HAL
open science

Évaluation de la qualité du rétablissement après chirurgie du rachis sous anesthésie générale sans ou avec opiacés : une étude observationnelle

Elsa Balutet

To cite this version:

Elsa Balutet. Évaluation de la qualité du rétablissement après chirurgie du rachis sous anesthésie générale sans ou avec opiacés : une étude observationnelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02385455

HAL Id: dumas-02385455

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02385455v1

Submitted on 28 Nov 2019

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 Thèse N°

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 novembre 2018

Par Elsa BALUTET URSULET

Née le 17 mars 1988 à Lannemezan (65)

EVALUATION DE LA QUALITE DU RETABLISSEMENT APRES CHIRURGIE DU RACHIS SOUS ANESTHESIE GENERALE SANS OU AVEC OPIACES : UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE

Directeur de thèse

Madame le Docteur Sandrine LOPEZ

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président du jury
Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN	Rapporteur
Madame le Professeur Hélène BELOEIL	Juge
Madame le Professeur Patricia LAVAND'HOMME	Juge

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 Thèse N°

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 novembre 2018

Par Elsa BALUTET URSULET

Née le 17 mars 1988 à Lannemezan (65)

EVALUATION DE LA QUALITE DU RETABLISSEMENT APRES CHIRURGIE DU RACHIS SOUS ANESTHESIE GENERALE SANS OU AVEC OPIACES : UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE

Directeur de thèse

Madame le Docteur Sandrine LOPEZ

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président du jury
Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN	Rapporteur
Madame le Professeur Hélène BELOEIL	Juge
Madame le Professeur Patricia LAVAND'HOMME	Juge

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Aux membres du jury,

A notre président du jury, Monsieur le Professeur OUATTARA
Vous nous faites l'immense honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et nous vous remercions pour votre disponibilité. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous témoigner notre profond respect.

A notre rapporteur de thèse, Madame le Professeur NOUETTE-GAULAIN
Nous sommes honorées que vous ayez accepté de rapporter notre travail. Nous vous remercions pour vos conseils et votre réactivité.
Veuillez recevoir l'expression de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur LAVAND'HOMME, membre du jury
Vous m'avez accueilli dans votre service lors de mon expérience belge et votre expertise m'a permis d'approfondir mes connaissances théoriques et pratiques dans le domaine de l'anesthésie sans opioïde. Vos encouragements constants, votre investissement, vos conseils précieux et votre disponibilité ont été déterminants aux moments cruciaux de l'écriture du manuscript.
Soyez assurée de mon immense gratitude et mon profond respect.

A Madame le Professeur BELOEIL, membre du jury
Bien que nos échanges aient été brefs, vous avez accepté de venir juger ce travail. Votre expertise dans le domaine de l'anesthésie sans opioïde rend votre présence précieuse.
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur LOPEZ, directrice de thèse
Ton ouverture d'esprit et ta disponibilité étaient des qualités indispensables pour reprendre de façon impromptue la direction de ce travail. Grâce à ton soutien et ta patience, nous avons pu le mener à bien.
Sois assurée de ma profonde reconnaissance, en attendant, peut-être, de retravailler ensemble.

Nous tenons à remercier Messieurs les Docteurs Thomas FOSSIER et Michel INGLES pour leur soutien dans ce projet ainsi que Corentin BONNET et Géraldine ALETTI pour leur aide dans les inclusions, à toute heure.

A toutes les personnes qui m'ont aidé à progresser tout au long de ces années.
A mes chefs bordelais qui m'ont d'abord appris les bases de la médecine puis aidé à trouver ma voie.
A mes chefs d'Océan Indien qui ont su me faire grandir, qui m'ont transmis leurs connaissances et leurs expériences.
Aux IADE de Saint Paul et de Saint Pierre mes papas et mamans de l'anesthésie.
A mes co-internes d'Océan Indien pour la simplicité, le soutien mutuel et la bonne humeur.

A ma famille,
A Mamine, pour son soutien, même à minuit un certain premier de l'an,
A ma Maman pour sa confiance et sa douceur enveloppante,
A Gillou, pour ses plaisanteries revigorantes,
A mon Papa parce que c'est "au changement de pneu qu'on gagne les courses"
A Cathy pour son soutien et ses cheese cakes renversés
A ma petite soeur, Cassandre, pour nos rires d'enfants
A mes petits frères Liam et Timlé parce que "OKLM bouya"
A Simone et Henri, mes 3èmes parents, pour votre soutien et votre délicatesse

A Marie, pour nos délires et nos succulences devant la console
A Lucile, pour ces folies partagées, de coloc' à co-rideuse et puis aussi super témoin
A ma Myriem, pour toutes ces années... on se retrouve bientôt, sur une autre île, dans un autre océan,

A Oscar, pour ses premières fois,

A Lionel, pour toujours.

TABLE DES MATIERES

Remerciements **3**

Table des matières **5**

Liste des abréviations **6**

I. INTRODUCTION *7*
1. Le rétablissement après chirurgie 7
2. La douleur postopératoire 8
3. Les opioïdes 12
4. Les "adjuvants" 15

II. OBJECTIF DE L'ETUDE *19*

III. L'ARTICLE *20*
Abstract *20*
Introduction *21*
Materials and Methods *22*
Study design 22
Outcome and parameters 23
Statistical analyzis 23
Results *25*
Discussion *28*
List of references *32*
Figures and tables *34*

IV. DISCUSSION *40*
1. Résultats 40
2. Les limites de l'études 45
Conclusion 51

Liste des Références **52**

Annexes **58**
Annexe I 58
Annexe II 59
Annexe III *60*

Serment d'Hippocrate **63**

LISTE DES ABREVIATIONS

ALR: anesthésie loco-régionale

AMM: autorisation de mise sur le marché

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens

ASA: American Society of Anesthesiologists

CDC: Center for Disease Control

ERAS: Enhanced Recovery after Surgery (Réhabilitation précoce après chirurgie)

EVN: Echelle Visuelle Numérique d'évaluation de la douleur

GABA: acide γ-aminobutyrique

LOA: Low-opioid Anesthesia

NMDA: N-methyl-D-aspartate

OFA: Opioid-free Anesthesia

OIH: hyperalgésie induite par les opioïdes

PAG: substance grise périaqueducquale

PCA: auto administrées par le patient

PLIF: posterior lumbar interbody fusion (fusion intervertébrale lombaire postérieure)

PRO: Patients Reported Outcomes (Résultats rapportés par le patient)

QoR: Quality of Recovery (Qualité du rétablissement)

SAOS: syndrôme d'apnées obstructives du sommeil

SFAR: Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SSPI: salle de surveillance post-interventionnelle

I. INTRODUCTION

1. LE RETABLISSEMENT APRES CHIRURGIE

Il n'existe pas une seule définition du rétablissement après chirurgie car il s'agit de la succession de trois phases depuis l'état de détérioration post chirurgical suivi par une réhabilitation progressive jusqu'à un retour à l'état de base. La phase précoce correspond au temps nécessaire avant la possibilité de quitter la Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI), la phase intermédiaire se rapporte à une récupération qui rend possible le retour du patient à domicile et la dernière phase correspond au retour du patient à ses facultés de base (1). Les protocoles de réhabilitation précoce (Enhanced Recovery after Surgery ou ERAS) permettent de préparer le patient en préopératoire et de réduire l'impact de la chirurgie dans une démarche coordonnée de soins (2). Ainsi la qualité du rétablissement après chirurgie est un indicateur clé pour l'anesthésiste et le chirurgien car c'est un reflet de l'état de santé postopératoire du patient (3). C'est un outil d'évaluation complexe et multifactoriel, impliquant la chirurgie, l'anesthésie et le patient dans toutes ses dimensions physique, psychologique et sociale, avec sa maladie (3). En effet, La qualité du rétablissement comprend, au-delà de l'échelle de douleur, différents domaines de l'état de santé du patient comme, par exemple, le retour à l'autonomie, la qualité du sommeil, ou l'état mental. L'évaluation de la qualité du rétablissement impliquait traditionnellement d'évaluer le délai de réveil, la longueur de séjour, la réhospitalisation voire la mortalité (1) mais ces critères, bien qu'importants, n'analysent qu'une partie de ce qu'est le rétablissement. De nombreuses composantes du rétablissement comme la douleur ou le fait de se sentir déprimé sont subjectives, seulement connues par le patient. Ainsi, évaluer la qualité du rétablissement du point de vue du patient permet de s'affranchir de la perception ou de l'interprétation du médecin ou d'une tierce personne qui pourraient biaiser les résultats (4). C'est le concept des Patients Reported Outcomes (PRO) qui permette d'évaluer le ressenti du patient sur ce qui est important pour lui. Dans l'étude de Gravis et al. (5), les déclarations d'effets secondaires d'un traitement du cancer de la prostate étaient discordants entre les médecins et les patients du fait d'une sous déclaration par les médecins des symptômes liés au traitement, même les plus connus ou les plus gênants, ce qui amenait les auteurs à proposer une auto évaluation systématique par les patients pour tout essai sur un médicament. De plus, l'intégration du point de vue du patient dans sa prise en charge est un possible facteur d'amélioration de la communication entre patients et soignants. Enfin, le devoir de fournir un service d'anesthésie de qualité, mais néanmoins contraint par les dimensions économiques de notre système de santé, nécessite des outils d'évaluation validés et fiables (6).

