



**HAL**  
open science

# Anesthésie sans opiacés en chirurgie cardiaque : une étude de non infériorité

Pierre-Olivier Brice

► **To cite this version:**

Pierre-Olivier Brice. Anesthésie sans opiacés en chirurgie cardiaque : une étude de non infériorité. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03805913

**HAL Id: hal-03805913**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805913v1>**

Submitted on 7 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2019

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Pierre-Olivier BRICE**

le

19 décembre 2019

**ANESTHÉSIE SANS OPIACÉS EN CHIRURGIE CARDIAQUE :  
UNE ÉTUDE DE NON INFÉRIORITÉ**

**Membres du jury :**

Mme le Professeur Marie-Reine LOSSER

Président

M. le Professeur Gérard AUDIBERT

Juge

M. le Docteur Philippe GUERCI

Juge

M. le Docteur Sylvain FOX

Juge et directeur de thèse

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle* : Pr Marie-Reine LOSSER  
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY  
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS  
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES* : Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales* : Pr Jacques HUBERT  
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –  
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –  
Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –  
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –  
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –  
Professeur Christian RABAUD

### 46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –  
Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### **3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4° sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2° sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5° sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2° sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3° sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2° sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

### **3° sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4° sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### **3° sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (Immunologie)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (Génétiq**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (Neurochirurgie)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Docteur Cyril PERRENOT

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-  
PAPADOPOULOS (1996) *Université de  
Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# ***REMERCIEMENTS***

**À NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger de mon travail. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en encadrant ce sujet. Je vous remercie également pour votre compagnonnage en tant qu'interne en réanimation et d'avoir contribué largement à la rédaction de ce premier travail de recherche.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

## **À NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Vous me faites l'honneur de juger de mon travail. Je vous remercie pour votre présence et votre disponibilité tout au long de notre internat.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

## **À NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Docteur Philippe GUERCI**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation

Tu me fais l'honneur de juger de mon travail. Je t'en suis infiniment reconnaissant. Ton dévouement universitaire force l'admiration.

J'ai beaucoup appris à tes côtés en réanimation et ce fut un privilège de travailler avec toi.

Que ce travail soit le témoin de ma profonde gratitude et de mon amitié à ton égard.

**À NOTRE MAITRE, JUGE et DIRECTEUR**

**Monsieur le Docteur Sylvain FOX**

Docteur en Anesthésie Réanimation

Tu es à l'initiative de ce travail pour lequel je te suis extrêmement reconnaissant. Merci pour ta patience et ton accompagnement tout au long de mon parcours.

Merci de m'avoir aiguillé, soutenu et conseillé durant ces années. Que ce travail soit le témoin de ma profonde gratitude et de mon amitié à ton égard.

## **À mes Maîtres d'Internat**

**Au Docteur David PLANCADE**, c'est toi le premier qui m'as accompagné dans mes tous premiers pas d'interne en anesthésie-réanimation. Je n'oublierai jamais ta patience ni la qualité de tes enseignements. Tu m'as transmis la rigueur « militaire » dans les soins aux patients. Merci d'avoir été un chef toujours à l'écoute, ouvert au débat et à la discussion. Tu es et resteras un modèle à mes yeux.

**Au Docteur Julien NADAUD**, merci de m'avoir montré que l'on pouvait pratiquer l'anesthésie autrement. Tu m'as transmis à toujours apprendre pour dépasser les acquis et faire tomber les dogmes dans notre spécialité. J'ai adoré travailler à tes côtés, dans la confiance mutuelle et la bonne humeur. Merci pour tes expressions passées cultes, au hasard « On va compenser le manque de précision par l'afflux de mitrailles » à l'occasion des premières ALR... ratées !

**Au Docteur Emmanuel NOVY**, c'est probablement grâce à toi si j'exerce aujourd'hui cette belle spécialité. Tu as su me faire découvrir et apprécier la réanimation lors de notre première rencontre, toi en tant qu'assistant et moi en tant qu'externe en réanimation médicale. C'était un réel bonheur d'être ensuite ton interne. Merci pour ton compagnonnage et la bienveillance dont tu fais preuve au quotidien.

**Au Docteur Claire CHARPENTIER**, merci pour la transmission de ton savoir et ton immense expérience au lit du malade. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Je suis admiratif de ta rigueur, de ton dynamisme et de ton engagement pour les patients.

**Au Docteur Sébastien GETTE**, la force tranquille. Une belle rencontre. Avec toi, les sujets de discussions sont infinis et passionnants. Tu exerces la médecine avec beaucoup de bon sens (certains diront avec un bon sens « paysan »), j'espère m'en inspirer. Merci de m'accueillir dans ton service pour mon assistantat, je suis impatient de le rejoindre.

**À toutes les équipes médicales et paramédicales des services où j'ai eu la joie d'exercer et d'apprendre mon métier.**

**À toute l'équipe d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale Cardiaque de l'hôpital de Mercy**, merci aux Docteurs Jean-François Poussel, David Placade, Joël De Cubber, Thierry Bichel, Stéphane Mouren et Jean Petrie pour votre accueil sympathique, votre confiance et votre bienveillance lors de mon premier semestre d'interne.

**À toute l'équipe d'Anesthésie du Grand Bloc et de la Maternité de l'Hôpital de Mercy**, merci plus particulièrement aux Drs Adeline Perrein, Kevin Podrez, Pascal Biferi, Julie Lardé, Pierre-Philippe Crumière, Valérie Salet, Charlotte Dei Svaldi, Antoine Becret, Julien Nadaud, Amélie Lemoine, Marlyse Ngo, Afia Ndongko, Marie-Hélène Demontoux et Ruzica Servais. Merci de m'avoir si bien choyé alors que j'ignorais tout de l'anesthésie. Merci pour ce compagnonnage hors pair qui a largement contribué à me faire aimer mon métier. Merci pour vos compétences, pour votre aptitude à les transmettre, pour votre humanité.

Aux IADEs qui m'ont initié à l'anesthésie et partagé leur expérience : Christine, Séverine, Oliver M. et S., Patricia, Sandrine, Eric T, Raphaël, Claire, Stéphane, Laurence, Laure, Loïc, Sophie, Karine, Flo, Delphine, Johan...

**À toute l'équipe de Réanimation Chirurgicale Polyvalente de l'Hôpital Central**, merci au Professeur Gérard Audibert, aux Docteurs Claire Charpentier, Jean Garric, Pascal Welfringer, Ionel Alb, Marcella Voicu, Agnès Masson, à l'équipe paramédicale pour cette découverte de la réanimation et le partage de leurs expériences dans la bonne humeur.

**À toute l'équipe de Réa Pic**, merci au Professeur Marie-Reine Lossier, au Drs Jean-Pierre Perteck, Jean-François Perrier, Jean-Marc Lallot, Philippe Guerci et Manu Novy pour leurs enseignements. Merci à l'équipe paramédicale pour leur gentillesse.

**À toute l'équipe de la Réa Brûlé**, merci au Drs Sébastien Gette, Damien Barraud, Cyril Cadoz, Aubin Kpodgi, Hassan Heyouf, Nathalie Begel, Nouchan Mellati, à la formidable équipe paramédicale toujours au top Claire LP, Bonab., Christelle, Mado, Odette, Laetitia, Manon, Margaux, Caro, Audrey, Laurent, Martin...

**Au Dr Frédérique Taron** auprès de laquelle j'ai tellement appris.

**À l'équipe d'Anesthésie de l'Hôpital Brabois Enfant.**

**Au Doyen Henry COUDANE** qui m'a un jour fait l'honneur d'être son Vice-Doyen à la Vie étudiante. Merci pour votre confiance. Merci d'avoir toujours soutenu les intérêts des étudiants.

**À ma famille,**

**À mes parents, Claudia et Didier,** merci pour votre soutien inconditionnel pendant toutes ces années. C'est en grande partie grâce à vous si j'en suis arrivé là. Merci de m'avoir permis d'être la personne que je suis aujourd'hui.

Au-delà des mots, merci.

Je vous aime.

**À ma sœur Pauline,** à nos trois belles années en coloc. Merci pour ton affection fraternelle.

Je suis fier du chemin que tu as accompli.

**À Camille,** merci de rendre le quotidien si merveilleux grâce à ton amour. Merci pour ton soutien, ta compréhension, ta présence. Les mots ne sont pas suffisants pour exprimer ce que tu représentes à mes yeux.

Je t'aime.

**À mes amis,**

**À Martin,** mon poteau depuis le début des années médecines. Que d'excellents moments passés avec toi : les soirées « très » festives, la faluche, les souvenirs oubliés ou inavouables ici ;- ) puis le partage de la même spécialité. Je vous souhaite le meilleur à Bérengère et à toi.

Et notre duo est devenu trio...

**À Nico,** une belle histoire d'amitié qui a commencé à l'internat. Un concentré de bienveillance et d'intelligence. A nos discussions toujours « up to date » avec Martin sur les dernières recos mais surtout les derniers potins ! Je suis fier de vous compter parmi mes amis Pauline et toi.

**À Xavier,** une amitié qui a débuté en P2 (déjà plus de 10 ans...). Merci pour ta générosité et d'avoir été présent pendant toutes ces années. Tu occupes et occuperas toujours une place à part. Je vous souhaite un bel avenir à Camille et toi.

**À Marie,** la fille la plus rêveuse et la plus drôle que j'ai rencontrée. Tout nous opposait sur le papier... Pourtant notre amitié dure (déjà plus de 10 ans aussi...) et se bonifie. Merci d'avoir été un superbe GC puis une coloc en or. Je vous souhaite le meilleur à toi et à ton breton de Raphael.

**À Caro,** d'abord une rencontre d'élue étudiant qui a donné naissance à une douce amitié. Merci pour ta patience, tes conseils, et le travail pour les intérêts des étudiants en tant qu'élue et associative. Merci d'avoir toujours été une amie disponible. Je suis heureux de te voir pleinement épanouie aujourd'hui aux côtés d'Antoine. ET dédicace à ton autre compagnon de toujours, Flemme ;-)

**À Phil et Émeline, Julie, Paul, Anne-Cécile,** merci pour ces incroyables et formidables années passées ensemble. Les soirées, les WE et les vacances n'auraient pas été aussi parfaits sans vous. Vivement la suite, toujours à vos côtés !

**À tous les copains de la fac,** Caz, Baz, Thieu, Marion, Julien, Natacha, Remi, Lucas, Max, Deneuls, Marine, Charline, Murge, Behr, POL, merci pour ces belles années d'amitiés.

**À tous mes co-internes, et plus particulièrement à Yann, Laurent, Julie, Jérémie, Julien,**  
c'était un plaisir de vous côtoyer chaque jour en stage dans la bonne ambiance et la bonne  
humeur.

**À tous ceux que j'ai oubliés...**

## SERMENT

**A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

5HT : sérotonine

ACh : acétylcholine

DA : dopamine

DR : noyau du raphé dorsal

DRG : ganglions dorsaux rachidiens

ECVM : événements cardio-vasculaires majeurs

GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique

Gal : galanine

Glu : glutamate

His : histamine

IASP : International Association for the Study of Pain

ILN : noyau intralaminaire du thalamus

LC : locus cœruleus

LDT : aire tegmentale latérodorsale

NE : noradrénaline

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NTS : noyau du tractus solitaire

NVPO : nausées vomissements post opératoires

OBA : anesthésie à base d'opiacés

OFA : anesthésie sans opiacés

PAF : fibre afférente périphérique

PAG : substance grise périaqueducule

PN : neurone de projection

POA : aire préoptique

PPT : aire tegmentale pédonculaire

RAAC : réhabilitation améliorée après chirurgie

RVM : moelle rostro-ventrale

SNA : système nerveux autonome

TMN : noyau tubero-mammillaire

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	19
<b>PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION GENERALE</b> .....	22
1. Justification de l'étude .....	23
2. Physiologie de la nociception.....	25
2.1. Définition .....	25
2.2. Les voies de la nociception .....	25
2.3. Modulation de la nociception.....	28
2.4. Stimulation nociceptive.....	29
2.5. Système nerveux autonome.....	29
3. Contrôle de la nociception en anesthésie .....	30
3.1. Les opiacés .....	30
3.1.1. Utilisation historique des opiacés en anesthésie .....	30
3.1.2. Rôle des opiacés endogènes .....	31
3.1.3. Rôle des opiacés en peropératoire.....	31
3.1.4. L'anesthésie sans opiacés est-elle possible ? .....	33
3.2. Anesthésie sans opiacés : Pharmacologie et pharmacodynamie des principaux produits.....	35
3.2.1. Agonistes des récepteurs $\alpha$ 2-adrénergiques .....	35
3.2.2. Kétamine .....	37
3.2.3. Lidocaïne.....	39
<b>DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL</b> .....	40
<b>TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION, CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES</b> .....	71
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES DES PARTIES 1 ET 3</b> .....	75

**PREMIÈRE PARTIE :**  
**INTRODUCTION GENERALE**

# 1. Justification de l'étude

Dans les années 1970, le développement des opiacés de synthèse tels que le fentanyl a révolutionné les pratiques en anesthésie. En permettant une excellente stabilité hémodynamique peropératoire, ils garantissent une inhibition du système sympathique sans collapsus cardiovasculaire associé. L'anesthésie à base d'opiacés (OBA) est devenue la technique de référence<sup>1,2</sup>.

