* 2004 ; 100 : 375-80.
16. **Bonnet F, Berger J, Ynineb Y, Marret E.** Le bloc paravertébral : technique et indications. 51e Congrès de la Société française d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier Masson SAS ; 2009.

17. **Vigneau A, Marret E, Salengro A, Noirod A, Raffray Y, Couderc N, Perrot C, Bonnet F.** Chirurgie du sein. 49^e congrès national d'anesthésie et de réanimation SFAR 2006.
18. **Shibata Y, Nishiwaki K.** Ultrasound-guided intercostal approach to thoracic paravertebral block. *Anesth Analg* 2009 ; 109 : 996-7.
19. **Bouzinac A, Delbos A, Mazières M, Rontes O.** Interest of ultrasound in the realization of thoracic paravertebral block in breast surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011; 30 : 453-5.
20. **Werawatganon T, Charuluxanun S.** Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
21. **Marret E, Remy C, Bonnet F.** Postoperative Pain Forum Group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg.* 2007 ; 94 : 665-73.
22. **Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL.** Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA.* 2003 12 ; 290 : 2455-63.
23. **SFAR.** Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique Clinique. 2006. http://www.sfar.org/_docs/articles/rpc_perimedullaire.pdf.
24. **Fletcher D, Jayr C.** Analgésie péridurale post-opératoire : indications. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009 ; 28 : e95-e124.
25. **Bredtmann RD, Herden HN, Teichmann W, Moecke HP, Kniesel B, Baetgen R, et al.** Epidural analgesia in colonic surgery: results of a randomized prospective study. *Br J Surg.* 1990 ; 77 : 638-42.
26. **Jayr C, Thomas H, Rey A, Farhat F, Lasser P, Bourgain JL.** Postoperative pulmonary complications. Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology.* 1993 ; 78 : 666-76.
27. **Finucane BT, Ganapathy S, Carli F, Pridham JN, Ong BY, Shukla RC, et al.** Prolonged epidural infusions of ropivacaine (2 mg/mL) after colonic surgery: the impact of adding fentanyl. *Anesth Analg.* 2001 ; 92 : 1276-85.
28. **Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS, et al.** Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology.* 1995 ; 83 : 757-65.
29. **Scheinin B, Asantila R, Orko R.** The effect of bupivacaine and morphine on pain and bowel function after colonic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987 ; 31 : 161-4.
30. **Thorén T, Carlsson E, Sandmark S, Wattwil M.** Effects of thoracic epidural analgesia with morphine or bupivacaine on lower oesophageal motility-an experimental study in man. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988 ; 32 : 391-4.
31. **Thörn SE, Wattwil M, Lindberg G, Säwe J.** Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996 ; 40 : 177-86.
32. **Thörn SE, Wickbom G, Philipson L, Leissner P, Wattwil M.** Myoelectric activity in the stomach and duodenum after epidural administration of morphine or bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996 ; 40 : 773-8.
33. **Beaussier M, Jaber S, Sebbane M, Eledjam JJ.** Réhabilitation post-opératoire. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2010 : 36-398-1-10.

34. **Raft J, Parisot M, Marchal F, Tala S, Desandes E, Lalot JM, Guillemain F, Longrois D, Meistelman C.** Impact of the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on the fluid-electrolytes changes and on the acid-base balance. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 ; 29 : 676-81.
35. **Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbahn J, Bucher M.** Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008 ; 63 : 389-395.
36. **Plantevin F, Pascal J, Morel J, Roussier M, Charier D, Prades JM, et al.** Effect of mandibular nerve block on postoperative analgesia in patients undergoing oropharyngeal carcinoma surgery under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007 ; 99 : 708-12.
37. **Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ.** Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2008 ; 109 : 180-7.
38. **Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI.** Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006 ; 105 : 660-4.
39. **Snyder GL, Greenberg S.** Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010 ; 105 : 106-15.
40. **Nouette-Gaulain K, Rossignol R, Capdevila X.** Immunité et douleur (ALR, morphiniques...) 52ème congrès national d'anesthésie et de réanimation SFAR 2010.
41. **Eschwege P, Dumas F, Blanchet P, Le Maire V, Benoit G, Jardin A, et al.** Haematogenous dissemination of prostatic epithelial cells during radical prostatectomy. *Lancet* 1995 ; 346 : 1528-30.
42. **Foss OP, Brennhovd IO, Messelt OT, Efskind J, Liverud K.** Invasion of tumor cells into the bloodstream caused by palpation or biopsy of the tumor. *Surgery* 1966 ; 59 : 691-5.
43. **Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, et al.** Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 1997 ; 74 : 540-4.
44. **Shakhar G, Ben-Eliyahu S.** Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 : 972-92.
45. **Kurosawa S, Kato M.** Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J. Anesth.,* 2008 ; 22 : 263-77.
46. **Capdevila X, Dadure C.** Quels choix anesthésiques pour la chirurgie carcinologique ? 52ème congrès national d'anesthésie et de réanimation SFAR 2010.
47. **Forget P, De Kock M.** L'anesthésie, l'analgésie et la modulation sympathique augmentent-elle l'incidence des récives néoplasiques après chirurgie? Une revue de la littérature centrée sur la modulation de l'activité des lymphocytes natural killer. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2009 ; 28 : 751-68.
48. **Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben- Eliyahu S.** Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 1066-73.
49. **Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G.** Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999 ; 80 : 880-8.