De nombreux outils s'intéressent à l'évaluation de la qualité du rétablissement intermédiaire à travers la perspective du patient (7). Le QoR40, développé par Myles and al. (8) est un questionnaire qui mesure de façon globale la qualité du rétablissement après tout type de chirurgie. Il analyse 40 items donnant un score total de 40 (très mauvaise qualité de rétablissement) à 200 (excellent qualité de rétablissement) et évalue cinq dimensions : l'assistance apportée au patient, le confort, les émotions, l'autonomie et la douleur. Une version plus courte, composée de 15 items, le QoR15, évalue le bien-être physique à travers la douleur, le confort physique et l'autonomie ainsi que le confort mental grâce à des scores sur les facultés psychologiques et l'état émotionnel (3). Le QoR15 donne un score total compris de 0 (très mauvaise qualité du rétablissement) à 150 (très bon rétablissement) et il a été validé par plusieurs études (3, 9). La version du QoR15 que nous avons utilisée, traduite par nos soins, est disponible en annexe (Annexe I).

2. LA DOULEUR POSTOPERATOIRE

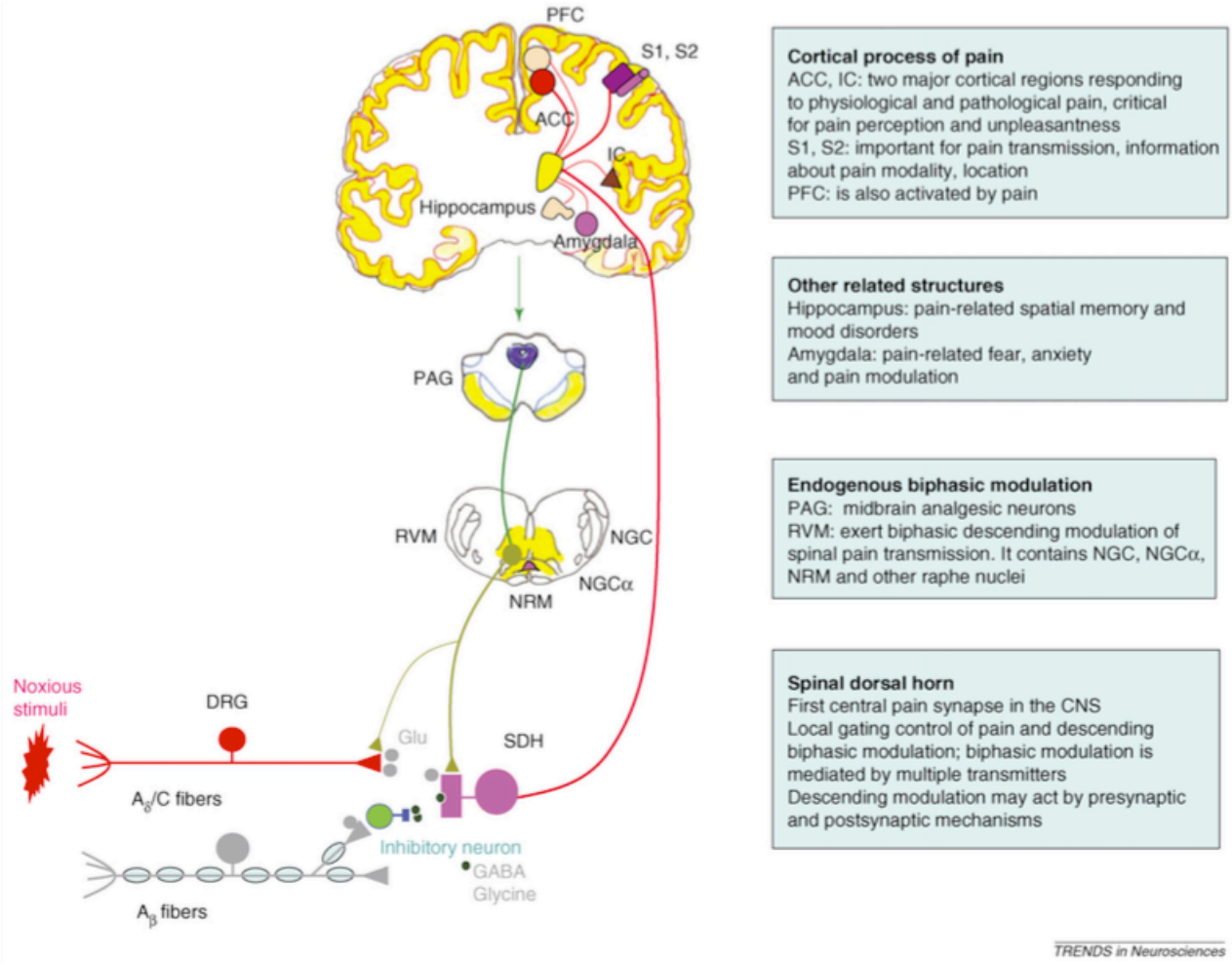
La douleur postopératoire a un impact majeur sur la morbi-mortalité en postopératoire (10). Elle influe sur le confort du patient, empêche sa mobilisation et donc la réhabilitation postopératoire (11). Bien que prioritaire pour l'anesthésiste, la gestion de la douleur postopératoire reste encore un challenge dans nos services où de trop nombreux patients présentent un contrôle insuffisant de leur douleur aigue postopératoire (12). La chirurgie du rachis n'échappe pas à cette règle (12). Les interventions possibles regroupent laminectomies, discectomies, fusion spinales ou instrumentations et sont responsables de douleur postopératoire aigue sévère (13). De plus, ces patients présentent souvent une longue histoire de douleurs chroniques, sous traitements antalgiques, souvent par morphiniques au long cours (14). Dans l'étude de Gerbershagen et al. (12), la chirurgie de fixation du rachis donnait les plus hauts scores de douleur, le lendemain de l'intervention (J1), avec une échelle visuelle numérique médiane à 7 (5-8) comparée à 179 autres chirurgies.

La gestion optimale de la douleur postopératoire nécessite une bonne compréhension de son mécanisme physiopathologique spécifique (15).

Classiquement, le message nociceptif est enregistré par des nocicepteurs, soit

(1) des mécano-récepteurs prolongés par les fibres A∂ rejoignant le thalamus latéral par le faisceau néo-spino-thalamique puis le cortex sensitif et responsable de la sensibilité épicritique (localisée, précise)

(2) soit des récepteurs polymodaux, activés par des stimuli mécanique, chimique ou thermique, prolongés pas les fibres C rejoignant par l'intermédiaire du tronc cérébral, le thalamus médian, le système limbiques puis le cortex frontal et qui sont responsables de la sensibilité protopathique (sourde, diffuse) (cf schéma A)



A: Les voies de signalisation de la douleur, ascendantes, et les voies de modulations, descendantes. Zhuo, M. (2008). Cortical excitation and chronic pain. Trends in Neurosciences
ACC: cortex cingulaire antérieur; IC: cortex insulaire; S1 et S2: cortex somatosensoriel primaire et secondaire; PFC:cortex préfrontal; PAG: substance grise périaqueducquale; RVM moëlle ventromédiale rostrale; NGC: noyau réticulé gigantocellulaire; NRM: noyau du raphé magnus; CNS: système nerveux central; DRG: ganglion de la corne dorsale; SDH: corne dorsale; GABA acide gamma aminobutyrique

Plusieurs systèmes modulateurs interviennent lors de la transmission du message nociceptif. Tout d'abord, au niveau spinal, les fibres A∂ vont activer un système d'inter neurones responsables de l'inhibition de la transmission des influx nociceptifs vers les neurones de la corne dorsale, c'est la théorie du « gate control ». Ensuite, la modulation supraspinale de la transmission nociceptive au niveau de la corne dorsale implique à la fois des mécanismes inhibiteurs descendants (analgésiques) et excitateurs (pro-algésiques). La signalisation inhibitrice descendante d'origine corticale et thalamique est relayée via la substance grise périaqueducquale (PAG) vers la moëlle ventromédiale rostrale (la partie latérale du bulbe). Celle-ci fait intervenir des neurones sérotoninergiques du noyau raphé magnus et des neurones noradrénergiques du noyau réticulaire gigantocellulaire (cf schéma A) Le locus cœruleus (LC) noradrénergique reçoit également des informations de la substance grise périaqueducale et communique avec la moëlle ventromédiale rostrale en assurant la modulation inhibitrices sur les entrées de la corne dorsale. Au niveau de la corne dorsale, l'inhibition supraspinale descendante entraîne l'activation des récepteurs opioïdes et des récepteurs adrénergiques A2 qui ont un rôle analgésique (16).