L'évolution de la prise en charge des patients chirurgicaux tend actuellement vers l'instauration de parcours de soins organisés et individualisés. Il s'agit de la réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC)<sup>3</sup>. La RAAC est une approche de prise en charge globale du patient favorisant le rétablissement précoce de ses capacités après la chirurgie. Cette méthode est rendue possible par l'amélioration des techniques anesthésiques et chirurgicales. Le temps d'hospitalisation est ainsi consacré à la chirurgie. Initialement développée en chirurgie colorectale<sup>4</sup>, la RAAC s'étend maintenant à tous les types de chirurgies. L'objectif est la lutte contre les facteurs qui retardent la récupération. Sur le plan anesthésique, l'accent est mis essentiellement sur la prise en charge de la douleur, des nausées et vomissements post opératoires (NVPO), de la reprise du transit, de l'hypoxie, de la perturbation du sommeil, et de la fatigue. Or l'administration d'opiacés per opératoire est associée aux NVPO<sup>5</sup>, aux complications digestives<sup>6</sup> et respiratoires<sup>7,8</sup>, aux infections<sup>9</sup>, au delirium<sup>10,11</sup> et à l'hyperalgésie<sup>12-14</sup>. Cela se traduit par une augmentation de la morbi-mortalité et de la durée de séjour<sup>6,15</sup>, retardant la récupération.

L'utilisation des opiacés pose également un autre problème. Actuellement, une crise des opiacés sans précédent affecte plusieurs pays occidentaux, notamment les États-Unis<sup>16</sup>. En quelques années seulement, les opiacés ont été prescrits en quantité démesurée à de nombreux patients souffrant de douleurs chroniques et durant des périodes post-opératoires prolongées. De plus, un marketing pharmaceutique agressif incitait médecins et hôpitaux à favoriser l'analgésie à base d'opiacés<sup>17</sup>. Les États-Unis consomment maintenant 10 fois plus d'opiacés forts que la dose moyenne totale par habitant des pays développés<sup>16</sup>. De nombreuses personnes sous traitements opiacés à long terme en deviennent dépendantes. Elles présentent alors un syndrome de sevrage lors de leur arrêt brutal.

Il y a 20 ans, l'inventeur de la plupart des opiacés synthétiques, Paul Janssens, mettait déjà en garde les prescripteurs contre le risque de dépression respiratoire et sur le risque d'autres effets secondaires encore inconnus en lien avec l'utilisation des opiacés<sup>18</sup>. Finalement, il a fallu plusieurs années pour découvrir que les opiacés ralentissent la récupération des patients, provoquent des effets pro nociceptifs durables et une dépendance<sup>19</sup>.

Les stratégies anesthésiques actuelles s'efforcent donc logiquement de réduire les doses d'opiacés<sup>4,15</sup>. Nous avons assisté au développement de l'anesthésie d'épargne morphinique dans laquelle une combinaison d'analgésiques opiacés et non opiacés est utilisée pour limiter les effets secondaires des opiacés. Certaines équipes sont allées plus loin en développant une approche anesthésique alternative. Il s'agit de l'anesthésie sans opiacés ou Opioid Free Anesthesia (OFA). L'utilisation traditionnelle des opiacés per opératoire est remplacée par une association de thérapeutiques incluant un  $\alpha 2$  agoniste, de la lidocaïne et de la kétamine par voie intra veineuse. Ces adjuvants permettent à la fois un étroit contrôle du système nerveux sympathique en per opératoire, garantissant la stabilité hémodynamique, ainsi que des effets analgésiques et anti hyperalgésiques se prolongeant en période post opératoire. Des études ont également montré que les  $\alpha 2$  agonistes permettent de réduire les complications cardiovasculaires post opératoires<sup>20-23</sup>. Cependant, ils ont aussi d'importants effets secondaires comme les bradycardies ou les hypotensions<sup>24,25</sup>.

L'anesthésie en chirurgie cardiaque étant confrontée aux mêmes objectifs de RAAC et de lutte contre la dépendance aux opiacés qu'en chirurgie générale<sup>26</sup>, l'OFA semble possible dans cette spécialité. Étant donné que les  $\alpha 2$  agonistes ont potentiellement à la fois des effets bénéfiques et délétères, il est important de s'intéresser à leur efficacité et leur tolérance. Dans ce travail, nous avons souhaité évaluer la faisabilité d'une OFA en chirurgie cardiaque réglée par une étude de non infériorité.

## 2. Physiologie de la nociception

### 2.1. Définition

Il ne faut pas confondre douleur et nociception. En 1979, l'International Association for the Study of Pain (IASP)<sup>27</sup> définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ». La perception cognitive d'une douleur requiert l'intégration d'un message nociceptif à plusieurs niveaux, de la périphérie jusqu'à l'étage cortical. Le terme « douleur » ne devrait donc s'appliquer que lorsque l'information nociceptive devient consciente c'est-à-dire lorsqu'elle atteint le cortex.

Pendant l'anesthésie générale, la perception consciente de la douleur disparaît. Par conséquent, l'usage du terme « douleur » n'est pas approprié pour qualifier la réaction physiologique à l'atteinte tissulaire provoquée par la chirurgie. Pour désigner les conséquences immédiates du stimulus chirurgical douloureux sous anesthésie générale, on devrait utiliser le terme de nociception qui concerne les processus neuronaux de codage et de traitement des stimuli nociceptifs.

La nociception est donc le processus physiologique de transmission d'un stimulus douloureux détecté par le corps et exprimée essentiellement par une réponse du système nerveux autonome (SNA).

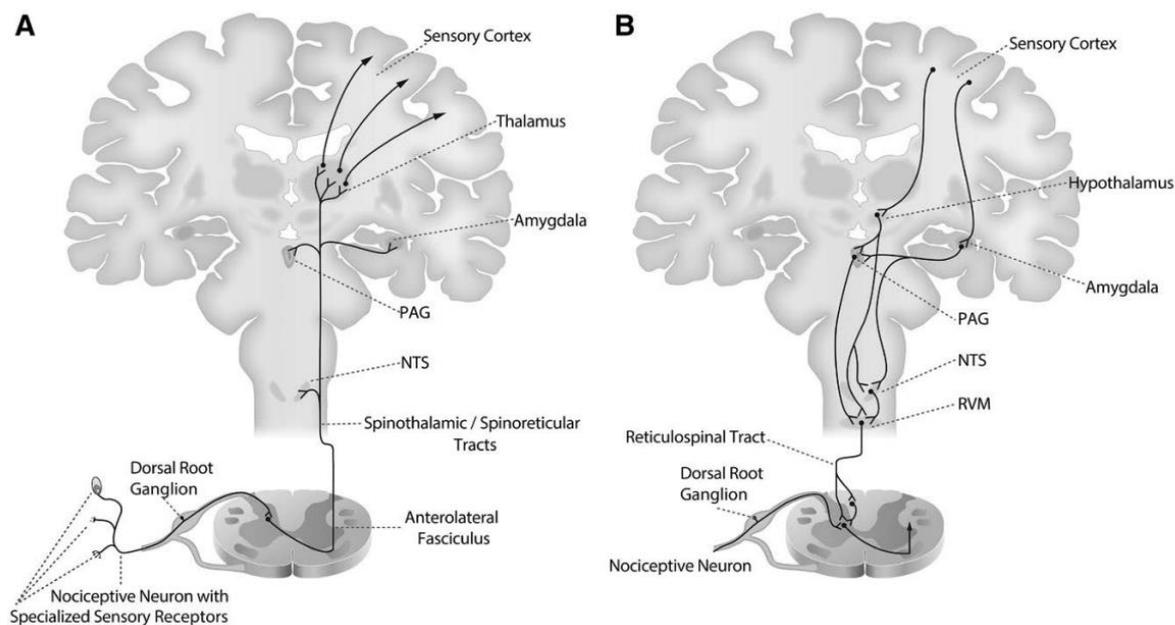
### 2.2. Les voies de la nociception

La stimulation nociceptive est initiée par des récepteurs périphériques, et suit un circuit ascendant qui comprend plusieurs étages (*figure 1.A*) : la membrane des nerfs périphériques, la moelle épinière, le cerveau (cortex, thalamus, hypothalamus, amygdale, noyau du tractus solitaire et substance grise périaqueducale)<sup>28</sup>. A chacune de ces étapes, le message nociceptif engendre des réactions physiologiques.

**Le premier neurone périphérique ou nocicepteur** est une fibre C amyélinique (80%) ou A $\delta$  faiblement myélinisée (20%). Son corps cellulaire se situe dans le ganglion de la racine dorsale du nerf périphérique. Ces fibres envoient un prolongement axonique vers les tissus et un autre vers la corne dorsale de la moelle. En périphérie, l'axone est ramifié en terminaisons libres dites polymodales. Elles possèdent des récepteurs membranaires répondant à différents types de stimuli (thermiques chimiques ou mécaniques) au niveau desquels se fait la transduction du signal en potentiel d'action. Ces neurones établissent des synapses dans la corne dorsale de la moelle épinière avec des neurones de projection et avec des interneurons qui, soit transmettent l'information aux neurones de projection, soit régulent la transmission de l'information douloureuse. La neurotransmission au niveau de la corne dorsale de la moelle est glutamatergique et peptidergique. C'est sur cette première synapse que les voies sympathiques sont activées.

La transmission nociceptive emprunte ensuite la **voie ascendante spinothalamique**, située dans le quadrant antérolatéral de la moelle (cheminement du côté controlatéral à leur site d'origine), jusqu'au thalamus et enfin jusqu'au cortex somato-sensitif.

Du **thalamus** partent un certain nombre de projections corticales vers le système limbique responsable du caractère émotionnel de la douleur (cortex cingulaire, insula), et vers les aires sensitives primaire (gyrus postcentral) et secondaire qui permettent la localisation de la douleur et sa perception consciente<sup>29,30</sup>. Les afférences vers la formation réticulée du tronc cérébral facilitent l'activité du système réticulo-thalamique activateur et augmentent par conséquent l'éveil. Les noyaux moteurs du tronc cérébral reçoivent également des afférences en provenance des voies ascendantes de la douleur et peuvent être responsables de mouvements réflexes d'échappement, tout comme les arcs réflexes situés au niveau médullaire. Enfin, les projections des voies ascendantes de la douleur vers l'hypothalamus génèrent les réactions autonomes à la douleur.



**Figure 1. Voies ascendantes et descendantes de la nociception.**

A. Les signaux nociceptifs entrent dans la moelle épinière par des neurones nociceptifs qui possèdent des récepteurs sensoriels spécialisés situés dans les tissus et des corps cellulaires situés dans les ganglions rachidiens. Ces neurones établissent des synapses dans la corne dorsale de la moelle épinière avec des neurones de projection primaire qui empruntent la voie ascendante spinothalamique jusqu'au thalamus. Les projections du thalamus continuent jusqu'au cortex sensoriel primaire.

B. Les voies descendantes débutent dans le cortex sensoriel et se projettent vers l'hypothalamus et l'amygdale puis vers la PAG, le NTS et la RVM. Les projections de la RVM dans le tractus rachidien réticulaire modulent les effets nociceptifs en synchronisant les entrées des neurones nociceptifs au niveau de la corne dorsale.

NTS, noyau du tractus solitaire ; PAG, substance grise périaqueducale ; RVM, moelle rostro-ventrale.

D'après Brown, Emery N et al. "Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice." *Anesthesia and analgesia* vol. 127,5 (2018): 1246-1258.

### 2.3. Modulation de la nociception

De multiples mécanismes modulent la transmission des messages à tous les niveaux via des voies inhibitrices<sup>28</sup> (*Figure 1.B*).

**Les inhibitions supra spinales** sont issues principalement du tronc cérébral. Ce système est constitué de fibres en provenance de la substance grise périaqueducule (PAG), de la moelle rostro-ventrale (RVM) du bulbe rachidien et du noyau du tractus solitaire (NTS). Elles exercent un contrôle descendant sur la corne dorsale de la moelle. Elles libèrent principalement de la sérotonine, de la noradrénaline ou indirectement des opiacés endogènes au niveau spinal. Les connexions inhibitrices sont directes ou font intervenir un interneurone enképhalinergique.

Le système inhibiteur descendant devient actif dans les situations de stress et augmente le seuil de perception douloureuse.

**A l'étage spinal**, la nociception peut être amplifiée dans le noyau dorsal ganglionnaire puis modifiée dans la corne dorsale de la moelle épinière. Les neurones afférents sont sensibilisés par la convergence des axones autour des cellules du ganglion dorsal, ainsi que par une infiltration de macrophages qui larguent des substances inflammatoires. Les projections neuronales au niveau de la corne dorsale de la moelle amplifient les réactions nociceptives en larguant d'autres médiateurs pro nociceptifs (substance P, glutamate), et activent le récepteur NMDA qui augmente le taux de glutamate. Ce récepteur est inhibé par la kétamine<sup>31</sup>.

**En périphérie**, au niveau des tissus lésés, une réaction inflammatoire locale et systémique déclenche une réaction nociceptive exagérée au niveau du neurone périphérique et du noyau dorsal ganglionnaire par un phénomène de rétrocontrôle positif et de modulation des canaux voltage dépendant. Le récepteur opioïde  $\mu$  est alors exprimé sur la membrane nerveuse. Les leucocytes circulants synthétisent des médiateurs pro inflammatoires et les opioïdes endogènes se lient aux récepteurs opioïdes sur le nerf afin d'atténuer la réaction nociceptive.

## 2.4. Stimulation nociceptive

Lors d'une agression tissulaire chirurgicale, l'organisme répond essentiellement par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA). La réaction adrénérique à la stimulation nociceptive s'exprime en terme hémodynamique par une augmentation rapide de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. La présence de cette réponse chez un sujet anesthésié témoigne de la persistance d'une réactivité des zones d'intégration de la réponse autonome cardiovasculaire, localisées à l'étage sous-cortical du bulbe au diencéphale<sup>32</sup>.

## 2.5. Système nerveux autonome

Il joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie et est indépendant de la volonté (autonome). Il est constitué de deux systèmes aux actions opposées : sympathique et parasympathique. Il a notamment pour fonction la thermorégulation, la régulation vasomotrice, cardiaque, respiratoire et de la pression artérielle.