50. **Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S.** Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001 ; 90 : 191-9.
51. **Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al.** The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 1411-4.
52. **Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P.** The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol* 1997 ; 83 : 190-4.
53. **Markovic SN, Knight PR, Murasko DM.** Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 700-6.
54. **Shapiro J, Jersky J, Katzav S, Feldman M, Segal S.** Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest* 1981; 68 : 678-85.
55. **Yokota T, Uehara K, Nomoto Y.** Addition of noradrenalin to intrathecal morphine augments the postoperative suppression of natural killer activity. *J Anesth* 2004 ; 18 : 190-5.
56. **Yokota T, Uehara K, Nomoto Y.** Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery. *Can J Anaesth* 2000 ; 47 : 303-8.
57. **Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, Parat MO, Buggy DJ.** Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Cont. Clin. Trials*, 2008 ; 29 : 517-526.
58. **Snyder GL, Greenberg S.** Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *BJA*, 2010 ; 105 : 106-115.
59. **Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al.** Effects of anaesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 492-7.
60. **Akural EI, Salomaki TE, Bloigu AH, Ryhanen P, Tekay AH, Alahuhta SM, et al.** The effects of pre-emptive epidural sufentanil on human immune function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 45 :750-5.
61. **Bentley MW, Stas JM, Johnson JM, Viet BC, Garrett N.** Effects of preincisional ketamine treatment in natural killer cell activity and postoperative pain management after oral maxillofacial surgery. *AANA J* 2005 ; 73 : 427-36.
62. **Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legrand C, et al.** Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg.* 2010 ; 110 : 1630-5.
63. **Griffith CD, Kamath MB.** Effect of halothane and nitrous oxide anaesthesia on natural killer lymphocytes from patients with benign and malignant breast disease. *Br J Anaesth* 1986 ; 58 : 540-3.
64. **Yokoyama M, Itano Y, Mizobuchi S, Nakatsuka H, Kaku R, Takashima T, et al.** The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 463-9.
65. **KoltunWA, BloomerMM, Tilberg AF, Seaton JF, Ilahi O, Rung G, et al.** Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg* 1996 ; 171 : 68-72.

66. **Tonnesen E, Wahlgreen C.** Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth* 1988 ; 60 : 500-7.
67. **Tonnesen E, Huttel MS, Christensen NJ.** Natural killer cell activity in patients undergoing minor gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1987 ; 4 : 112-25.
68. **Yokoyama M, Itano Y, Mizobuchi S, Nakatsuka H, Kaku R, Takashima T, et al.** The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 463-9.
69. **Salo M, Nissila M.** Cell-mediated and humoral immune responses to total hip replacement under spinal or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990 ; 34 : 241-8.
70. **Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE.** Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anaesthesia. *Anesth Analg.* 2008 ; 107 : 325-32.
71. **Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, et al.** Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology.* 2010 ; 113 : 27-34.
72. **Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI; ANZCA Trials Group Investigators.** Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ.* 2011 Mar 29 ; 342 : d1491.
73. **Tsui BC, Rashid S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, et al.** Epidural anaesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth.* 2010 ; 57 : 107-12.