Le lien qui existe entre les voies de la douleur et le système nerveux autonome représente une complexe boucle de rétrocontrôle, ascendante pour alerter et descendante pour favoriser un comportement de "combat ou fuite" (« fight or flight ») ou d'inhibition/immobilité.

Sur un plan anatomique, il existe des projections des voies de la nociception vers

- le système sympathique et plus précisément de la lamina I vers les centres vasomoteurs situés au niveau de la partie latérale du bulbe.
- le système parasympathique: entre le noyau du tractus solitaire et les centres vasomoteurs présympathiques vers le motoneurone vagal cardiaque.

Il pourrait également exister des relations directes mono ou pauci synaptiques entre les nocicepteurs et les voies autonomes efférentes expliquant la rapidité des réponses telles que le retrait vagal cardiaque et la tachycardie mais des études doivent être réalisées pour objectiver un tel lien anatomique (17).

Plus que de l'inflammation et des lésions au niveau des tissus nerveux, le traumatisme chirurgical entraine également une hypoxie et une acidose tissulaire par relargage de facteurs tels que des médiateurs de l'inflammation, le nerve growth factor, le lactate etc (15). Cette « soupe inflammatoire » est responsable d'une sensibilisation périphérique qui se traduit par

une modification des propriétés des nocicepteurs, tels que la diminution des seuils ou l'activité spontanée (schéma B). Le phénomène de sensibilisation centrale est complexe et fait notamment intervenir le récepteur N-methyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate ainsi que les voies hippocampiques de la mémorisation (16) (schéma C).

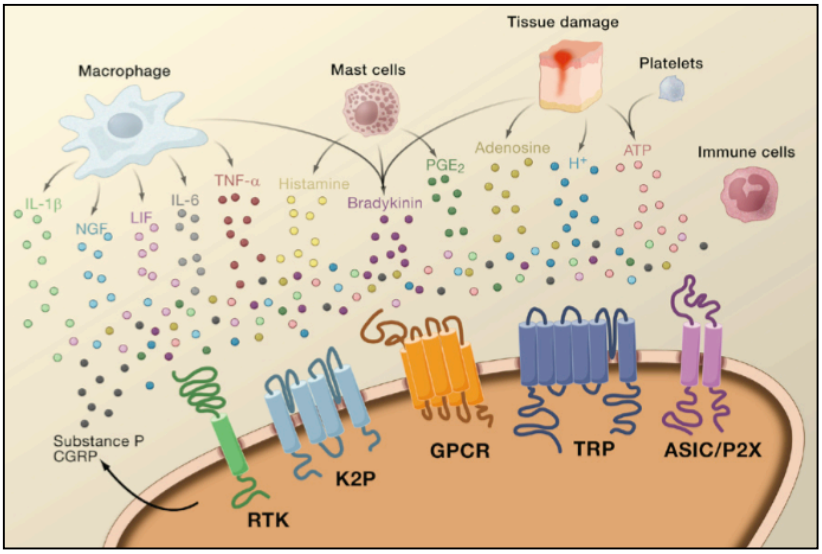


Schéma B: Sensibilisation périphérique par Basbaum, Cellular and molecular mechanisms, Cell 2009

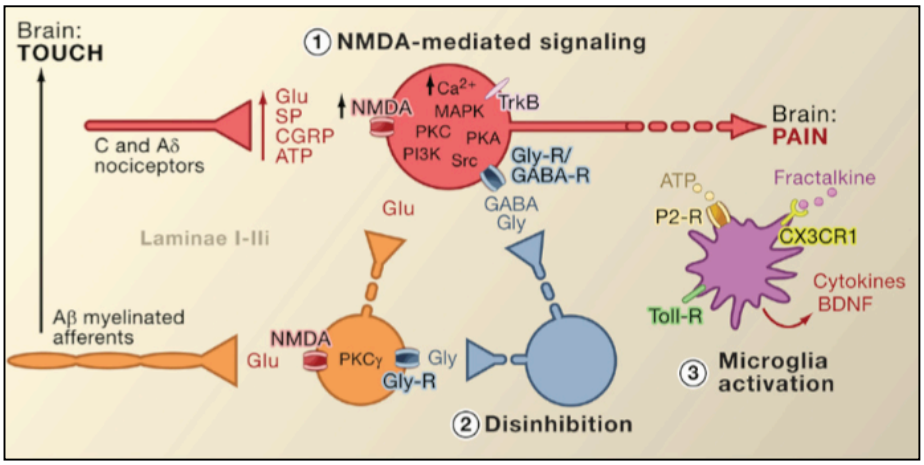


Schéma C: Sensibilisation centrale par Basbaum, Cellular and molecular mechanisms, Cell 2009

Classiquement, après une douleur d'origine inflammatoire, l'hypersensibilité disparait, cependant, elle persiste si un mécanisme neuropathique était en cause, et devient responsable d'une hyperalgésie (15). L'association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain) définit l'hyperalgésie comme une augmentation de la douleur pour un stimulus qui produit normalement de la douleur. En revanche, l'allodynie est une perception douloureuse due à un stimulus non nociceptif. L'hyperalgésie est dite primaire si elle

est due à une sensibilisation périphérique et concerne la zone de tissus endommagés, elle se manifeste alors par une modification de la réponse des nocicepteurs (seuil d'activation diminué, latence diminuée, réponse exagérée aux stimuli habituels non nociceptifs (allodynie) voire activité spontanée). On parle d'hyperalgésie secondaire lorsqu'elle est due à une sensibilisation du système nerveux central, par le biais du réflexe d'axone. Ce dernier fait libérer au niveau du site lésionnel des neuropeptides algogènes qui peuvent diffuser et s'étendre au-delà de la zone endommagée (18).

De plus, une douleur aigue sévère et prolongée à J1 postchirurgie pourrait en partie être responsable du développement de douleurs chroniques (19). Celles-ci peuvent avoir un retentissement sur la qualité de vie des patients et ont un impact économique notable. Le mécanisme physiopathologique est un phénomène de sensibilisation des neurones des systèmes nerveux central et périphérique, de plastie neuronale et aussi de lésions nerveuses (18).

La particularité de la chirurgie du rachis est la préexistence de lésions inflammatoires et de lésions des tissus nerveux avant la chirurgie (20), ce qui en fait, une chirurgie à risque important de douleurs chroniques.

3. Les opioïdes

Les opioïdes ont largement contribué depuis les années 60 à améliorer la gestion de la douleur péri-opératoire. Cependant, les effets secondaires, fréquents et dose-dépendants peuvent entraver le bon rétablissement du patient. Ces effets secondaires sont principalement les nausées-vomissements, l'iléus ou la constipation, la rétention d'urine mais aussi le prurit ou la sédation (21).

Par ailleurs, les opioïdes peuvent entrainer une rigidité musculaire notamment thoracique dépendante de la puissance de l'opioïde ainsi que de la dose et de la vitesse d'injection. Cet effet est plus marqué avec le rémifentanil (22). Ils sont également dépresseurs respiratoires à l'origine de la majorité des détresses respiratoires postopératoires aux Etats-Unis (23). Ils sont responsables d'une inhibition du réflexe de toux et dès les plus faibles doses, ils diminuent la réponse des centres respiratoires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques de façon dose dépendante. Ils entrainent également une dépression des centres bulbaires régulant la fréquence respiratoire (24). De plus, en agissant sur les muscles pharyngés et laryngés, ils aggravent les syndromes d'apnée du sommeil par aggravation des phénomènes obstructifs (25).

C'est ainsi que l'American Society of Anesthesiologists (ASA) préconise de minimiser ou d'éviter les agents pharmacologiques dépresseurs respiratoires en péri-opératoire afin d'éviter l'obstruction respiratoire chez les patients avec un Syndrôme d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) (26).

Malgré l'efficacité des opiacés dans la prise en charge de la douleur postopératoire, celle-ci reste encore trop souvent sous traitée (27). Chez de nombreux patients, les opioïdes ne permettent pas de contrôler la douleur postopératoire (28) et ils contribuent en revanche à une hyperalgésie résultant d'une sensibilisation des récepteurs centraux. L'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH) explique que paradoxalement, le traitement morphinique introduit pour traiter la douleur du patient, peut le rendre plus sensible à la douleur et aggraver celle-ci en intensité mais aussi en étendue (schéma D). Lorsque la sensation de douleur s'étend à distance de son foyer initial, on parle d'hyperalgésie secondaire (18). Les opioïdes à demi-vie courte comme le rémifentanil et le fentanyl semblent être particulièrement concernés (29, 30).