Les neurones pré-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques, ainsi que les neurones post-ganglionnaires parasympathiques libèrent de l'acétylcholine (ACh). Ils sont dits cholinergiques. Les neurones post-ganglionnaires sympathiques libèrent de la noradrénaline (NE). Ils sont dits adrénériques<sup>32</sup>.

Il existe deux types principaux de récepteurs à la noradrénaline. Les récepteurs  $\alpha$  et les récepteurs  $\beta$ . La noradrénaline active préférentiellement les récepteurs  $\alpha$ . Ainsi les effets de la noradrénaline sur chaque organe dépendent de la distribution des types de récepteurs<sup>32</sup>.

### 3. Contrôle de la nociception en anesthésie

Dans le cadre d'une anesthésie, l'objectif est de réduire la réponse excessive du SNA en maintenant un équilibre entre la nociception provoquée par l'acte chirurgical et l'antinociception. La conséquence thérapeutique est l'administration d'un sympatholytique, opiacé ou  $\alpha 2$  agoniste selon le type d'anesthésie choisie, dans le but de prévenir et réduire toute instabilité hémodynamique peropératoire.

Ceci est particulièrement important chez le patient cardiaque devant bénéficier de chirurgie majeure. Le cœur peut montrer des signes d'ischémie ou de décompensation pendant les épisodes d'instabilité hémodynamique. Des complications diverses en découlent, comme des durées d'hospitalisation prolongées associées à un risque accru de mortalité. À côté de l'instabilité hémodynamique, un sous dosage de l'antinociception peut aussi être associé à un risque de réveil ou de mouvements peropératoires. En revanche, un surdosage en drogues analgésiques peut entraîner des épisodes d'hypotension artérielle ou de bradycardie.

#### 3.1. Les opiacés

##### 3.1.1. Utilisation historique des opiacés en anesthésie

Les opiacés naturels, tels que l'opium, ont été utilisés pendant des milliers d'années. L'histoire de la synthèse des opiacés commence après la Seconde Guerre Mondiale. A cette époque, aucun opioïde synthétique n'était disponible pour induire une anesthésie. L'anesthésie générale chez les patients hémodynamiquement instables était alors très difficile. Pour mener à bien les anesthésies, de hautes doses d'hypnotiques fortement cardiopresseurs devaient être administrées au détriment de la stabilité hémodynamique, générant une forte morbidité péri opératoire.

En 1962, après la synthèse du fentanyl (en 1960), l'utilisation des opiacés en anesthésie est décrite pour la première fois<sup>33</sup>. L'objectif était double : réduire les besoins en agents hypnotiques et assurer une analgésie. En réduisant les doses d'hypnotiques disponibles à l'époque, les opiacés facilitent la stabilité hémodynamique, réduisent le débit cardiaque sans réduire la perfusion coronaire, bloquent la respiration spontanée et facilitent la ventilation mécanique. En ce qui concerne l'analgésie, ils limitent la réaction aux stimulations

nociceptives et en particulier assurent le contrôle des réactions cardiovasculaires qui en résultent. Les opiacés de synthèse étaient alors largement adoptés.

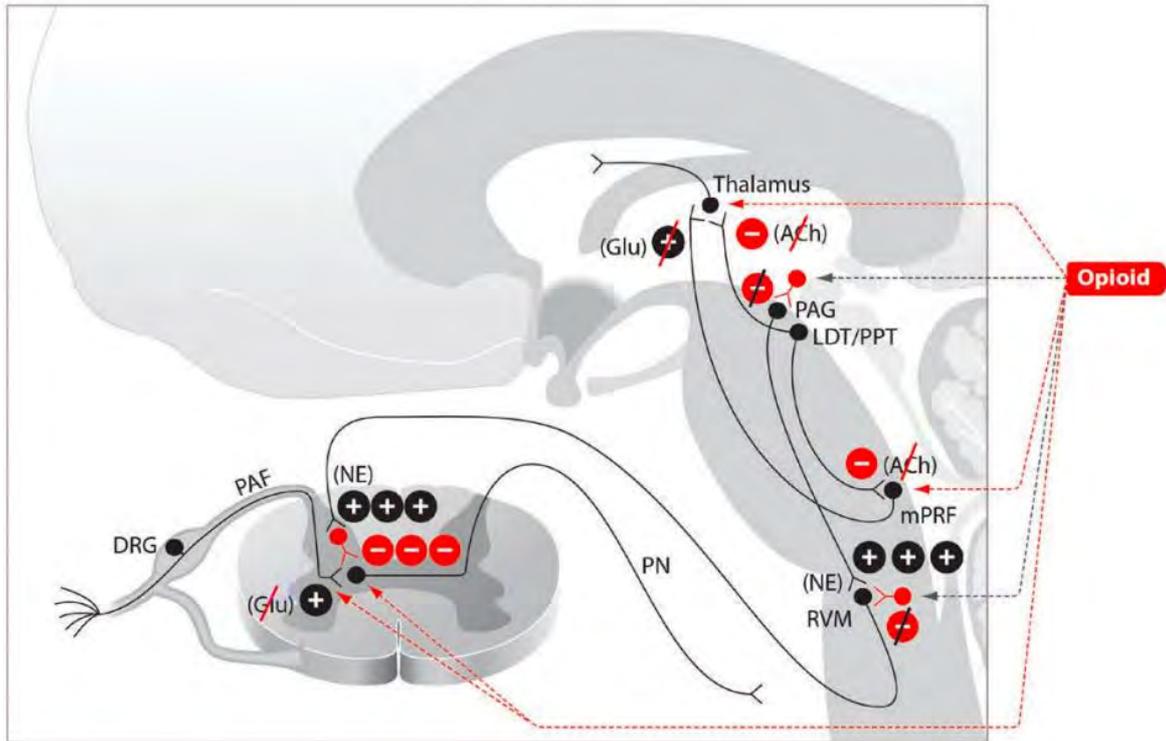
### 3.1.2. Rôle des opiacés endogènes

Les récepteurs aux opiacés sont parmi les mieux conservés sur le plan évolutif dans le règne animal. Ceci est dû au fait que les opiacés endogènes jouent un rôle fondamental dans la réaction post-traumatique, en particulier dans la réponse immunitaire secondaire au tissu blessé<sup>34</sup>. Les effets analgésiques des opiacés ne sont apparus que tardivement dans l'évolution pour délivrer une analgésie en situation de stress. De nombreuses inconnues persistent au niveau des effets non analgésiques (c'est-à-dire immunitaires). Ils semblent aller dans le sens d'une dépression immunitaire pour une administration de doses élevées d'opiacés. Ils favoriseraient aussi la croissance tumorale, l'apparition de métastases, l'agressivité des cellules tumorales et l'angiogenèse<sup>9</sup>. Toutefois, la plupart des études sont limitées par leur caractère rétrospectif, leur conception ou la qualité des données, excluant toute conclusion concernant un lien de causalité entre opiacés et cancer<sup>35</sup>.

### 3.1.3. Rôle des opiacés en peropératoire

Les opiacés peuvent être divisés en trois groupes : les naturels (morphine, codéine), les synthétiques (méthadone, fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil) et un semi-synthétique (hydromorphone)<sup>36</sup>. La principale caractéristique clinique des opiacés est l'analgésie. Ces médicaments sont largement utilisés pour traiter la douleur postopératoire, fournir une analgésie et servir d'aide au maintien de la perte de conscience pendant l'anesthésie générale<sup>36</sup>.

Les principales cibles moléculaires des opioïdes sont les récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ . Ces trois types de récepteurs couplés aux protéines G sont exprimés dans de nombreuses régions du système nerveux (PAG, RVM, les ganglions dorsaux rachidiens, l'amygdale et la moelle épinière)<sup>37,38</sup>. C'est sur ces fibres que s'exerce l'effet analgésique des opiacés exogènes (*Figure 2*). Une utilisation intensive des opiacés est responsable d'un rétrocontrôle massif de ces récepteurs. Les stimuli nociceptifs empruntent alors des afférences alternatives<sup>39</sup>.



**Figure 2. Les opiacés**

*Les mécanismes de l'anti-nociception induit par les opiacés résultent de la liaison des opiacés aux récepteurs opioïdes du tronc cérébral et de la moelle épinière. Il en découle un blocage des projections d'éveil cholinergique du tronc cérébral au cortex.*

*ACh, acétylcholine ; DRG, ganglions dorsaux rachidiens ; Glu, glutamate ; NE, noradrénaline ; PAF, fibre afférente périphérique ; PAG, substance grise périaqueducule ; PN, neurone de projection ; RVM, moelle ventrale rostrale.*

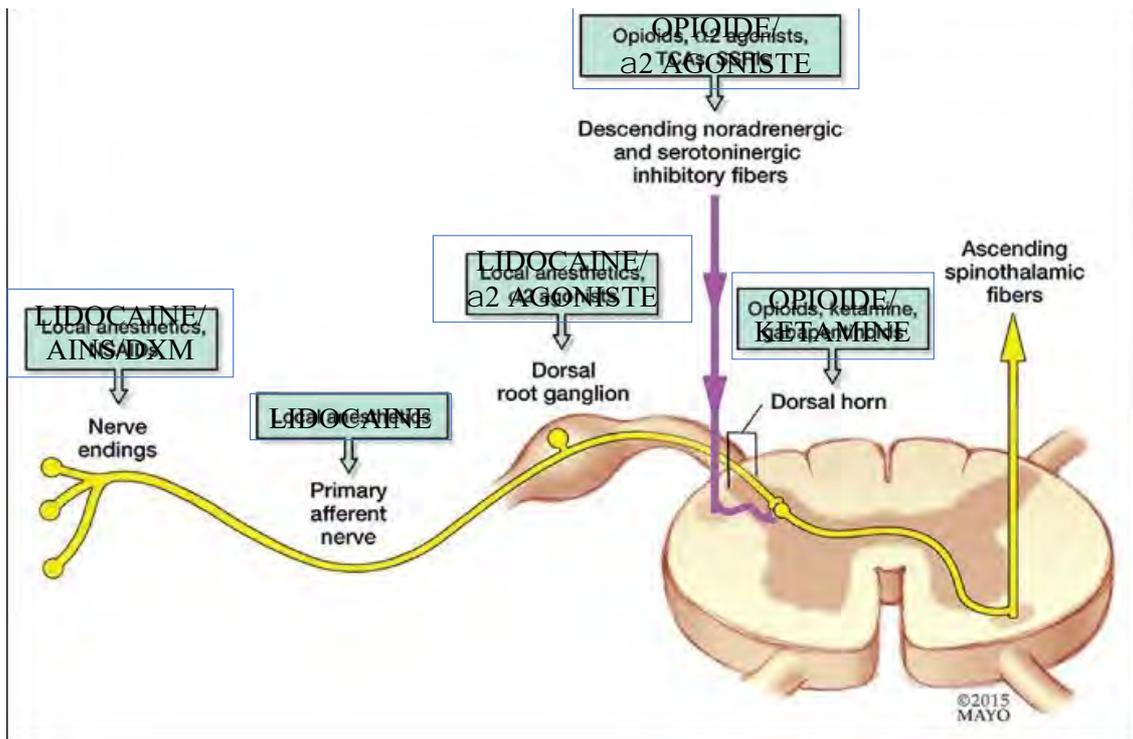
*D'après Brown, Emery N et al. "Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice." Anesthesia and analgesia vol. 127,5 (2018): 1246-1258.*

#### 3.1.4. L'anesthésie sans opiacés est-elle possible ?

Dans les années 1990, Marc De Kock et ses collègues ont mis au point des techniques anti-hyperalgésiques pour améliorer le contrôle de la douleur postopératoire. Au cours des années 2000, ces techniques de réduction des opiacés ont remis en question la valeur ajoutée des opiacés peropératoires<sup>40-44</sup>. L'objectif initial n'était pas l'évitement total des opiacés peropératoires mais l'utilisation de stratégies d'épargne en opiacés qui pouvaient aller jusqu'à la disparition du besoin de tout opiacé peropératoire.

A la première place de ces techniques, l'utilisation des  $\alpha$ -2-agonistes, tels que la clonidine et plus récemment la dexmédétomidine, a été proposée comme composante des stratégies de réduction des opioïdes en permettant d'obtenir une stabilité hémodynamique lors d'une anesthésie<sup>45,46</sup>.

La kétamine a également une place importante chez les anti-hyperalgésiques non seulement pour réduire l'utilisation des opioïdes, mais aussi pour améliorer la stabilité hémodynamique peropératoire. Son utilisation améliore la prise en charge de la douleur postopératoire<sup>41</sup>. La lidocaïne par voie intraveineuse est recommandée en chirurgie majeure, notamment en chirurgie abdominale majeure, ainsi que la dexaméthasone<sup>47</sup> (*Figure 3*).



**Figure 3. Sites d'action des anti-nociceptifs.**

*AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens. DXM, dexaméthasone.*

*Adapté de Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2016;32:160-7*

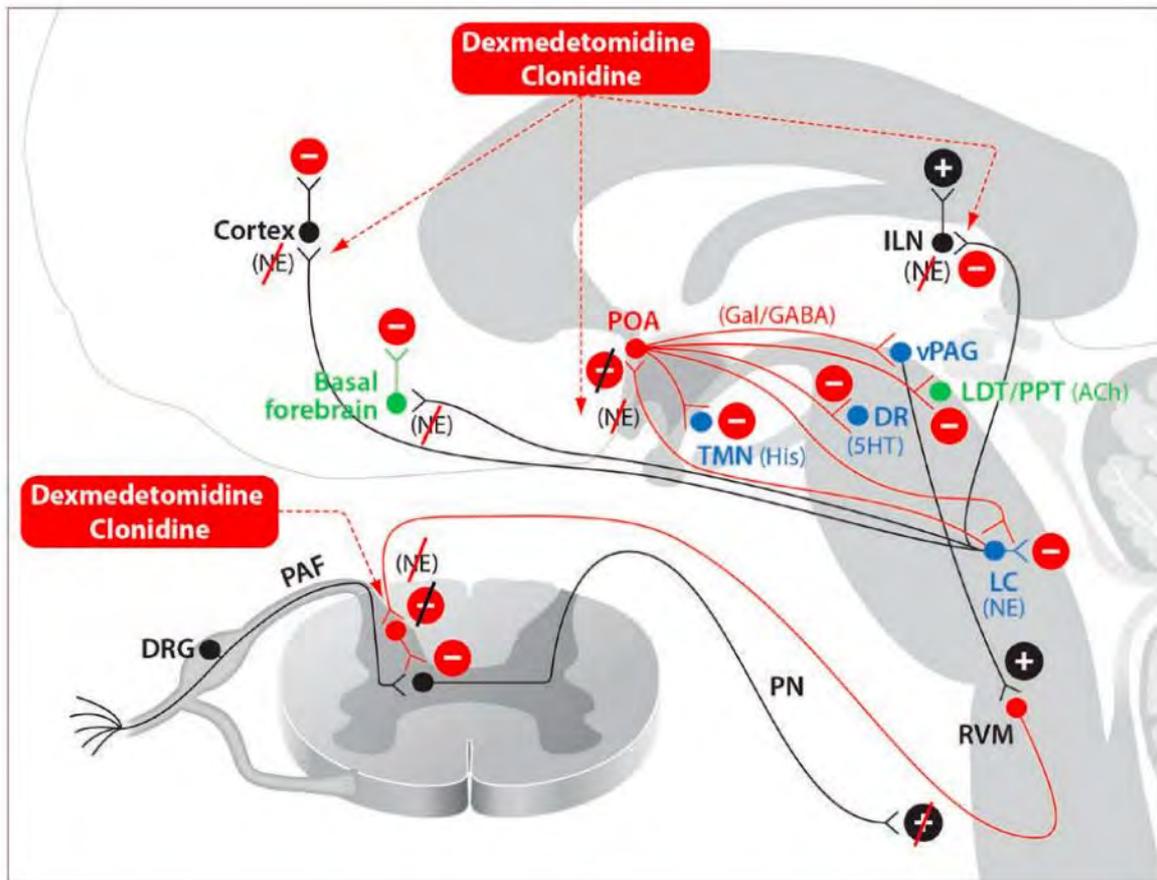
## 3.2. Anesthésie sans opiacés : Pharmacologie et pharmacodynamie des principaux produits

### 3.2.1. Agonistes des récepteurs $\alpha_2$ -adrénergiques

La dexmédétomidine et la clonidine appartiennent à la classe des agonistes des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques<sup>48</sup>. La dexmédétomidine a pour indications la sédation en unité de soins intensifs chez l'adulte ne nécessitant pas un état de sédation plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal et la sédation des patients adultes non intubés avant ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sédation vigile. Elle est maintenant utilisée en complément de l'anesthésie générale<sup>49,50</sup>. La sédation avec la dexmédétomidine est sensiblement différente de la sédation avec les agonistes du GABA car les patients sont facilement éveillés et ne présentent pas ou peu de dépression respiratoire<sup>51</sup>.

Des études scientifiques fondamentales ont démontré que les récepteurs  $\alpha_2$  des neurones émanant du locus cœruleus (LC) sont une cible principale de la dexmédétomidine<sup>52-54</sup>. La liaison de la dexmédétomidine à ce récepteur couplé à la protéine G conduit à une diminution de la libération de noradrénaline par ces neurones<sup>55-57</sup>.

La dexmédétomidine induit une perte de conscience par l'inhibition de l'aire pré-optique (POA) induite par la noradrénaline et une diminution de la signalisation noradrénergique dans le thalamus et le cortex. Les effets sympatholytiques sont dus à la diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. La clonidine agit au niveau des récepteurs  $\alpha_2$  dans les voies nociceptives descendantes de la moelle épinière pour renforcer l'antinociception (*Figure 4*).



**Figure 4. Réponses médiées par les récepteurs  $\alpha$  2-adrénérgiques.**

*L'anti-nociception induite par la dexmédétomidine et la clonidine est secondaire à une activité inhibitrice au niveau des voies nociceptives descendantes. La sédation induite par la dexmédétomidine et la clonidine résulte d'une désinhibition de la POA médiée par la NE et à une diminution de la signalisation noradrénergique du thalamus au cortex.*

*5HT, sérotonine ; ACh, acétylcholine ; DA, dopamine ; DR, noyau du raphé dorsal ; DRG, ganglions dorsaux rachidiens ; GABAA, acide  $\gamma$ -aminobutyrique sous-type de récepteur A ; Gal, galanine ; His, histamine ; ILN, noyau intralaminaire du thalamus ; LC, locus cœruleus ; LDT, aire tegmentale latérodorsale ; NE, noradrénaline ; PAF, fibre afférente périphérique ; PN, neurone de projection ; POA, aire préoptique ; PPT, aire tegmentale pédonculaire ; RVM, moelle ventrale rostrale ; TMN, noyau tubero-mammillaire ; vPAG, substance grise périaqueducal ventral.*

*D'après Brown, Emery N et al. "Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice." Anesthesia and analgesia vol. 127,5 (2018): 1246-1258.*

Le mode d'action unique, spinal et supraspinal de ces agents les rend uniques en anesthésie. Les autres bénéfices sont l'économie d'autres agents anesthésiques, l'amélioration de la stabilité hémodynamique, la réduction des saignements, la prévention des frissons, sans prolongement de la phase de réveil. Les effets de l'hypotension et de la bradycardie retrouvés dans certaines études, comme l'essai POISE-2 sont encore inconnus<sup>25</sup>. Aujourd'hui, aucune donnée n'est disponible sur les conséquences cliniques de l'hypotension peropératoire et / ou de la bradycardie induite par les  $\alpha$ -2-agonistes.

La dexmédétomidine a une demi vie courte ( $t_{1/2\alpha}$ ) d'environ six minutes. L'estimation moyenne de la demi vie terminale ( $t_{1/2\beta}$ ) est d'environ 1,9 à 2,5 heures. La pharmacocinétique est linéaire pour des doses allant de 0,2 à 1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Il n'y a pas d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours, au-delà aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible<sup>58</sup>. La dexmédétomidine est éliminée en grande partie par métabolisation hépatique. Ces métabolites présentent une activité pharmacologique négligeable. En cas d'insuffisance rénale aucun ajustement thérapeutique ne doit être effectué. Toutefois, en cas d'insuffisance hépatique il est recommandé de diminuer les doses. La dose maximale de 1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ne devra pas être dépassée.

Concernant la clonidine, pour des doses allant de 100 à 600  $\mu\text{g}$ , les principaux paramètres pharmacocinétiques sont proportionnels à la dose. La demi vie plasmatique est en moyenne de 13h (10 à 20h). Elle peut s'allonger en cas de perturbation grave de la fonction rénale. Son élimination est à 65% par voie urinaire et 20% sont excrétés dans les selles, sous forme majoritairement inchangée<sup>59</sup>. En cas d'insuffisance rénale sévère il est donc recommandé de diminuer les doses.

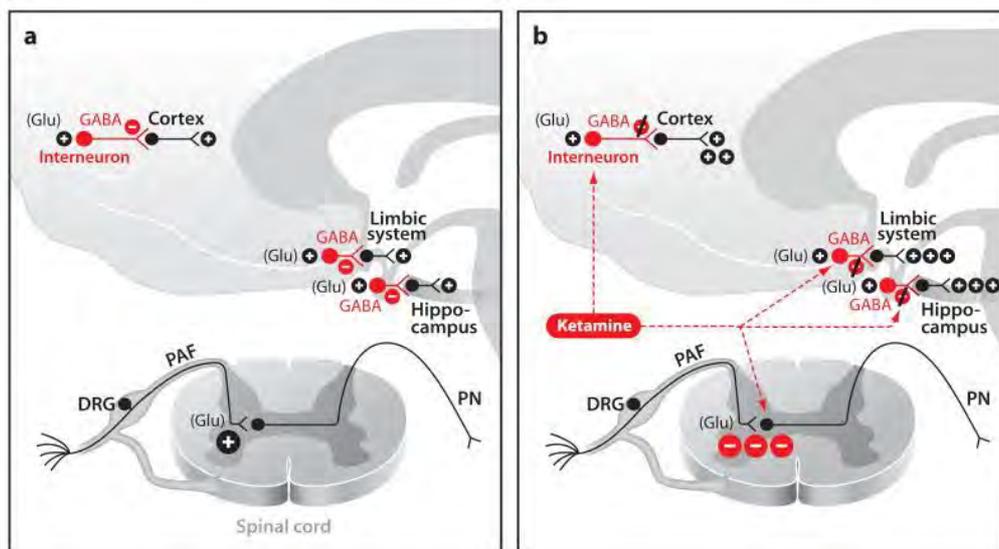
### 3.2.2. Kétamine

La kétamine est une molécule synthétisée en 1962 et largement utilisée comme anesthésique général. Aujourd'hui, la kétamine reste l'agent anesthésique de référence dans certaines circonstances cliniques mais son utilisation la plus répandue est comme adjuvant à l'anesthésie générale. En effet, la kétamine est le seul antagoniste puissant par voie injectable du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) disponible à ce jour en clinique (*Figure 5*). Le récepteur NMDA est connu pour jouer un rôle important dans les phénomènes de sensibilisation centrale. En effet, utilisée à faible dose, la kétamine a un effet anti-

hyperalgésique puissant. Elle est utilisée en péri-opératoire pour diminuer la douleur et la consommation d'opioïdes postopératoires et prévenir la chronicisation des douleurs<sup>60-64</sup>.

L'état anesthésique induit par la kétamine est caractérisé par une analgésie profonde et prolongée, une perte de conscience qui se traduit plus par une déconnexion du patient que par un sommeil véritable. L'efficacité analgésique de la kétamine est liée entre autres à sa propriété de blocage du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)<sup>65</sup>.

Sur le plan pharmacocinétique, la demi-vie de distribution est d'environ 10min, avec donc un effet rapide mais qui décroît rapidement. La demi-vie d'élimination est d'environ 2h et augmente en cas d'altération du métabolisme hépatique. Ce médicament peut s'accumuler en cas d'injections répétées ou d'administration continue.



**Figure 5. Les voies du récepteur NMDA.**

*A. Régulation glutamatergique normale de la signalisation de l'interneurone GABAergique pendant l'éveil et signalisation de la voie de la douleur normale.*

*B. Administration de kétamine : blocage par la kétamine de l'inhibition de l'interneurone GABAergique et mécanisme d'analgésie induit par la kétamine.*

*DRG, ganglions dorsaux rachidiens ; GABA, acide  $\gamma$ -aminobutyrique ; Glu, glutamate ; PAF, fibre afférente périphérique ; PN, projection neuronale.*

*D'après Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. Annu Rev Neurosci. 2011;34 :601-28.*

### 3.2.3. Lidocaïne

La lidocaïne administrée par voie systémique possède des propriétés analgésiques. Cette analgésie s'exerce en bloquant spécifiquement les décharges toniques au niveau des neurones périphériques excités par des stimuli nociceptifs<sup>66</sup>. En plus de cette action périphérique, une action directe sur la transmission nociceptive au niveau spinal est également décrite<sup>67,68</sup>. La lidocaïne bloque les récepteurs NMDA<sup>69</sup>, diminue les dépolarisations postsynaptiques déclenchées par l'activation des récepteurs NMDA et des neurokinines<sup>67</sup>, réduit les phénomènes de «wind-up» (emballement, hypersensibilité) des potentiels d'action au niveau spinal<sup>70</sup>, autant d'étapes impliquées dans la genèse de l'hyperalgie et de l'allodynie. Un blocage des canaux sodiques peut également contribuer à l'effet analgésique de la lidocaïne systémique<sup>71</sup>.

En plus de l'effet analgésique, la lidocaïne intraveineuse possède des propriétés anti-inflammatoires<sup>72</sup>. Cet effet s'explique par une inhibition de l'activation des leucocytes polymorphonucléaires. La lidocaïne inhibe plusieurs étapes de l'activation des leucocytes<sup>72,73</sup> : l'adhésion et la margination des leucocytes, le chimiotactisme, la production de métabolites réactifs de l'oxygène et la sécrétion de médiateurs inflammatoires comme les cytokines<sup>74-76</sup> et le « priming » des polymorphonucléaires. La lidocaïne atténue l'activation de la réponse inflammatoire, mais n'inhibe pas complètement les fonctions leucocytaires<sup>72</sup>. Ceci explique que la crainte de voir l'inhibition des leucocytes accroître le risque infectieux n'est pas confirmée en clinique humaine. Conséquence de cet effet anti-inflammatoire, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'exsudation induites par différents irritants chez le rat sont réduites par la lidocaïne<sup>77,78</sup>.

**DEUXIÈME PARTIE :**  
**ARTICLE ORIGINAL**

## Anesthesiology

### Opioid Free vs Opioid Based Anesthesia in Cardiac Surgery : A Non-Inferiority Study --Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	ALN-D-19-01046
<b>Full Title:</b>	Opioid Free vs Opioid Based Anesthesia in Cardiac Surgery : A Non-Inferiority Study
<b>Article Type:</b>	Original Investigation: Perioperative Medicine
<b>Section/Category:</b>	
<b>Corresponding Author:</b>	Pierre-Olivier BRICE, residency METZ, FRANCE
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Pierre-Olivier BRICE, residency
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Pierre-Olivier BRICE, residency Sylvain FOX, M.D David Placade, M.D Jean-François POUSSEL, M.D Christophe GOETZ, M.D Marie-Reine LOSSER, M.D-Ph.D
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Suggested Reviewers:</b>	
<b>Opposed Reviewers:</b>	

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58

1. Article Title : Opioid Free vs Opioid Based Anesthesia in Cardiac Surgery : A Non-Inferiority Study

2. Author Information : Pierre-Olivier BRICE<sup>1</sup> ; Sylvain FOX<sup>1</sup>, M.D. ; David PLANCADE<sup>2</sup>,  
M.D. ; Jean-François POUSSEL<sup>1</sup>, M.D. ; Christophe GOETZ<sup>3</sup>, M.D. ; Marie-Reine  
LOSSER<sup>4</sup>, M.D.- Ph.D.