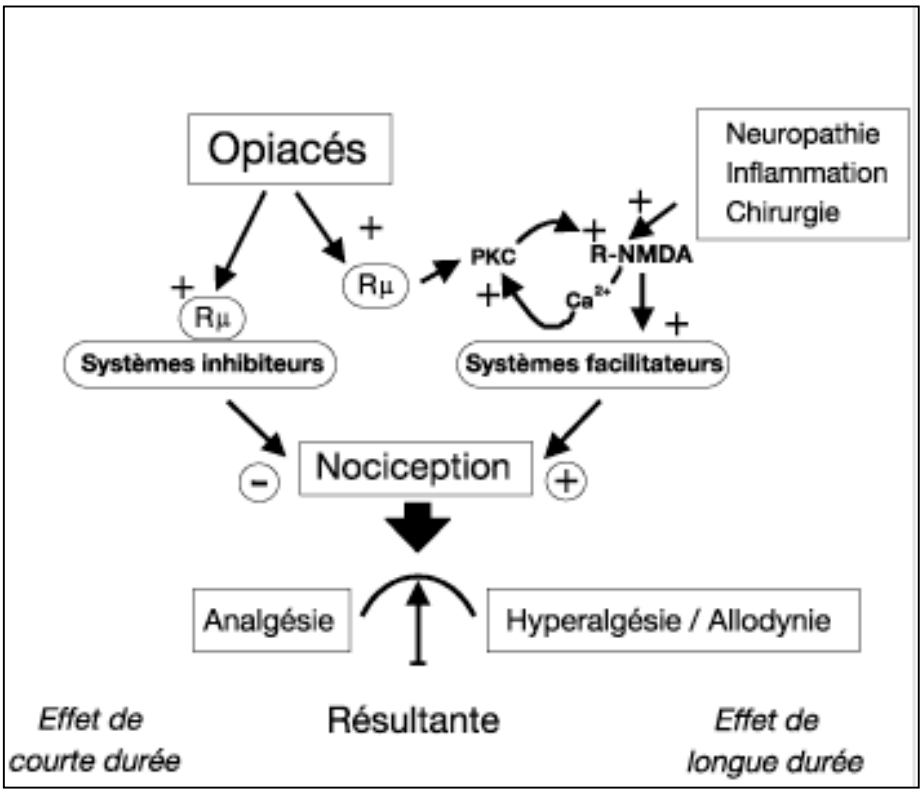


Schéma D: Hyperalgesie induite par les opioïdes. par P. Richebé.

Ce mécanisme d'hyperalgésie est connu depuis 1870 et identifié chez le volontaire sain, en périopératoire et chez les patients sous méthadone ou douloureux chronique (18). La prise en charge d'une hyperalgésie aux opioïdes comprend, non seulement l'administration d'une

analgésie multimodale privilégiant des morphiniques de longue durée d'action (hydromorphone ou morphine), et ayant recours à de la kétamine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais aussi des antalgiques de la classe des antidépresseurs ou anticonvulsivants (29).

Une douleur postopératoire sévère peut conduire à une augmentation des doses d'opioïdes prescrites de façon chronique, cette escalade fait craindre le risque d'addiction aux opiacés (31). Le nombre de patients présentant une addiction aux opiacés a augmenté drastiquement comme en témoigne la littérature florissante sur le sujet (31, 32). Les Etats-Unis, où 3 à 4% de la population est sous opioïdes au long cours, doivent faire face à une véritable épidémie ou "opioid crisis" (28). Il est préoccupant de constater que parmi ces patients, le traitement a été initié en postopératoire chez 27 % d'entre eux (31). Cette épidémie est devenue un problème de santé publique qui a conduit à des recommandations dont celles du Center for Disease Control (CDC) en 2016 qui sensibilisent et responsabilisent les anesthésistes dans leur prescription d'opioïdes (33). L'overdose d'opioïdes fait même partie des algorithmes de l'arrêt cardiaque pour les paramedics (34). La Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) recommande également de réduire au maximum la consommation d'opioïdes chez les patients douloureux chroniques afin de prévenir tout abus ou mésusage (35).

Enfin, chez l'animal comme chez l'homme, les opioïdes sont impliqués dans des mécanismes d'immunosuppression en interagissant de façon directe et indirecte avec les cascades moléculaires impliquées dans la régulation du système immunitaire cellulaire et humoral. Il a été démontré notamment que les opioïdes inhibent l'activité des lymphocytes « natural killer » de façon dose dépendante chez le volontaire sain (36). Cet effet secondaire des opioïdes est à prendre en compte plus particulièrement chez les patients immunodéprimés ou atteints de cancer.

Pour toutes les raisons évoquées ci-dessus, de nombreuses sociétés savantes nous alertent sur les limites de l'usage des opiacés et appellent à la diminution de leur prescription par les cliniciens (26, 33, 35). C'est ainsi que la gestion de l'analgésie moderne repose sur le concept d'analgésie multimodale développé par Kehlet en 1993 (36). Le principe est une association d'analgésiques de classes différentes et donc de cibles pharmacologiques différentes pour obtenir un effet additif voire une synergie, et donc une épargne morphinique, tout en ayant le meilleur effet analgésique avec le moins d'effets secondaires. Avec un analgésique morphinique, on associe au moins un antalgique non morphinique comme les AINS, produits de choix (37).

Mais l'épargne morphinique ne se limite pas à la période post opératoire.

En per opératoire, l'addition d'opioïdes pour induire une anesthésie générale date des années 1960 et permet de créer une anesthésie balancée dont le principe est d'ajouter des opioïdes pour diminuer les doses d'hypnotiques et ainsi les effets secondaires de ceux-ci. De plus, les opioïdes en jouant sur la réponse sympathique, permettent une bonne stabilité hémodynamique. Enfin, l'effet dépresseur respiratoire permet une bonne adaptation au respirateur (21).

D'un point de vue sémantique, on ne peut pas parler d'effet analgésique lorsque le patient est sous anesthésie générale puisque la définition même de la douleur est une expérience sensorielle désagréable. Il s'agit d'un stimulus nociceptif et l'opioïde intervient dans ce cas pour bloquer la réponse au stimulus nociceptif (17). Cette composante est importante car on sait qu'un message nociceptif répété entraine une sensibilisation des récepteurs centraux et peut donc aggraver la douleur postopératoire aigue voire chronique (18).

4. Les "adjuvants"

De nos jours, ces effets antinociceptifs peuvent être produits par d'autres agents pharmacologiques, classiquement utilisés comme adjuvants.

Les alpha-2 agonistes : clonidine et dexmédétomidine

Les agonistes des récepteurs alpha 2 adrénergiques possèdent des propriétés sédatives, analgésiques et surtout anti hyperalgésiques. Elles agissent notamment sur le système nerveux central en inhibant l'activité des neurones noradrénergiques localisés dans le locus cœruleus et en modulant la transmission nociceptive au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière (38). Comparée à la clonidine, la dexmédétomidine a une affinité 8 fois plus grande à son récepteur et elle possède des propriétés pharmacocinétiques plus prévisibles (demi vie de distribution courte, environ 6 min et demi vie d'élimination environ 2h) (39).

Approuvée aux Etat Unis dans la sédation/analgésie en soins intensifs depuis 1999 (39), elle a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication en France mais de nombreuses études témoignent de son intérêt dans la période péri opératoire. Administrée en per opératoire, elle permet une réduction de la douleur post opératoire, de la consommation de morphine (40, 41) et une diminution des nausées et vomissements post opératoires (42). Lors de l'intubation, la dexmédétomidine permet aussi d'atténuer la réponse du système nerveux sympathique à la laryngoscopie (43). Elle possède des propriétés sympatholytiques qui ont pour

conséquence directe une baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, parfois précédée par un épisode d'hypertension transitoire. Pourtant, malgré ces effets secondaires hémodynamiques, la dexmédétomidine pourrait diminuer les complications cardiovasculaires (44). Enfin, elle aurait un effet neuroprotecteur (26) et permettrait une meilleure récupération des fonctions cognitives postopératoires, comparée à l'administration de sérum salés ou au midazolam (45), même chez les plus âgés (46).