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Regional Hospital Center of  
Metz-Thionville, Mercy Hospital, Metz, France.

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Saint Joseph Hospital, Marseille,  
France.

Clinical Research Support Unit, Regional Hospital Center of Metz-Thionville, Mercy  
Hospital, Metz, France.

Inserm UMR 1116, Equipe 2, Faculty of Medicine, University of Lorraine, Nancy, France.

3. Corresponding Author : Pierre-Olivier BRICE, Département d'Anesthésie-Réanimation,  
CHR-Metz-Thionville, Hôpital de Mercy, 1 allée du château - cs 45001 57085 Metz - cedex  
03.

Phone : + 336 78 69 44 38

E-Mail : [pierreolivier.brice@gmail.com](mailto:pierreolivier.brice@gmail.com)

4. Clinical trial number and registry URL: Not applicable

5. Prior Presentations: Not applicable

6. Acknowledgments: Not applicable

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
--

**7. Word and Element Counts : Number of words in Abstract 345, in Introduction 301, and in Discussion 882; number of figures 2; number of tables 4; number of appendices 2.**

**8. Abbreviated Title : OFA in cardiac surgery**

**9. Summary Statement : Not applicable**

**10. Funding Statement : Support was provided solely from institutional sources.**

**11. Conflicts of Interest : The authors declare no competing interests.**

**Keywords : opioid free anesthesia, cardiac surgery, postoperative major adverse cardiac events**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
--

**BACKGROUND** : Intra-operative opioid administration can induce hyperalgesia, respiratory depression, delirium, nausea and vomiting in the postoperative period. Opioid free anesthesia (OFA) may replace opioid based anesthesia (OBA) but existing literature has reported conflicting. This non-inferiority study aimed to assess the safety of OFA in cardiac surgery regarding major cardiac adverse events or hospital mortality.

**METHODS** : This retrospective observational case-control study was undertaken at cardiac surgery center in regional hospital between March 2017 and September 2018. Adults patients with OFA were included and matched (1:1) with patients with OBA for age, sex, type of surgery, and left ventricular ejection fraction. The primary outcome was a composite endpoint of postoperative major adverse cardiac events and hospital mortality. A non-superiority of the rate of this outcome was computed with a margin set to 10%. The secondary outcomes included delirium, postoperative ileus, postoperative morphine requirement and consumption, pain intensity, postoperative nausea and vomiting in intensive care unit.

**RESULTS** : Data from 274 patients were analyzed (OFA group, n=137; OBA group, n=137) with a median age 68 years and 78% of men. The primary outcome occurred in 14.6%, 95% CI (9.1 to 21.6) in OFA and 18.2%, 95% CI (12.1 to 25.7) in OBA group. An absolute difference of -3.7%, CI 90% (-11.2 to +3.9), P= 0.0015 in the non-superiority test in the OFA group versus the OBA group was showed. Multivariate analysis with matching factor adjustment and EUROSCORE 2 found Odds Ratio at 0.6 for a 95% CI (0.3 to 1.4). There was no significant difference in delirium (3% vs. 8%, P=0.06), postoperative morphine requirements (3% vs. 6%, P=0.16) and consumption (5.2 mg vs. 13.3 mg, P=0.1), pain

intensity (Numeric rating scale >3, 2.7% vs. 2.8%, P=0.93), PONV (9% vs 15%, P=0.09),  
and postoperative ileus (1% vs 5%, P=0.17) in intensive care unit between OFA and OBA.

CONCLUSION : OFA was non-inferior than OBA as regards of postoperative major adverse cardiac events and hospital mortality in cardiac surgery. OFA could therefore be considered an alternative to OBA for cardiac surgery as the results of this retrospective cohort study suggest.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

## Introduction

1  
2  
3  
4  
5  
6 Since opioids provide excellent intraoperative hemodynamic stability while ensuring  
7 sympathetic system inhibition without associated cardiovascular collapse<sup>1,2</sup>, opioid-based  
8 anesthesia (OBA) has become a baseline technique. However, considering the recent  
9 devastating opioid crisis, a safe and effective alternate strategy has to developed to manage  
10 perioperative pain and prevent chronic pain.  
11  
12  
13  
14  
15  
16

17  
18 As the current trend is to implement enhanced recovery after surgery (ERAS)  
19 programs<sup>3,4</sup> to promote early recovery after surgery and to tackle factors delaying recovery.  
20 In terms of anesthesia, the main focus is on the management of pain, postoperative nausea  
21 and vomiting (PONV), resumption of normal bowel function, hypoxia, sleep disturbance, and  
22 fatigue. Intraoperative opioid administration is associated with PONV<sup>5</sup>, digestive<sup>6</sup> and  
23 respiratory<sup>7,8</sup> complications, infections<sup>9</sup>, delirium<sup>10,11</sup> and hyperalgesia<sup>12-14</sup>. This may result  
24 in increased morbidity and mortality<sup>6,15</sup>, slowing down recovery.  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

35 Current anesthetic strategies therefore seek to reduce the administered doses of  
36 opioids<sup>4,15</sup>. Some teams<sup>16-18</sup> went even further by developing an alternative anesthetic  
37 approach in general surgery without any opioids: Opioid Free Anesthesia (OFA). The  
38 intraoperative opioids are being replaced by a combination of therapeutics including an  $\alpha 2$   
39 agonist, lidocaine and intravenous ketamine.  $\alpha 2$  agonists reduce postoperative cardiovascular  
40 complications in non-cardiac surgery<sup>19,20</sup>. A 2002 meta-analysis concludes that clonidine  
41 significantly reduces intraoperative myocardial ischemia<sup>21</sup>. However,  $\alpha 2$  agonists also have  
42 important side effects such as bradycardia or hypotension<sup>22,23</sup>.  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53

54 Since anesthesia in cardiac surgery is confronted with the same objectives of ERAS as  
55 in general surgery<sup>24</sup>, OFA appears as an option in this field. Since  $\alpha 2$  agonists potentially  
56 have both beneficial and harmful effects, it is important to analyze at their side effects.  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

The aim of this study consisted in evaluating the safety of an opioid free anesthetic strategy in scheduled cardiac surgery. We hypothesized that OFA is non-inferior to the opioid baseline technique (OBA) in cardiac surgery regarding major cardiac adverse events or hospital mortality.

## Materials and Methods

### Study design

This is a retrospective monocentric non-inferiority matched case-control study. Patients undergoing cardiac surgery at the Metz-Thionville Regional Hospital Center were consecutively screened from March 2017 to September 2018.

### Study population

The patients were extracted from the Epicard® database<sup>25</sup> grouping all cardiac surgery procedures carried out in the operating room at the Metz-Thionville Hospital. Data from anesthesia and electronic medical records of patients who underwent scheduled cardiac surgery were collected (patient characteristics, surgical data, and per and postoperative data).

Included patients underwent scheduled coronary artery bypass grafting (CABG), valvular - mitral or aortic – replacement or a combination (CABG and valvular replacement) and received anesthesia with or without opioids.

Case patients (OFA) were matched to a control (OBA) subject by the type of surgery they underwent, age ( $\pm 10$  years), gender, and left ventricular ejection fraction (LVEF).

Exclusion criteria were emergent surgery, other types of surgery (valve reconstruction, tumor exeresis, aortic dissection and aneurysms) or anesthesia (opioid sparing) as well as patients with to match.

The case (OFA) benefited from anesthesia without opioids, combining an  $\alpha 2$  agonist (clonidine), continuous intravenous administration of anti-hyperalgesic products (xylocaine and ketamine), and the use of a continuous intravenous administration of hypnotic, propofol via a target-controlled infusion (TCI). The control group (OBA) benefit from anesthesia with

1 continuous intravenous administration of opioid - sufentanil - and propofol via a TCI.  
2  
3 (*Anesthetic protocols, Appendix 1*)  
4

## 5 6 Outcomes 7

8  
9  
10 The primary outcome was a composite endpoint of postoperative major  
11 cardiovascular events (MACE) and hospital mortality. The secondary outcomes were the  
12 comparison between the rates of other side effects, depending of the anesthetic technique :  
13 postoperative ileus (POI), delirium, postoperative pain, postoperative morphine requirement  
14 and consumption, and PONV (*definition of postoperative outcomes, Appendix 2*).  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

## 23 24 Statistical analysis 25

26  
27 Statistical analyzes were carried out by the statisticians of the clinical research  
28 support unit of the CHR of Metz-Thionville. The degree of significance was set at  $P < 0.05$ .  
29  
30 The study results are presented as means and standard deviations ( $\pm$  SD) for continuous  
31 variables. Categorical variables are presented as frequencies and percentages. The exact  
32 Fischer test was run for the categorical variables and the Student's T test for continuous  
33 variables. The non-superiority analysis of the rate of primary outcome was performed by risk  
34 difference (Farrington-Manning scoring method) with a margin set to 10%. A logistic  
35 regression taking into matching factor adjustment and EUROSCORE 2 was performed. A  
36 margin of non-superiority at 10% with an assumption of a rate of 20% of postoperative  
37 MACE and hospital mortality in the OBA group (*ie a higher margin of postoperative MACE*  
38 and hospital mortality tolerated in the OFA group at 30%) corresponded to an Odds Ratio  
39 (OR) of 1.5. The upper bound of the OR confidence interval was compared to this value to  
40 accept or reject the non-superiority. A sample of 252 patients was needed to obtain a +/-0.5  
41 precision for an expected 1.0 OR considering a 0.05 alpha risk.  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Results

A total of 586 patients underwent cardiac surgery at the Metz-Thionville CHR from March 2017 to September 2018 of whom 274 were included (137 case patients matched to as many controls). Figure 1 shows the flow chart of inclusion.

Baseline characteristics of patients and intraoperative data are detailed in Table 1. The two groups were comparable. The average age was  $68 \pm 11$  years and mostly men (78%). The amount of blood products administered was similar in both groups. Regarding intraoperative fluid administration, the only significant differences were in favor of OFA with less crystalloid  $1521 \pm 830$  ml vs  $1729 \pm 755$  ml and hydroxyethyl starch (HS)  $445 \pm 223$  ml vs  $518 \pm 217$  ml received.

The surgical features are detailed in Table 2. Both groups were comparable for type of surgery, surgical procedure, the duration of cardiopulmonary bypass, assistance and aortic cross-clamping. CABG and aortic valve replacements were the most common procedures representing together 92%. CABG were performed either under cardiopulmonary bypass (62%) or heart beating (38%).

### Primary Outcome

The primary outcome had occurred in 14.6%, 95% CI (9.1 to 21.6) in OFA group and 18.2%, 95% CI (12.1 to 25.7) in OBA group (Table 3). An absolute difference in postoperative MACE and hospital mortality in -3.7%, IC 90% (-11.2 to +3.9),  $P = 0.0015$  in the non-superiority test in the OFA group versus the OBA group was shown (Fig. 2a). Multivariate analysis with matching factor adjustment and EUROSCORE 2 found Odds Ratio at 0.6 for a 95% CI (0.3 to 1.4) (Fig. 2b.). Since the upper limit of the interval is less than the non-superiority margin (1.5), non-inferiority is demonstrated.

1           **Secondary Outcomes**  
2  
3  
4

5           Side effects are shown in Table 4. Delirium was less common in the OFA group (3%  
6 vs 8%, P = 0.06).  
7

8  
9           Digestive complications tended to be less common in the OFA group. There was 1%  
10 vs 5% POI and 9% vs 15% PONV for OFA vs OBA.  
11  
12

13           The intensity of the postoperative pain was comparable in both groups. Numerical  
14 Rating Scale (NRS) > 3 was present in 2.7% for OFA vs 2.8% for OBA. In addition, there  
15 was more frequent opioid use postoperatively in the OBA group (6% vs 3%, P = 0.16) and  
16 opioid consumption was also higher in this group (5.2mg vs 13.3mg, P = 0.10).  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

25           Duration of norepinephrine administration was significantly longer in the OFA group  
26 than in the OBA group (21 ± 38.8 hours vs 13 ± 24.7 hours, P = 0.04).  
27  
28  
29

## Discussion

1  
2  
3  
4 This retrospective case-control study showed that the use of  $\alpha_2$  central agonists is  
5 effective and well tolerated in scheduled cardiac surgery. The main result satisfied the non-  
6 inferiority objective of the OFA technique with respect to the OBA, regarding postoperative  
7 MACE or hospital mortality. The OFA is at least as safe and efficient as opioid-based  
8 anesthesia regarding the incidence of major postoperative cardiovascular events and hospital  
9 mortality. These data showed a trend toward better postoperative recovery for OFA patients  
10 compared with OBA.  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

21 In our study, the incidence of major cardiovascular events after cardiac surgery was  
22 similar in both groups (18% OBA vs 15% OFA) and was as high as 30.1% in Society of  
23 Thoracic Surgeons (STS) reports<sup>26</sup>. Mortality at 1 month after cardiac surgery was 4% in our  
24 study and ranging from 2% for CABG to 5% for valve procedures in France in 2015<sup>27</sup>. The  
25 causes of major cardiovascular events are multifactorial. Apart from the risk factors, the  
26 stress response to surgery is probably the main one. As shown by Halter *et al.* in patients with  
27 digestive surgery<sup>28</sup>, increased endogenous plasma epinephrine and norepinephrine levels  
28 resulted in increased myocardial oxygen demand leading to myocardial ischemia.  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

40 There are no specific data regarding the use of  $\alpha_2$  central agonists in cardiac surgery  
41 and the quality of evidence was low. A 2018<sup>29</sup> meta-analysis established that  $\alpha_2$  adrenergic  
42 agonists in cardiac surgery have no effect on the risk of mortality (RR 0.52, 95% CI 0.26 to  
43 1.04; participants = 1947; studies = 16) or myocardial infarction (RR 1.01, 95% CI 0.43 to  
44 2.40; participants = 782; studies = 8), and they significantly reduced myocardial ischemia  
45 (RR 0.69, 95% CI 0.56 to 0.86, P = 0.001; participants = 1044; studies = 6). Similar results  
46 were found in our study. The  $\alpha_2$  agonists used in clinical practice attenuate the response to  
47 surgical stress and thus potentially cardiovascular complications. By providing analgesia,  
48 anxiolysis, central inhibition of the sympathetic system<sup>19</sup>, reduction of endogenous  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1 noradrenaline levels,  $\alpha_2$  agonists improve hemodynamic stability and myocardial  
2 protection<sup>30</sup>.  
3

4 These benefits were offset by an increased risk of bradycardia from 6.4% to 12.0%  
5 (RR 1.88, 95% CI 1.35 to 2.62; participants = 1477; studies = 10) but  $\alpha_2$  agonists did not  
6 significantly increase the risk of hypotension (RR 1.19, 95% CI 0.87 to 1.64, P = 0.28;  
7 participants = 1493; studies = 9)<sup>29</sup>. In our study, the duration of postoperative infusion of  
8 noradrenaline was significantly increased in the OFA group (21.12 hours vs. 12.72 hours, P =  
9 0.04). Indeed, one of the mechanisms of action of  $\alpha_2$  agonist is the decrease of the central  
10 sympathetic flux. Activation of presynaptic  $\alpha_2$  adrenergic receptors by  $\alpha_2$  adrenergic  
11 agonists lead to hypotension and bradycardia<sup>31-33</sup>.  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

24 Among the effects related to the mode of action of  $\alpha_2$ -agonists, one would expect  
25 myocardial protection and hemodynamic stability per operatively allowing the reduction of  
26 cardiovascular events. Two drugs are mainly used today, clonidine and dexmedetomidine,  
27 both of which have different pharmacological profiles. Clonidine has a half- life of 12 to 18  
28 hours and dexmedetomidine has a shorter half- life of only two hours. They do not have pure  
29  $\alpha_2$  agonist activity and have different selectivity for  $\alpha_2$  adrenergic receptors. Clonidine has  
30 an affinity  $\alpha_2/\alpha_1$  at 220/1 while the affinity of dexmedetomidine is at 1600/1. With  $\alpha_2$   
31 activity seven times more potent than clonidine, dexmedetomidine appears to be the molecule  
32 of choice for anesthesia<sup>34</sup>. Only clonidine was available at our facility when performing the  
33 study, possibly limiting the positive effects of OFA on the incidence of postoperative MACE.  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47

48 Opioids are traditionally used extensively in cardiac surgery because of their ability to  
49 provide sympathetic inhibition to satisfactory surgical stimulus. However, opioids used  
50 intraoperatively were associated with increased adverse effects of nausea and vomiting,  
51 delirium, prolonged ileus, infectious complications, and increased length of stay<sup>5-15</sup> for other  
52 types of surgeries (colorectal, urological, orthopedic), leading to an increase in hospital  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

costs<sup>35,36</sup>. In our study, there was a decreased tendency of these complications in OFA compared to OBA. The low incidence of these events limits the further analysis of them in our cohort.

It is important to note that the use of opioids during the postoperative period in cardiac surgery is associated with an increased risk of opioid dependence<sup>37</sup>. A high-dose remifentanyl infusion compared to a standard fentanyl bolus was associated with an increase in postoperative morphine use, and at 3 months there was more chronic chest pain (51% versus 33%). Similarly, van Gulik *et al.* observed that the intraoperative dose of remifentanyl was predictive of chronic chest pain after cardiac surgery in a dose-dependent manner<sup>14</sup>. Due to the retrospective and time-limited nature of the study, we were unable to assess the incidence of chronic pain.

### Study Limitations

This is a retrospective and monocentric study and these results will need to be confirmed in larger prospective trials. The size of the cohort and the low incidence of some events limit preclude from drawing any firm conclusion. However, for sake of homogeneity, our study included only patients undergoing coronary artery bypass surgery or valvular replacement and excluded other types of surgery such as ascending aortic dissections or aneurysms and emergency surgical procedures. Case-control matching was based on only 4 variables, leaving uncertainty in case-control comparability. The retrospective nature did not allow collecting certain data in a reliable way (treatments, length of stay).

## Conclusion

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
OFA for scheduled heart surgery does as well as balanced anesthesia on the occurrence of postoperative MACE and hospital mortality. The OFA seems adapted to the ERAS objectives by guaranteeing an intraoperative hemodynamic stability with lower opioid doses, without the postoperative deleterious effects of opioids. Treatment with  $\alpha 2$  central agonists may become part of a multimodal strategy for cardioprotection.

Our study is one of the first evaluation of this OFA technique in cardiac surgery. Larger prospective studies are warranted to assess its safety and efficiency, and to evaluate the place of OFA within a global ERAS pathway for cardiac surgery patients.

## References

1. Moffitt EA, Sethna DH. The coronary circulation and myocardial oxygenation in coronary artery disease: Effects of anesthesia. *Anesth Analg*. 1986;65(4):395-410.
2. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, Brüssel T, Heinecke A, Lawin P. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N2O in humans. *Anesthesiology*. 1988;68(1):157-163.
3. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC). Haute Autorité de Santé. <https://www.has-sante.fr>. Published 2016. Accessed May 10, 2019.
4. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron J-L, Fletcher D. Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2014;33(5):370-384.
5. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693-700.
6. Gan TJ, Robinson SB, Oderda GM, Scranton R, Pepin J, Ramamoorthy S. Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(4):677-686.
7. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression: A closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2015;122(3):659-665.
8. Canet J, Ricos M, Vidal F. Early postoperative arterial oxygen desaturation. Determining factors and response to oxygen therapy. *Anesth Analg*. 1989;69(2):207-212.
9. Afsharimani B, Cabot P, Parat M-O. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(2):225-238.
10. Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2007;15(1):50-59.
11. Card E, Tomes C, Lee C, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):411-417. doi:10.1093/bja/aeu442
12. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004. doi:10.1093/bja/aeu137
13. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155.
14. van Gulik L, Ahlers SJGM, van de Garde EMW, et al. Remifentanil during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br J Anaesth*. 2012;109(4):616-622.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59

15. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet*. 2003;362(9399):1921-1928. doi:10.1016/S0140-6736(03)14966-5

16. Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2017;38:140-153. doi:10.1016/j.jclinane.2017.02.003

17. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of Perioperative Systemic  $\alpha_2$  Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2012;116(6):1312-1322. doi:10.1097/ALN.0b013e31825681cb

18. Schnabel A, Meyer-Frieem C, Reichl S, Zahn P, Pogatzki-Zahn E. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2013;154(7):1140-1149. doi:10.1016/j.pain.2013.03.029

19. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, et al. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis. *Anesth Analg*. 1994;79(6):1133-1140.

20. Talke P, Li J, Jain U, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*. 1995;82(3):620-633.

21. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology*. 2002;96(2):323-329.

22. Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*. 2008;63(1):4-14.

23. Fumagalli S, Del Medico M, Montano N. [The POISE-2 Clonidine trial]. *G Ital Cardiol* 2006. 2015;16(5):265-270. doi:10.1714/1870.20420

24. Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, Lee A, Cheng DCH. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;99(4):982-987. doi:10.1097/00000542-200310000-00035

25. de Riberolles C. Cardiac surgery database: EPICARD. 2010:3.

26. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl):S43-62.

27. *Les Bases de Données de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire.*; 2015:13-23. <https://www.sfctcv.org/>. Accessed May 10, 2019.

28. Halter JB, Pflug AE, Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(5):936-944.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

29. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijesundera DN. Alpha- 2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(3). doi:10.1002/14651858.CD004126.pub3

30. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *Am J Med.* 2003;114(9):742-752.

31. Royster RL. Myocardial dysfunction following cardiopulmonary bypass: Recovery patterns, predictors of inotropic need, theoretical concepts of inotropic administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993;7(4 Suppl 2):19-25.

32. Vinten-Johansen J, Nakanishi K. Postcardioplegia acute cardiac dysfunction and reperfusion injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993;7(4 Suppl 2):6-18.

33. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, Roerig DL, Ebert TJ. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology.* 1992;77(5):864-871.

34. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 1999;54(2):146-165.

35. Miller TE, Thacker JK, White WD, et al. Reduced length of hospital stay in colorectal surgery after implementation of an enhanced recovery protocol. *Anesth Analg.* 2014;118(5):1052-1061.

36. Soffin EM, YaDeau JT. Enhanced recovery after surgery for primary hip and knee arthroplasty: A review of the evidence. *Br J Anaesth.* 2016;117(suppl 3):iii62-iii72.

37. de Hoogd S, Ahlers SJGM, van Dongen EPA, et al. Randomized Controlled Trial on the Influence of Intraoperative Remifentanil versus Fentanyl on Acute and Chronic Pain after Cardiac Surgery. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2018;18(4):443-451.

## Figure Legends

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
--

**Fig.1 Flow diagram of the study population (n=274). ECMO, ExtraCorporeal Membrane Oxygenation ; OBA, Opioid Based Anesthesia ; OFA, Opioid Free Anesthesia.**

**Fig. 2**

**a. Proportions of MACE (mean 95% CI) in OFA and OBA groups. b. Odds Ratio adjusted for linkage and EUROSCORE 2 between groups and non-superiority testing for MACE (OR, 95% CI). The higher limit of the CI was lower than the margin of non-superiority. Therefore, non-inferiority was demonstrated.**

**OBA, opioid base anesthesia ; OFA, opioid free anesthesia ; MACE, major adverse cardiac events.**

**Table 1. Baseline and intraoperative characteristics**

	OBA (n=137)	OFA (n=137)	P Value
Age, yr	68 ±12	67 ±10	0.62
Male	107 (78)	107 (78)	1
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28 (5)	28 (5)	0.29
EUROSCORE 2, %	2.4 ± 3.4	2.3 ± 3.2	0.65
<b>NYHA</b>			
1	44 (32)	32 (23)	
2	44 (32)	51 (37)	0.31
3	44 (32)	45 (33)	
4	5 (4)	9 (7)	
<b>Ejection fraction, %</b>			
≥50	204 (74)	204 (74)	
30-49	64 (23)	64 (23)	1
20-29	6 (3)	6 (3)	
<b>Medical history</b>			
Hypertension	97 (71)	96 (70)	0.89
Diabete	35 (26)	37 (27)	0.87
Smoking	79 (57)	79 (57)	1
COPD	19 (14)	19 (14)	1
Carotid artery disease	19 (14)	13 (9)	0.28
Stenosis >50%	14 (10)	7 (5)	
Revascularization	5 (4)	6 (4)	
Peripheral vascular disease	15 (11)	14 (11)	0.24
Stenosis	5 (4)	9 (7)	
Revascularization	10 (7)	5 (4)	
Cerebrovascular disease	12 (9)	9 (7)	0.52
Stroke	9 (7)	5 (4)	
TIA	3 (2)	4 (3)	
Chronic renal failure	77 (57)	82 (60)	0.87
Stage 2	63 (47)	67 (49)	
Stage 3a	6 (4)	9 (7)	
Stage 3b	5 (4)	3 (2)	

	Stage 4	3 (2)	3 (2)	
1	<b>Intraoperative variables</b>			
2				
3	Crystalloids, ml	1729 ± 755	1521 ± 830	0.03
4	Hydroxyethyl starch, ml	518 ± 217	445 ± 223	0.01
5	Cell saver, ml	520 ± 306	505 ± 306	0.67
6	Red blood cell, unit	0.5 ± 1.3	0.4 ± 1.1	0.31
7				
8				
9				
10	<hr/>			

11  
12 The data are reported as frequency (percentage) or mean ± SD.

13  
14 BMI, Body Mass index ; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease ; OBA, Opioid  
15 Based Anesthesia ; OFA, Opioid Free Anesthesia ; TIA, Transient Ischemic Attacks  
16

Table 2. Comparison of surgical data

	OBA (n=137)	OFA (n=137)	P Value
<b>Surgery type</b>			
CABG only	89 (65)	89 (65)	
Aortic valve	38 (28)	38 (28)	1
Mitral valve	5 (4)	5 (4)	
CABG + valve	5 (4)	5 (4)	
<b>Surgical procedure</b>			
Beating heart	41 (30)	39 (28)	0.79
Cardiopulmonary bypass	96 (70)	98 (72)	
Perfusion time, min	97 ± 39	96 ± 44	0.91
Cross-clamp time, min	76 ± 33	75 ± 32	0.69
Assistance time, min	15 ± 10	18 ± 23	0.27

The data are reported as frequency (percentage) or mean ± SD.

CABG, Coronary Artery Bypass Grafting ; OBA, Opioid Based Anesthesia ; OFA, Opioid Free Anesthesia.

Table 3. Primary outcome : Composite endpoint of postoperative major adverse cardiac events or hospital mortality

<b>Outcome</b>	<b>OBA (n=137)</b>	<b>OFA (n=137)</b>	<b>P Value</b>
Primary outcome	25 (18)	20 (15)	0.41
TIA/Stroke	1 (1)	1 (1)	1
Coma	1 (1)	0 (0)	0.99
Myocardial infarction	2 (1)	3 (2)	0.99
Cardiac arrest	8 (6)	4 (3)	0.24
Heart failure	5 (4)	8 (6)	0.39
New cardiac arrhythmia	10 (7)	8 (6)	0.63
ICU mortality	6 (4)	4 (3)	0.52
Hospital mortality	8 (6)	4 (3)	0.38

The data are reported as frequency (percentage).