La kétamine

La kétamine, inhibiteur non compétitif du système NMDA possède des propriétés analgésique, anti hyperalgésique et amnésiante puissantes (47). Le récepteur NMDA, récepteur au glutamate, un acide aminé excitateur, subit une phosphorylation après un traitement par opioïdes ce qui créé une cascade de phénomènes aboutissant à une "down régulation" des récepteurs aux opioïdes (tolérance) et une réponse exacerbée de la transmission nociceptive (hyperalgésie). La kétamine atténue l'hyperalgésie induite par les opioïdes (48). Ainsi, son utilisation pendant l'anesthésie générale permet une diminution de la consommation de morphine (de presque 40 % (49)) et une diminution des nausées et vomissements post opératoires (NVPO). De plus, elle a pour effet secondaire principal une sédation qui est caractérisée par certains auteurs comme "tolérable" (50, 51). L'utilisation peropératoire de kétamine a aussi des effets bénéfiques à long terme sur les douleurs résiduelles, et ce au moins jusqu'au sixième mois postopératoire (52).

La lidocaïne

Par voie systémique, la lidocaïne possède bien des propriétés : analgésique, anti inflammatoire, anti hyperalgésique, anesthésique, bronchodilatatrice, neuroprotectrice… (53). Plusieurs méta analyses montrent que la lidocaïne intraveineuse peut présenter un intérêt dans l'anesthésie générale en diminuant la douleur postopératoire et la consommation de morphiniques dans les 24 premières heures postopératoires. La lidocaïne par voie intraveineuse permet notamment d'atténuer la réponse neuroinflammatoire, ce qui explique son bénéfice sur la douleur périopératoire et sur les douleurs neuropathiques chroniques (54). Cependant, le plus grand bénéfice est retrouvé pour la chirurgie abdominale (laparoscopie ou laparotomie) probablement grâce à ses effets sur la réduction de l'ileus postopératoire et sur la diminution des NVPO (55, 56). Elle potentialise l'effet des hypnotiques en diminuant leur dose per opératoire et atténue la réponse cardiovasculaire à l'intubation et les maux de gorge des patients (57). L'étude de Terkawi et al. (58) montre que, malgré une consommation d'opioïdes supérieure, la lidocaïne

intra veineuse est associée à un meilleur rétablissement global : moins de NVPO, moins de rétention urinaire, moins de prurit et moins d'épisode hypotensif.

Le magnésium

Les propriétés du magnésium dans la prééclampsie ou les troubles du rythme à type de torsade de pointe sont clairement démontrées. Le magnésium semble avoir également des propriétés antinociceptives et anesthésiques mais aussi neuroprotectrices (60). Ses effets anesthésiques et antinociceptifs reposent sur plusieurs mécanismes mal élucidés : il a une action inhibitrice sur le système nerveux central agissant comme un antagoniste du récepteur N-methyl-D-aspartate au glutamate (59). L'administration, en per opératoire, de magnésium permet en post opératoire immédiat, une diminution de la douleur postopératoire et de la consommation de morphiniques sans effet secondaire notable (60). Enfin, il diminue le délai d'action et prolonge l'effet des curares (61).

Les gabapentinoïdes

Les gabapentinoïdes, dérivés de l'acide γ-aminobutyrique (ou GABA) ont un mécanisme d'action mal élucidé. Ils permettent la réduction du flux de calcium au niveau présynaptique ce qui réduit la libération de plusieurs neurotransmetteurs excitateurs. Particulièrement en chirurgie du rachis, la gabapentine et la prégabaline réduisent significativement les scores de douleur postopératoire et la consommation de morphine (62). L'administration de gabapentinoïdes ne semble pas avoir d'intérêt sur la diminution de la douleur chronique en postopératoire (63). Ils peuvent être proposés en prémédication dans un objectif de diminution de la douleur aigue postopératoire, particulièrement en chirurgie du rachis.

Les antalgiques "classiques"

Ce sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le paracétamol et le néfopam. Des études ont montré que l'administration d'un traitement antalgique préemptif, c'est à dire avant tout stimulus chirurgical, pourrait réduire la douleur post opératoire en bloquant la cascade inflammatoire due au traumatisme chirurgical (64).

L'anesthésie loco-régionale (ALR)

L'ALR permet de bloquer les stimuli nociceptifs et les réactions du système sympathique. Ainsi associer une anesthésie générale avec une ALR permet de diminuer voire d'éviter l'administration d'opioïdes per opératoire (65).

Ainsi, les alpha-2 agonistes (clonidine, dexmédétomidine) sont responsables d'un bloc sympathique direct, la lidocaïne et le sulfate de magnésium, d'un bloc sympathique par des effets indirects. Ils peuvent être associés à des agents pharmacologiques analgésiques et/ou anti hyperalgésiques non opioïdes en per opératoire qui seront actifs au réveil du patient : kétamine, lidocaïne, dexmédétomidine et les antalgiques habituels (paracétamol, AINS). En effet, utilisés seuls, ils demanderaient des concentrations élevées, comme cela avait été obtenu lors d'une anesthésie à la lidocaïne seule réalisée en 1958 par Clive-Love (66)! Pour éviter les effets secondaires et la toxicité des fortes doses, il est possible d'associer ces adjuvants, comme on le ferait pour l'analgésie postopératoire, et ainsi diminuer les opioïdes per opératoire au maximum. Même si une association d'adjuvants parait logique à la lumière des études réalisées pour chaque agent pharmacologique individuellement, les associations n'ont pas été, à notre connaissance, évaluées du point de vue pharmacologique et il existe peu d'études cliniques sur le sujet (67).

Donc l'administration de plusieurs adjuvants pourrait diminuer les doses d'opioïdes peroperatoires au maximum créant une anesthésie avec peu d'opioïde (low opioid anesthesia ou LOA) voire même une anesthésie sans opioïdes (opioid-free anesthesia ou OFA). Ce concept nouveau se développe largement en Belgique sous l'impulsion des Professeurs Mulier (68), De Kock (69) et Lavand'homme (70) et plus progressivement en France métropolitaine et à la Réunion sous forme de protocoles institutionnels, même si pour l'instant peu d'études sont disponibles dans la littérature.

Les perspectives de l'anesthésie sans opioïde concernent (71):

- l'insuffisance respiratoire, l'obésité et le SAOS où il est intéressant de s'affranchir du rôle sédatif et dépresseur respiratoire des opioïdes
- la douleur chronique et les patients sous opioïdes au long cours dans le but de diminuer le risque d'addiction aux opioïdes
- la chirurgie carcinologique à cause du rôle possiblement immunosupresseur des opioïdes qui pourrait favoriser le développement des métastases.

L'OFA est donc un nouveau concept de l'anesthésie, véritable changement de paradigme (21) qui doit être évalué pour permettre d'être plus largement diffusé. Le protocole OFA de l'hôpital de Saint Pierre de la Réunion (Annexe II) pourrait particulièrement bénéficier aux patients programmés pour une chirurgie du rachis, à risque de douleur aigue sévère post opératoire, elle-même facteur de risque de douleur chronique.

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

Notre objectif était d'évaluer la qualité de récupération grâce à un questionnaire validé, le QoR15, des patients programmés en chirurgie du rachis pour pathologie dégénérative dans un service pratiquant l'anesthésie sans opioïdes ou OFA. Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective observationnelle intitulée « Evaluation de la qualité du rétablissement et des effets secondaires après chirurgie du rachis: une cohorte prospective observationnelle » incluant tous les patients consécutifs programmés entre novembre 2016 et avril 2017, pour chirurgie du rachis à Saint Pierre. Notre cohorte comprenait, d'une part des patients ayant bénéficié d'une anesthésie sans opioïdes selon le protocole du service et, d'autre part, des patients ayant bénéficié d'une anesthésie générale avec opioïdes dont les modalités étaient laissées à la discrétion du médecin anesthésiste.

Cet article est en cours de soumission.

III. L'ARTICLE

ABSTRACT

BACKGROUND Patients scheduled for spinal surgery have several risk factors for severe acute postoperative pain. "Opioid-free anesthesia" (OFA), using non-opioid agents with analgesics and/or anti-hyperalgesic properties like dexmedetomidine, ketamine, magnesium sulfate and lidocaine may benefit to this patients and hasten their recovery. This prospective observational study assessed the quality of recovery after elective spinal surgery performed under usual opioid-based anesthesia vs OFA, using the QoR-15 score. METHODS Consecutive adult patients undergoing elective spinal surgery were included. The choice of anesthesia technique was left at the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient either OFA according to an institutionnal protocol or regular opioid-based anesthesia. QoR-15 questionnaire was recorded at postoperative day 1 and compared to preoperative score. Other perioperative outcomes were assessed like pain scores, postoperative nausea and vomiting. RESULTS Sixty-six patients were included, 35 received OFA and 31 received opioid anesthesia. Compared with preoperative score, postoperative QoR-15 was significantly decreased in opioid anesthesia group (- 6.73 %; -17.14 to -0.75%; $p = 0.018$) in contrary to OFA group (+6.00 %; -14.79 to +25.64%; $p = 0.335$). Despite higher preoperative risk factors, pain at rest and maximal pain at 24 h ($p = 0.008$) as well as postoperative nausea and vomiting ($p<0.001$) were less severe in OFA group while postoperative mood was enhanced. CONCLUSIONS The present study shows that patients undergoing elective spinal surgery may benefit from Opioid-Free Anesthesia in terms of early recovery, less postoperative pain and better postoperative nausea and vomiting control.

INTRODUCTION

Spinal surgery is generally associated with an intense postoperative pain [1], which interferes with functionnal recovery and may lead to prolonged post-surgical pain. To achieve adequate pain management in patients scheduled for spinal surgery remain challenging because of underlying central sensitization caused by longlasting pain and opioids intake causing decreased postoperative opioid analgesic efficacy (acute tolerance and hyperalgesia phenomenon) [2]. Consequently, these patients may benefit from perioperative administration of non-opioid analgesics like alpha-2 adrenergic agonists (clonidine, dexmedetomidine) [3], antagonists of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors (ketamine, magnesium sulfate) [4-6] and lidocaine [7]. All these drugs possess analgesics and/or anti-hyperalgesic properties which promote perioperative opioid-sparing effects. Also, opioid-sparing analgesic techniques benefit the patients and hasten recovery[8, 9].

Quality of recovery (QoR) after surgery and anesthesia is a key outcome which stands beyond pain measurement and concerns several domains of health status i.e. return to autonomy, sleep quality, mental state[10]. QoR is part of the Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs)[11] and can be evaluated by different questionnaires, of which the QoR-15, shorter validated version of the QoR-40 form. [12]

The aim of this prospective observational study was to assess the quality of recovery after elective spinal surgery performed under general opioid-based anesthesia or non-opioid anesthesia(or “Opioid-Free Anesthesia”, OFA), by using the QoR-15 score to question the quality of immediate recovery.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN

This prospective observational cohort study was conducted in a single French University Hospital of Saint Pierre between November 2016 and April 2017. After ethical committee approval, consecutive adult patients undergoing elective spinal surgery for degenerative pathologies, were included after providing written and oral informed consent. Exclusion criteria were patients scheduled for iterative (more than one) surgery or requiring reoperation, percutaneous surgery (kyphoplasty, vertebroplasty), traumatic or tumoral/carcinologic etiologies, inability to understand French langage and to provide informed consent. Once a week, eligible patients scheduled the following week were screened to be eventually included.

The anesthetic protocol was left at the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient. The anesthesiologist has the choice to use the following "opioid free anesthesia" (OFA) institutionnal protocol. Just before general anesthesia, patients received dexmedetomidine 1µg/kg bolus in 20 min followed by a continous infusion of 1 µg/kg/h. Then, boluses of ketamine 0.25 mg/kg and lidocaine 1.5mg/kg are applied followed by continuous infusion of 0.15 mg/kg/h and 1.5mg/kg/h respectively. Magnesium sulfate 3g was given infusion in 20 min. Hypnotics and neuromuscular blockers could be used as needed. Maintenance of anesthesia was assured by either inhalational sevoflurane or intravenous propofol. During the procedure and unless contra-indicated, patients received the following analgesics: dexamethasone 8 mg, paracetamol 2g, profenid 100mg and nefopam 20mg bolus in 30 min. Twenty minutes before the end of the procedure, infusion of dexmedetomidine and ketamine were stopped. In PACU (Post-Anesthesia Care Unit), morphine titration was used if NRS (Numeric rating scale from 0, no pain, to 10, worst possible pain) was > 3/10. The infusion of lidocaine is interrupted 20 min before leaving the PACU. In the ward, analgesic drugs

prescription was standardized: paracetamol 1g 3 times a day, nefopam 20mg 4 times a day, profenid 50mg 3 times a day, tramadol 50mg 3 times a day and in case of numeric rating scale (NRS) was > 4/10 , oral morphine 10 mg was available up to 6 times a day.

OUTCOME AND PARAMETERS

The primary endpoint was the quality of recovery after the procedure, measured by the use of QoR-15 questionnaire. [12] Among the 15 items, the first 10 items, evaluating positive outcomes, were scored from 0 "none of the time" to 10 "all of the time"; for the last 5 items, assessing negative outcomes, the scoring was reversed from 10 “all of the time” to 0 “none of the time”. Total QoR-15 score ranged from 0 (extremely poor recovery) to 150 (excellent recovery) and assess five domains of patient-reported health status: pain, physical independance, psychological support and emotional state[12]. The questionnaire, translated in french, was filled up by the patients the day before surgery (baseline) and at postoperative day 1.

Secondary endpoints were recorded as follow. In the operating room, medications concerning anesthesia management, duration of both general anesthesia and surgery and type of the surgery were noted. During PACU stay, parameters evaluated were pain using NRS score, postoperative nausea and vomiting (PONV), analgesics consumption, length of stay, adverse events, sedation and Aldrete score. In the ward, pain at rest and during mobilization was recorded every 6 hours as well as maximal pain score during the previous 24hours were noted using NRS score. During the first 24h after discharge from the PACU, analgesics consumption, PONV were recorded. Finally, time before resumption of bowel fonction (first gas), before refeeding and before first stand up out of bed were noted.

STATISTICAL ANALYZIS

For statistical analyzis, SigmaStat 3.5 (Systat Software GmbH, Erkrath, Germany) was used. After assessing normality, data were compared by paired or unpaired t-test and reported as

mean ± standard deviation. Data that failed to pass normality were compared by Mann Whitney Rank sum Test or Wilcoxon signed rank test and reported as median and interquartile range. The Fisher exact test (two-tailed) was used to compare proportions. A value of $P < 0.05$ was considered to be significant.

According to the authors who have validated the QoR-15 score, the score decreases at day 1 [12] and a 8 points difference may be considered as minimum clinically important difference in recovery [10]. Because the aim of the study was to compare two anesthesia regimens while expecting that OFA could influence early recovery, we performed a retrospective power analyzis based on QoR-15 scores of OFA patients. The analyzis found that to detect a 10 points change between pre- and post-operative scores in our patients, with an average standard deviation of change equivalent to 20, 34 patients were needed (alpha = 0.05, power = 0.8).

RESULTS

This prospective observational study included a total of 66 adult patients. Thirty five patients received OFA according to the institutionnal protocol and 31 patients received regular anesthesia including opioids, either sufentanil boluses or remifentanil infusion, respectively 21 (68%) and 10 patients (32%). The patient's characteristics are displayed in Table 1. The two groups did not differ except for age (OFA patients were younger) and for preoperative intake of opioid analgesics (31% of OFA patients vs 10% of opioid anesthesia patients, p= 0.038). Both groups reported the presence of preoperative pain (88.5% in OFA group vs 74% in opioid anesthesia group, p = 0.201). Preoperative QoR-15 values were similar, 112.5±17 and 118.0 ±18 (p = 0.208) in OFA group and opioid anesthesia group respectively (Table 2 and Figure 1). There was no significant difference regarding the items of preoperative QoR-15 except item 12 (presence of severe pain) which scored 5 (1.2-7.75) and 8 (5-10) (p=0.005) in OFA group and opioid anesthesia group respectively. The different items of QoR-15 questionnaire and their respective average scores are reported in Table 2.

Regarding intraoperative data, the median duration of surgery was 140 min (107-208) in opioid anesthesia group and 135 min (93-224) in OFA group (p=0.777). The type of surgical procedure was distributed as follows in OFA group and opioid anesthesia group respectively : 27 (77%) versus 21 (68%) osteosynthesis, 12 (34%) versus 13 (42%) cervical spine surgery, and the number of spine levels operated, from one to four, was similar.

The doses of analgesics administered were in the opioid anesthesia group and the OFA group respectively: dexmedetomidine 0 (0-0) versus 3.27 (2.15-4.49) µg/kg (p < 0.001), lidocaine 0 (0-0.382) versus 1.53 (1.22-2.22) mg/kg/h (p < 0.001) and ketamine 0.10 (0.05-0.12) versus 0.16 (0.13-0.20) mg/kg/h (p < 0.001). At the end of the procedure, when the remifentanil administration is stopped, 7 patients (22%) in the opioid anesthesia group received a bolus of

intravenous morphine (average dose of 0.08 (0.02) mg/kg) to follow the analgesia. Perioperative drugs used during anesthesia in both groups of treatment are reported in Table 3.