ICU: Intensive Care Unit ; OBA, Opioid Based Anesthesia ; OFA, Opioid Free Anesthesia ; TIA, Transient Ischemic Attacks.

Table 4. Comparison between OBA and OFA patients on secondary outcomes

Secondary outcome	OBA (n=137)	OFA (n=137)	P Value
Delirium	11 (8)	4 (3)	0.06
PONV	21 (15)	12 (9)	0.09
Postoperative ileus	7 (5)	2 (1)	0.17
Postoperative opioid requirements	9 (6)	4 (3)	0.16
Morphine, mg	13.2 ± 13.4	5.2 ± 3.0	0.10
Postoperative pain	2.0 ± 2.8	1.9 ± 2.7	0.93
Norepinephrine, hours	13 ± 24.7	21 ± 38.8	0.04

The data are reported as frequency (percentage) or mean ± SD.

OBA, Opioid Based Anesthesia ; OFA, Opioid Free Anesthesia ; PONV, Postoperative Nausea and Vomiting

**Appendix 1. Anesthetic protocols in cardiac surgery**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53

OBA group	OFA group
<b>Before induction of general anesthesia</b>	
	IV CLONIDINE 2 µg/kg over 15min
<b>Induction of general anesthesia</b>	
<p>TIVA with TCI of PROPOFOL 2 µg/ml (Schnider model)</p> <p>IV bolus CISATRACURIUM 0.2 mg/kg before tracheal intubation</p> <p>IV bolus DEXAMETHASONE 100 µg/kg</p> <p>IV CEFAZOLINE 2g (or VANCOMYCINE 0,15 mg/kg if allergic) over 10min</p>	
<p>TIVA with TCI of SUFENTANIL 0.5 ng/ml (Gepts model)</p>	<p>IV bolus LIDOCAINE 1.5 mg/kg then IV LIDOCAINE 1.5 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup></p> <p>IV bolus KETAMINE 0.2 mg/kg then IV KETAMINE 0.2 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup></p>
<b>Maintenance of general anesthesia</b>	
<p>TCI SUFENTANIL according to sympathetic activity</p>	<p>IV LIDOCAINE 0.75 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> after pericardiotomy</p> <p>IV KETAMINE 0.1 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> after pericardiotomy</p> <p>Intravenous CLONIDINE 1 µg/kg over 15min according to sympathetic activity</p>

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

<p>TCI PROPOFOL change as the target of BIS will range between 40 and 60%</p> <p>IV TRANEXAMIC ACID 30 mg/kg over 15 min then 3 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup></p> <p>IV CISATRACURIUM 100 μg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup></p> <p>IV CEFAZOLINE 1g over 10min every 4h</p>
<p>End of surgery</p>
<p>IV PARACETAMOL 1g, TRAMADOL 100mg, NEFOPAM 20mg over 10min</p>

**BIS, bispectral index ; OBA, Opioid Based Anesthesia ; OFA, Opioid Free Anesthesia ; TCI, target-controlled infusion ; TIVA, Total intravenous anesthesia**

Appendix 2. Definition of postoperative outcomes

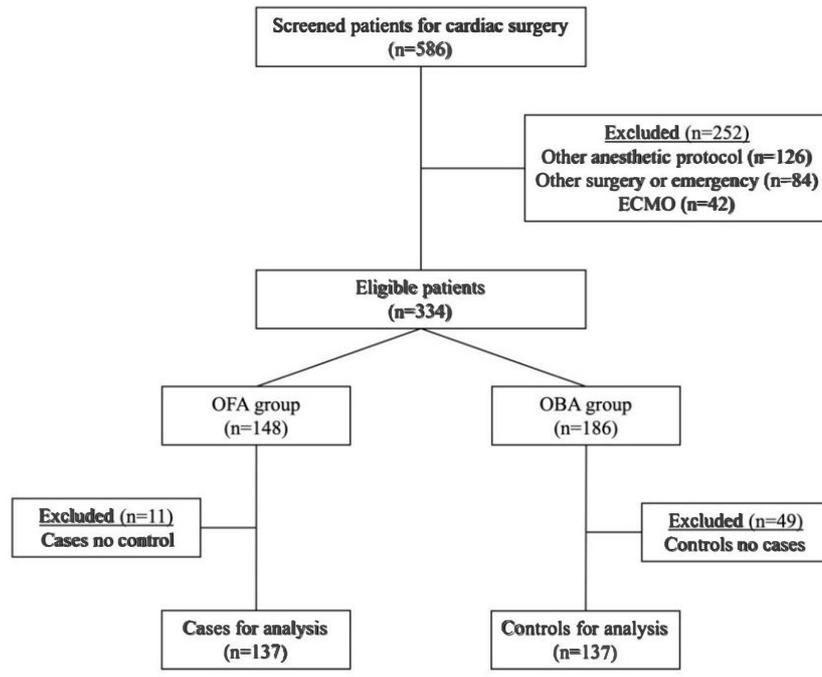
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58

Primary outcome : All-cause mortality and a composite outcome of MACE	Definition
Transient ischemic attacks (TIA) /Stroke	<p><b>Stroke</b> : new focal neurologic deficit with signs and symptoms lasting longer than 24 hours.</p> <p><b>TIA</b> : new focal neurologic deficit with signs and symptoms with complete return of function within 24 hours.</p>
Coma	Postoperative coma that persisted for at least 24 hours secondary to anoxic/ischemic or metabolic encephalopathy, thromboembolic event, or cerebral bleed.
Myocardial infarction	ST-segment elevations, development of new Q waves ECG leads, new left bundle-branch block pattern on the ECG, or troponin ( $\mu\text{g}$ ) $\geq 5$ times the upper limit of normal or Physician diagnosis of myocardial infarction.
Congestive heart failure (CHF)	Clinical diagnosis of CHF or a requirement for intra-aortic balloon pump support.
Cardiac arrhythmia	Supraventricular tachycardia, atrial fibrillation, atrial flutter associated with hypotension, or heart block defined as new onset requiring the implantation of a permanent pacemaker of any type before discharge.
Cardiac arrest	The absence of cardiac rhythm or presence of chaotic cardiac rhythm which results in a cardiac arrest requiring the initiation of CPR, which includes chest compressions.
ICU mortality	All-cause mortality in ICU.
Hospital mortality	All-cause mortality in hospital.
<b>Secondary Outcomes</b>	

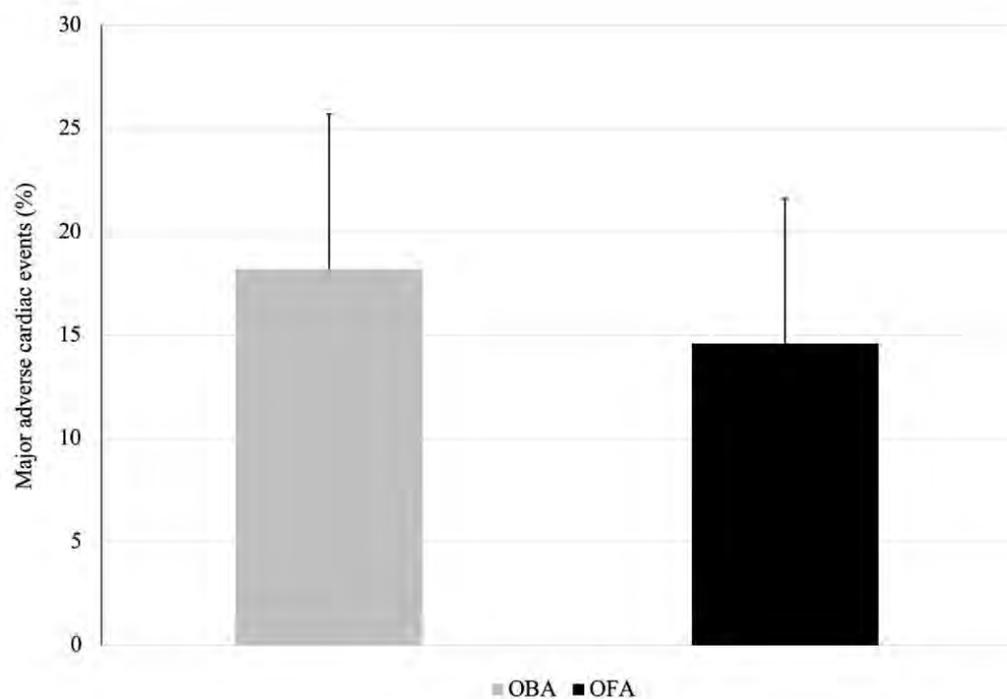
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

Postoperative ileus	Absence of flatus or stools within the first 48 hours after surgery.
Delirium	Illusions, confusion, and cerebral excitement in the postoperative period and having a comparatively short course.
Postoperative opioid requirements	Number of patients who need opioids in ICU.
Postoperative opioid consumption	Total opioids consumption in ICU.
Postoperative pain	Number of episodes of postoperative pain (Numerical Rating Scale >3) in ICU.
Postoperative nausea and vomiting (PONV)	Number of PONV episodes in ICU and need for rescue antiemetic medication will be recorded.

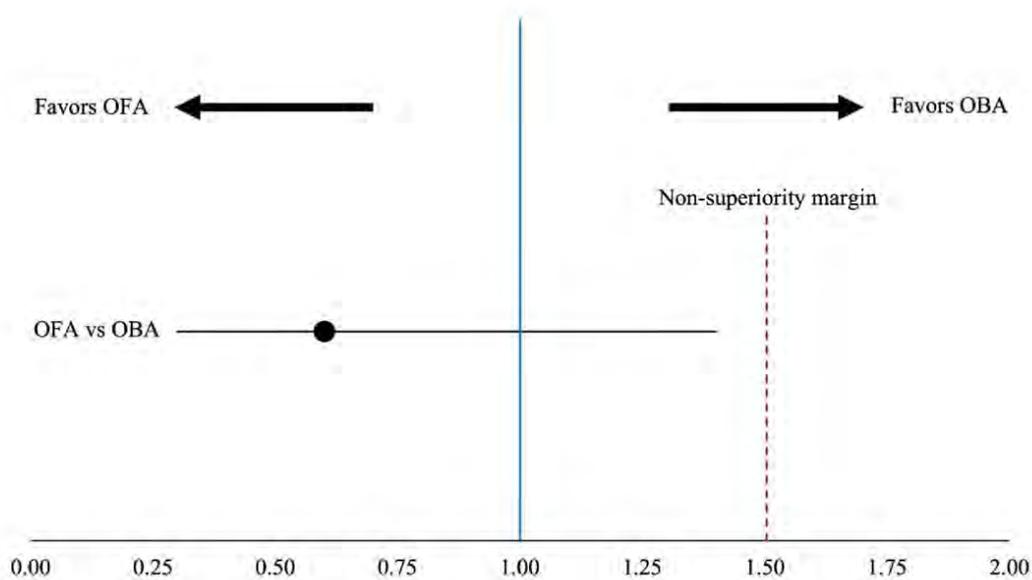
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59



A.



B.

**TROISIÈME PARTIE :**  
**DISCUSSION, CONCLUSION GÉNÉRALE ET**  
**PERSPECTIVES**

## Discussion :

L'OFA en chirurgie cardiaque réglée est aussi qualitative qu'une anesthésie balancée concernant l'apparition d'événements cardio-vasculaires majeurs (ECVM) postopératoire et la mortalité hospitalière. L'OFA semble adaptée aux objectifs de RAAC en garantissant une stabilité hémodynamique peropératoire, sans les effets délétères postopératoires des opioïdes.

Une partie des patients qui n'avaient jamais pris d'opioïdes auparavant finissent par les utiliser à long terme après une intervention chirurgicale. L'utilisation des opioïdes est donc potentiellement délétère<sup>19</sup>. Bien que l'association soit plus évidente avec les opioïdes postopératoires, les opioïdes peropératoires peuvent également y contribuer. La comparaison entre anesthésies basées sur les opioïdes (OBA) et sans opioïdes (OFA) est donc justifiée.

Notre étude rapporte les résultats d'une cohorte observationnelle rétrospective monocentrique (n = 274) comparant la survenue des ECVM et la mortalité chez des patients subissant une OFA versus OBA en chirurgie cardiaque réglée.

A ce jour, il n'existe qu'une étude similaire publiée en juillet 2019 dans BMC Anesthesiology par une équipe française<sup>79</sup>. Son but était d'évaluer l'effet de l'OFA sur la consommation de morphine post opératoire. Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective appariée (1:1) chez des patients ayant subi une chirurgie cardiaque de pontage entre 2018 et 2019. Les patients étaient divisés en deux groupes : OFA (propofol, lidocaïne IV, dexaméthasone et kétamine, sans administration d' $\alpha 2$  agonistes centraux) et OBA (propofol, sufentanil et ALR). Le critère de jugement principal était la consommation totale de morphine postopératoire dans les 48 heures suivant la chirurgie. Les critères de jugement secondaires étaient l'utilisation d'antalgiques de sauvetage, un critère d'évaluation composite d'événements indésirables majeurs (apparition d'une nouvelle fibrillation auriculaire ou d'un nouveau flutter auriculaire, blocs auriculo-ventriculaires de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale aiguë, confusion, réintubation, ventilation non invasive, et décès à l'hôpital) et la durée de séjour en unité de soins intensifs et à l'hôpital. Au final, 110 patients ont été appariés (OFA : n = 55 ; OBA : n = 55). À l'inclusion, les caractéristiques des groupes OFA et OBA étaient comparables. La consommation totale de morphine était plus élevée dans le groupe OBA que dans le groupe OFA 15mg (6-34) vs 5mg (2-18), p = 0,001. Le score de douleur au cours des 48 premières heures postopératoires ne différait pas entre les deux groupes. L'incidence du

critère composite était inférieure dans le groupe OFA 25 patients (43%) vs 38 patients (68%),  $p = 0,021$ . Le délai d'extubation et les séjours en soins intensifs étaient plus courts dans le groupe OFA 3 (1-5) vs 5 (3-6) heures,  $p = 0,001$  et 2 (1-3) vs 3 (2-5) jours,  $p = 0,037$ . Les auteurs concluaient que l'utilisation de l'OFA était associée à une consommation plus faible de morphine, ainsi qu'à une durée plus courte d'intubation et de séjour en soins intensifs.