PACU DATA

After surgery, OFA patients stayed for an average of 154 min (130-210) in the PACU vs 160min (101-200) for the opioid anesthesia group (p=0.578). In PACU, paracetamol were administered to 35 (100%) patients in the OFA group vs 30 (97%) patients in the opioid anesthesia group (NS). Twentu nine (83%) patients received profenid in the OFA group vs 15 (48%) in the opioid group (p = 0.015). Nefopam was administered to 30 (86%) OFA patients versus 23 (74%) in opioid anesthesia patients (p=0.03). Morphine was given to 17 (49%) OFA patients versus 17 (55%) opioid anesthesia patients and average doses were similar : 0.13 mg/kg vs 0.15 mg/kg (P=0.895). In case of very severe pain, a bolus of ketamine was administered to 3 (9%) OFA patients versus 2 (6%) in opioid anesthesia patients. The incidence of adverse events during PACU stay did not differ between both groups of treatment. In OFA group, 5 patients presented with adverse events including 4 hemodynamic ones : (3 cases of hypotension and 1 case of hypertension) and 1 patient had delirium. In the opioid anesthesia group, adverse events occurred in 4 patients including 3 cases of hemodynamic problems (1 case of hypotension and 2 cases of hypertension) and 1 patient was hypoxemic (oxygen saturation lower than 90%). PACU postoperative pain scores are shown in Figure 2. Sedation score and Aldrete score did not differ between the two groups of treatment at PACU arrival and when leaving PACU (unshown data; p > 0.05).

WARD DATA

The global value of postoperative QoR-15 did not differ between both groups as shown in Figure 1 (p = 0.098). In contrast, the evolution of QoR-15 scores reported by the patients was affected by their perioperative treatment (Figure 1 and Table 2). Compared with preoperative

score, global postoperative QoR-15 score was significantly decreased in opioid anesthesia group (- 6.73 %; 95% CI 8.01; p = 0.018) while no change occurred in OFA group (+6.00 %; 95% CI 8.84; p = 0.335). At 24 h post-surgery, OFA patients reported less pain (moderate and severe pain) interference with their health status as well as less anxiety and depressed mood than preoperatively (Table 2). In opioid anesthesia group, postoperative pain and mood were not considered to be different from preoperative conditions while nausea and vomiting interfered with the quality of recovery (Table 2). Pain scores at rest and maximal pain score at 24 h (p = 0.008) were affected by intraoperative anesthesia protocol and were decreased in OFA group (Figure 3). In the ward, patients received 0.45mg/kg and 0.47 mg/kg equivalent morphine doses, in OFA group and opioid anesthesia group respectively (p = 0.524). Regarding other recovery parameters, no significant difference was observed for the time elapsed before first oral intake (p = 0.341), the time resumption of bowel function (p = 0.132) and the time to walking out the bed (p = 0.970). Postoperative pain scores rated by the patients during the first 24 h (at rest, during mobilization and maximal pain scores) are reported in Figure 3.

DISCUSSION

This prospective observational cohort study, addressing anesthesia for spinal surgery, is to our knowledge one of the first, to assess in an objective way the quality of recovery in patients receiving an "opioid free anesthesia" (OFA) protocol by comparison with those receiving usual opioid -based anesthesia technique. Although both groups of treatment benefited from classical multimodal analgesia regimen i.e. paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs[13], OFA patients reported less acute postoperative pain and better early recovery.

Today, health cares have evolved from surgically and anesthesia derived measures of operative success to focus on the patient's perception of the procedures. In other words, there is a clear trend in favor of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) i.e. report of individual's health status that comes directly from the individual[11]. The QoR-15 score is a validated and efficient evaluation of postoperative recovery from the patient's perspective[14]. QoR-15 approaches physical well-being (pain, physical comfort, physical independence) and mental well-being (emotional state and psychological support)[12]. The present data show that, although preoperative and postoperative values of QOR15 were comparable between the two groups of treatment, patients receiving usual opioid anesthesia had a poorer postoperative QoR-15 recovery score when compared to their preoperative QoR-15 score. In contrast, OFA patients reported postoperative QoR-15 score enhanced although not significantly different from preoperative score. Comparing different quality of recovery scales after major surgery, Myles and al. reported that a difference of 8.0 points at day 1 with preoperative baseline created a minimum clinically meaningful difference when using the QoR-15 scale [10]. We noticed a median difference of 9.0 points (i.e. 6.73% decrease) in the opioid anesthesia group (worse recovery) and a median difference of 12.0 points (i.e. 6% increase) in OFA group (in favor of better recovery). Thereby, according to the analyze of Myles [10], the benefits reported by the

patients after OFA should be considered as clinically significant. When developing the QoR-15 as a psychometric evaluation of postoperative recovery, Stark and colleagues[12] reported a day 1 average decreased 18% from preoperative baseline score. Our findings show a moderate decrease of 7% from baseline in opioid anesthesia group which could rely on the use of balanced anesthesia/analgesia as well as application of PONV preventive strategies but also can be attribute to the spinal surgery patients feature (long lasting preoperative pain impacting on mental well being).[14] Further, in regard to the results from Stark[12] present findings in OFA patients deserve to be commented. Indeed, OFA patients presented no decrease in postoperative QoR-15 rating, even they displayed increased score (average 6%). While physical independence and sleep quality were reduced in both OFA patients and opioid anesthesia patients, OFA patients scored less than opioid anesthesia patients regarding postoperative pain, PONV and mood disturbances like anxiety and depression.

When questioning the major fears of patients regarding postoperative recovery from anesthesia, in other words the factors on which they will score the quality of anesthesia, acute pain and PONV rank very high[15 16]. Usually, QoR-15 reflects the patients' fears with increased postoperative severe pain (by 12%) and PONV (by 12%)[12]. Our results seem to show that the use of an OFA technique might help to reduce those negative outcomes. Indeed, OFA patients evaluated both the presence and intensity of their postoperative pain as less frequent and lower than preoperative pain. QoR-15 results about postoperative pain were supported by patients more common rating of pain by NRS scores. Not only maximal pain during the first 24 h but also pain at rest were rated less in OFA patients despite similar postoperative analgesics consumption including opioids. It is here interesting to note that OFA patients specifically reported lower pain at rest than opioid anesthesia patients while pain associated with mobilization did not really differ. In orthopedic patients, pain at rest or spontaneous pain seems more related to emotional circuitry[17]. In our study, OFA patients reported postoperative

enhanced mood (less anxiety and depressed feelings) in comparison with preoperative mood status than opioid anesthesia patients. Finally, it is worth noting that OFA patients presented with higher risk of severe postoperative pain than opioid anesthesia patients as OFA patients were younger and had higher preoperative incidence of strong opioids intake[2, 18].

Patients also associate some value to the avoidance of PONV[16]. Yet, opioid use is usually linked with an increased risk of PONV [19]. In the OFA groups, patients presented less PONV than opioid anesthesia group although a similar risk was planned by the preoperative Apfel score[19], they receveid the same PONV prophylaxies and their postoperative opioid consumption did not differ[20]. More, inhalation anesthesia which is known to increase the risk of PONV was more frequently used in OFA group. [19]

From the present observations, it remains unclear whether the favorable results observed in the OFA group should be attributed to the absence of opioids administration during anesthesia or should be related to the combined use of various antihyperalgesic drugs as prescribed by the institutional protocol. Indeed, to avoid opioid administration would reduce opioid-side effects and prevent opioid-induced hyperalgesia phenomenon[2]. Remifentanil is the main opioid associated with opioid induced hyperalgesia and although total doses can be a determinant factor, no cut off value were found in previous study[21]. Besides the alpha-2 adrenegic agonist dexmedetomidine decreases postoperative pain and opioids consumption[3, 22] and PONV [23]. Hwang and al.[24] found an OFA protocol with dexmedetomidine provides better pain management when compared with remifentanil during posterior lumbar interbody fusion. More, antagonists of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors such as ketamine and magnesium sulfate [4-6] as well as lidocaine [7] also possess antihyperalgesic properties and reduce perioperative pain and opioids consumption.

This present study presents several limitations. First, it is a monocentric non-randomised

observational clinical study. Furthermore, as the anesthetic protocol was left at the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient, some comorbidities of the patient might have influenced the choice of anesthesia protocol. Indeed, most common adverse events of the present OFA protocol rely to the use of dexmedetomidine which induces hypotension and bradycardia[22]. It is interesting to point out that analysis of demographic data did not show significant difference between both groups of treatment regarding ASA scores and principal comorbidities (like hypertension, diabetes, renal insufficiency, cardiac dysfunction) even if patients were older in the opioid treatment group. Second, postoperative analgesic treatment was standardized during stay in the ward but was left at the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient during the PACU stay. As patients were older in opioid treatment group, that might explain why they received less ketoprofen, a NSAID with analgesic and morphine-sparing effects[25]. Third,we used QOR-15, an efficient psychometric scale[14] but not validated in french yet so we had to translate in french for the purpose of our study. Finally, we only focused on early recovery i.e. during the first 24 hours after the surgery while later rehabilitation outcomes should be recorded to evaluate the potential long lasting benefits of OFA strategy, particularly on chronic pain.