Les protocoles d'OFA et d'OBA utilisés dans notre étude ne correspondent pas à ceux utilisés dans ce travail. Le groupe OFA ne recevait pas d' $\alpha 2$  agonistes centraux. De plus, les patients du groupe OBA recevaient tous une ALR (un bloc du serratus antérieur ou une infiltration para sternale continue d'anesthésiques locaux). L'objectif principal était d'évaluer la consommation de morphine dans les 48h post opératoires alors qu'il s'agissait d'un critère secondaire dans notre travail. Nous avons souhaité évaluer les ECVm post opératoires et la mortalité hospitalière car la consommation de morphine post opératoire ne nous semblait pas être l'enjeu principal chez les patients opérés d'une chirurgie cardiaque. En effet, ils sont peu nombreux à bénéficier de morphiniques dans la prise en charge analgésique post opératoire (6 et 3% dans chacun des groupes de notre étude). Les résultats de cette étude ne peuvent pas être comparés à la nôtre.

### **Limites de notre étude :**

Même si les caractéristiques de base et peropératoires de nos deux groupes étaient bien équilibrées, la taille de l'échantillon analytique est petite et rend très difficile un contrôle adéquat des facteurs de confusion.

L'utilisation d'un plan d'étude de non-infériorité est inhabituelle dans la recherche observationnelle. L'inconvénient majeur de cette approche est qu'un échantillon de petite taille peut réduire les différences entre les groupes de traitement et conduire faussement à l'acceptation de l'hypothèse nulle selon laquelle il n'y a pas de différence de résultats entre les deux approches d'anesthésie. Autrement dit, avec moins de 140 patients par groupe, on ne peut identifier que les différences importantes. Par exemple, les différences de consommation d'opioïdes et de delirium dépassent un facteur de deux et ne sont pas statistiquement significatives - bien que cliniquement importantes. Cela n'affecte pas la conclusion de non-infériorité, mais réduit la confiance dans les résultats globaux. Le véritable enjeu sera à l'avenir de savoir si l'OFA est supérieure à l'OBA.

Dans une analyse observationnelle avec des résultats relativement rares, il faudrait beaucoup plus de patients pour corriger de manière adéquate les divers facteurs de risques. Un score de propension, utilisant de nombreux facteurs de risques potentiels, pourrait constituer une approche plus efficace que l'appariement exact pour un nombre limité de facteurs. Une alternative pourrait être de calculer les scores de propension pour tous les patients, puis d'utiliser le score dans un modèle multivarié. Cette approche permettrait d'inclure tous les patients bénéficiant d'une OBA, ce qui améliorerait légèrement la puissance.

## **Conclusion :**

La comparaison entre l'OFA et l'OBA chez les patients de chirurgie cardiaque est innovante. Elle peut avoir un impact clinique et scientifique significatif. Cette étude pilote permet de jeter les bases d'un essai prospectif contrôlé randomisé évaluant la place de l'OFA dans un parcours de RAAC en chirurgie cardiaque.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES DES PARTIES 1 ET 3

1. Moffitt EA, Sethna DH. The coronary circulation and myocardial oxygenation in coronary artery disease: effects of anesthesia. *Anesth Analg*. 1986;65(4):395-410.
2. Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, Brüssel T, Heinecke A, Lawin P. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N2O in humans. *Anesthesiology*. 1988;68(1):157-163.
3. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC). Haute Autorité de Santé. <https://www.has-sante.fr>. Published 2016. Accessed May 10, 2019.
4. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron J-L, Fletcher D. Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2014;33(5):370-384.
5. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693-700.
6. Gan TJ, Robinson SB, Oderda GM, Scranton R, Pepin J, Ramamoorthy S. Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(4):677-686.
7. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2015;122(3):659-665.
8. Canet J, Ricos M, Vidal F. Early postoperative arterial oxygen desaturation. Determining factors and response to oxygen therapy. *Anesth Analg*. 1989;69(2):207-212.
9. Afsharimani B, Cabot P, Parat M-O. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(2):225-238.
10. Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2007;15(1):50-59.
11. Card E, Tomes C, Lee C, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):411-417.

12. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004.
13. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155.
14. van Gulik L, Ahlers SJGM, van de Garde EMW, et al. Remifentanil during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br J Anaesth*. 2012;109(4):616-622.
15. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet*. 2003;362(9399):1921-1928.
16. The Lancet null. The opioid crisis in the USA: a public health emergency. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10107):2016.
17. Burke DS. Forecasting the opioid epidemic. *Science*. 2016;354(6312):529.
18. Mulier J, Dekock M. Opioid free general anesthesia, a new paradigm? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):441-443.
19. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep*. 2016;1(2):e570.
20. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, et al. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis. *Anesth Analg*. 1994;79(6):1133-1140.
21. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2003;114(9):742-752.
22. Talke P, Li J, Jain U, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*. 1995;82(3):620-633.
23. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology*. 2002;96(2):323-329.

24. Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia*. 2008;63(1):4-14.
25. Fumagalli S, Del Medico M, Montano N. [The POISE-2 Clonidine trial]. *G Ital Cardiol* 2006. 2015;16(5):265-270.
26. Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, Lee A, Cheng DCH. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;99(4):982-987.
27. IASP Terminology - IASP. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>. Accessed July 13, 2019.
28. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*. 2019;380(4):365-378.
29. Tan LH, Laird AR, Li K, Fox PT. Neuroanatomical correlates of phonological processing of Chinese characters and alphabetic words: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):83-91.
30. Bitan T, Booth JR, Choy J, Burman DD, Gitelman DR, Mesulam M-M. Shifts of effective connectivity within a language network during rhyming and spelling. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2005;25(22):5397-5403.
31. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(2):160-167.
32. Traité d'anesthésie et de réanimation. Librairie Lavoisier. <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/traite-d-anesthesie-et-de-reanimation-4-ed/fourcade/descriptif-9782257205605>. Accessed July 13, 2019.
33. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2014;15(12):1215-1226.
34. Forget P, De Kock M. [Could anaesthesia, analgesia and sympathetic modulation affect neoplastic recurrence after surgery? A systematic review centred over the modulation of natural killer cells activity]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(9):751-768.
35. Forget P, Leonard D, Kartheuser A, De Kock M. Endpoint selection and unreported analgesic use may render oncologic studies inconclusive. *Anesthesiology*. 2011;114(3):717; author reply 718.

36. Fukuda T, Hisano S, Toyooka H. Moderate hypercapnia-induced anesthetic effects and endogenous opioids. *Neurosci Lett.* 2006;403(1):20-23.
37. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1685-1690.
38. Dowlatshahi P, Yaksh TL. Differential effects of two intraventricularly injected alpha 2 agonists, ST-91 and dexmedetomidine, on electroencephalogram, feeding, and electromyogram. *Anesth Analg.* 1997;84(1):133-138.
39. Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg.* 2000;90(2):408-414.
40. Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2017;38:140-153.
41. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(4):813-820.
42. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain.* 2001;92(3):373-380.
43. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth.* 2006;18(1):24-28.
44. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2016;67(4):183-190.
45. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of Perioperative Systemic  $\alpha 2$  Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 2012;116(6):1312-1322.
46. Schnabel A, Meyer-Frieem C, Reichl S, Zahn P, Pogatzki-Zahn E. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2013;154(7):1140-1149.

47. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Réanimation*. 2016;2(6):421-430.
48. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7(4):221-226.
49. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(4):457-461.
50. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(5):619-627.
51. Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101(5):1066-1076.
52. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*. 1992;76(6):948-952.
53. Chiu TH, Chen MJ, Yang YR, Yang JJ, Tang FI. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro. *Eur J Pharmacol*. 1995;285(3):261-268.
54. Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K, Tianzhi G, Ou J, Maze M. Antisense technology reveals the alpha2A adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *J Clin Invest*. 1996;98(5):1076-1080.
55. Jorm CM, Stamford JA. Actions of the hypnotic anaesthetic, dexmedetomidine, on noradrenaline release and cell firing in rat locus coeruleus slices. *Br J Anaesth*. 1993;71(3):447-449.
56. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*. 1994;81(6):1527-1534.
57. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003;98(2):428-436.

58. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):893-913.
59. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. Dexmédétomidine et clonidine : revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrénergiques dans la sédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2012;31(11):876-896.
60. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004603.
61. Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2010;104(4):401-406.
62. Dahmani S, Michelet D, Abback P-S, et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(6):636-652.
63. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain.* 2005;113(1-2):61-70.
64. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2011;58(10):911-923.
65. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(9):1059-1077.
66. Tanelian DL, MacIver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology.* 1991;74(5):934-936.
67. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain.* 1996;64(1):59-70.
68. Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain.* 1985;23(4):361-374.

69. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *Br J Pharmacol.* 2003;138(5):876-882.
70. M. Fraser H, Chapman V, Dickenson A. Spinal local anaesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain.* 1992;49:33-41.
71. Kuno M, Matsuura S. Sites and mechanisms of action of lidocaine upon the isolated spinal cord of the frog. *Brain Res.* 1982;249(1):87-93.
72. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000;93(3):858-875.
73. Hollmann MW, Difazio CA, Durieux ME. Ca-signaling G-protein-coupled receptors: a new site of local anesthetic action? *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(6):565-571.
74. Beloeil H, Asehnoune K, Moine P, Benhamou D, Mazoit J-X. Bupivacaine's action on the carrageenan-induced inflammatory response in mice: cytokine production by leukocytes after ex-vivo stimulation. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1081-1086.
75. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2007;246(2):192-200.
76. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97(5):640-646.
77. Nellgård P, Jönsson A, Bojö L, Tarnow P, Cassuto J. Small-bowel obstruction and the effects of lidocaine, atropine and hexamethonium on inflammation and fluid losses. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(3):287-292.
78. Rimbäck G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology.* 1988;69(6):881-886.
79. Guinot P-G, Spitz A, Berthoud V, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):136.

De courts passages de l'introduction ont été adaptés de la thèse de Sylvain Roche « *Étude préliminaire évaluant l'impact d'une stratégie anesthésique sans morphinique, sur la reprise du transit, en chirurgie colorectale réglée carcinologique, par voie laparoscopique* » soutenue le 05 octobre 2017 avec l'aimable autorisation de son auteur.

VU

NANCY, le **24 octobre 2019**

Le Président de Thèse

**Professeur Marie-Reine LOSSER**

NANCY, le **07 novembre 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10985**

NANCY, le **07 novembre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** L'administration d'opioïdes peropératoire peut provoquer une hyperalgésie, des dépressions respiratoires, des déliriums, des nausées et vomissements au cours de la période postopératoire. L'anesthésie sans opioïdes (OFA) peut remplacer l'anesthésie à base d'opioïdes (OBA), mais peu de données sur cette technique existent dans la littérature. Cette étude de non-infériorité visait à évaluer la sécurité de l'OFA en chirurgie cardiaque concernant la survenue d'événements indésirables (EI) cardiaques majeurs postopératoires et la mortalité hospitalière.

**Méthodes :** Cette étude observationnelle rétrospective cas-témoins était réalisée dans l'unité de soins intensifs de chirurgie cardiaque du centre hospitalier régional Metz-Thionville entre mars 2017 et septembre 2018. Des patients adultes recevant une OFA étaient inclus et appariés (1 : 1) à des patients recevant une OBA sur l'âge, le sexe, le type de chirurgie et la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant les événements indésirables cardiaques majeurs postopératoires et la mortalité hospitalière. Une marge de non-supériorité à 10% par rapport à la fréquence de survenue du critère principal était calculée.

**Résultats :** Les données de 274 patients étaient analysées (groupe OFA, n = 137 ; groupe OBA, n = 137) avec un âge de  $68 \pm 12$  ans, dont 78% d'hommes. Le pontage aorto-coronarien et le remplacement valvulaire aortique représentent 92% des procédures. Le critère de jugement principal est survenu à 14,6%, IC à 95% (9,1 à 21,6) dans le groupe OFA et 18,2%, IC à 95% (12,1 à 25,7) dans le groupe OBA. Une différence absolue de -3,7%, IC 90% (-11,2 à +3,9),  $p = 0,0015$  en fréquence d'EI au test de non-supériorité du groupe OFA par rapport au groupe OBA était retrouvée. Une analyse multivariée avec ajustement sur les critères d'appariements et l'EUROSCORE 2 révélait un Odds Ratio à 0,6 pour un IC à 95% (0,3 à 1,4) en faveur de l'OFA.

**Conclusion :** Dans cette étude de cohorte rétrospective, l'OFA n'était pas inférieure à l'OBA concernant la survenue d'événements indésirables cardiaques majeurs postopératoires et la mortalité hospitalière. L'OFA pourrait donc être considérée comme une alternative à l'OBA pour la chirurgie cardiaque.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Opioid Free vs Opioid Based Anesthesia in Cardiac Surgery : A Non-Inferiority Study

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019

---

**MOTS CLEFS :** anesthésie sans opiacés,  $\alpha 2$  agonistes centraux, accidents cardiovasculaires postopératoires

---

## INTITULÉ ET ADRESSE

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---