In conclusion, patients undergoing elective spinal surgery for degenerative pathologies seem to benefit from OFA in terms of early recovery, as no significant decrease in their QoR-15 score was observed at day 1. The major benefits noticed concern postoperative pain and PONV control as well as emotional well-being. Further trials should be performed on a larger scale (prospective and randomized trials) to confirm the present findings and better define the target population which could benefit more from Opioid Free Anesthesia.

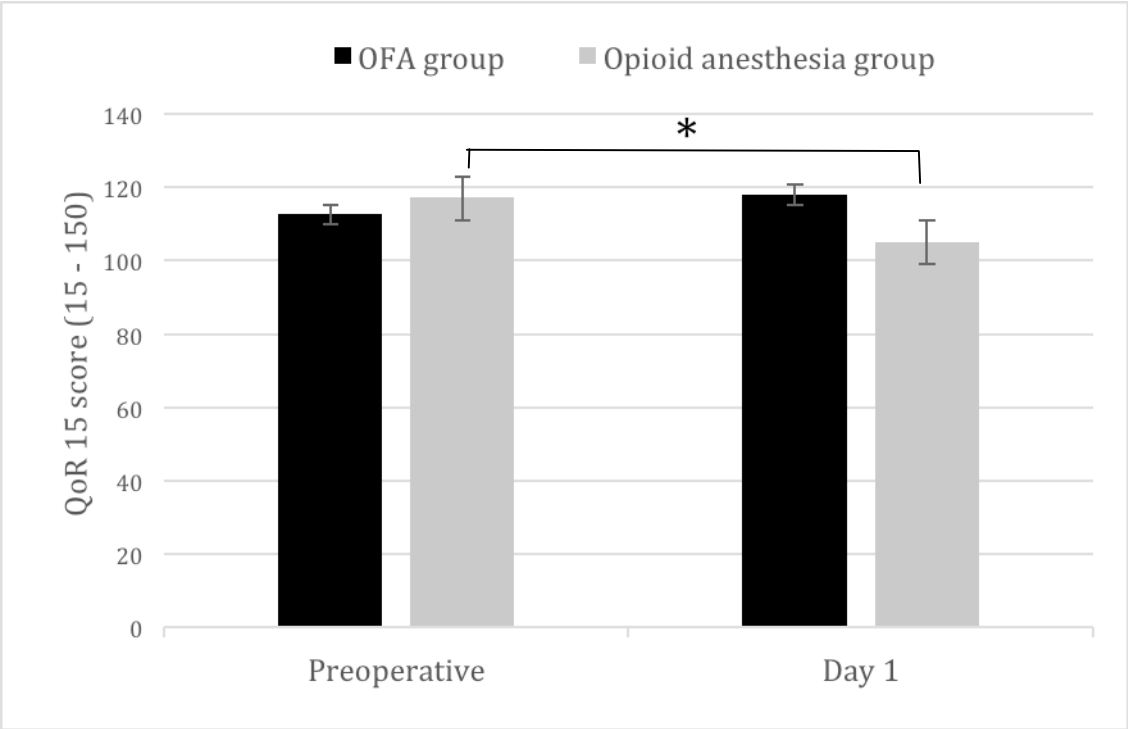
LIST OF REFERENCES

1. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology. 2013;118(4):934-944.
2. Malik OS, Kaye AD, Urman RD. Perioperative Hyperalgesia and Associated Clinical Factors. Current pain and headache reports. 2017;21(1):4.
3. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. 2012;116(6):1312-1322.
4. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):Cd004603.
5. De Oliveira GS, Jr., Castro-Alves LJ, Khan JH, et al. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. 2013;119(1):178-190.
6. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. Anesthesiology. 2010;113(3):639-646.
7. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. British journal of anaesthesia. 2016;116(6):770-783.
8. Mathiesen O, Dahl B, Thomsen BA, et al. A comprehensive multimodal pain treatment reduces opioid consumption after multilevel spine surgery. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society. 2013;22(9):2089-2096.
9. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. European journal of anaesthesiology. 2016;33(3):160-171.
10. Myles PS, Myles DB, Galagher W, et al. Minimal Clinically Important Difference for Three Quality of Recovery Scales. Anesthesiology. 2016;125(1):39-45.
11. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health and quality of life outcomes. 2006;4:79.
12. Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. Anesthesiology. 2013;118(6):1332-1340.
13. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, et al. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesthesia and analgesia. 2010;110(4):1170-1179.
14. Kleif J, Waage J, Christensen KB, et al. Systematic review of the QoR-15 score, a patient- reported outcome measure measuring quality of recovery after surgery and anaesthesia. British journal of anaesthesia. 2018;120(1):28-36.
15. Macario A, Weinger M, Carney S, et al. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. Anesthesia and analgesia. 1999;89(3):652-658.

16. Gan T, Sloan F, Dear Gde L, et al. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? Anesthesia and analgesia. 2001;92(2):393-400.
17. Parks EL, Geha PY, Baliki MN, et al. Brain activity for chronic knee osteoarthritis: dissociating evoked pain from spontaneous pain. European journal of pain (London, England). 2011;15(8):843.e841-814.
18. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, et al. Preoperative prediction of severe postoperative pain. Pain. 2003;105(3):415-423.
19. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. British journal of anaesthesia. 2012;109(5):742-753.
20. Wiesmann T, Kranke P, Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting - a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. Expert opinion on pharmacotherapy. 2015;16(7):1069-1077.
21. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. British journal of anaesthesia. 2014;112(6):991-1004.
22. Schnabel A, Meyer-Friessem CH, Reichl SU, et al. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. Pain. 2013;154(7):1140-1149.
23. Jin S, Liang DD, Chen C, et al. Dexmedetomidine prevent postoperative nausea and vomiting on patients during general anesthesia: A PRISMA-compliant meta analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2017;96(1):e5770.
24. Hwang W, Lee J, Park J, et al. Dexmedetomidine versus remifentanil in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. BMC anesthesiology. 2015;15:21.
25. Rivkin A, Rivkin MA. Perioperative nonopioid agents for pain control in spinal surgery. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2014;71(21):1845-1857.

FIGURES AND TABLES

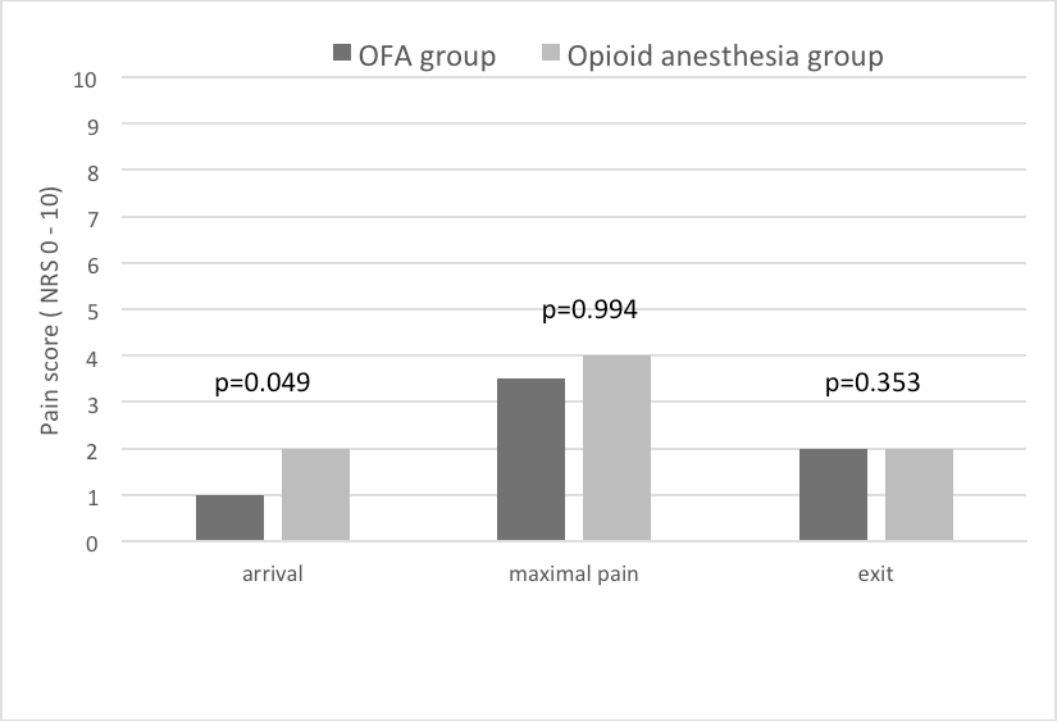
Figure 1



(*) P = 0.018 with preoperative QoR 15 score in the same group of treatment (opioid anesthesia group); in OFA group, P = 0.335 between preoperative and day 1 QoR 15 score.

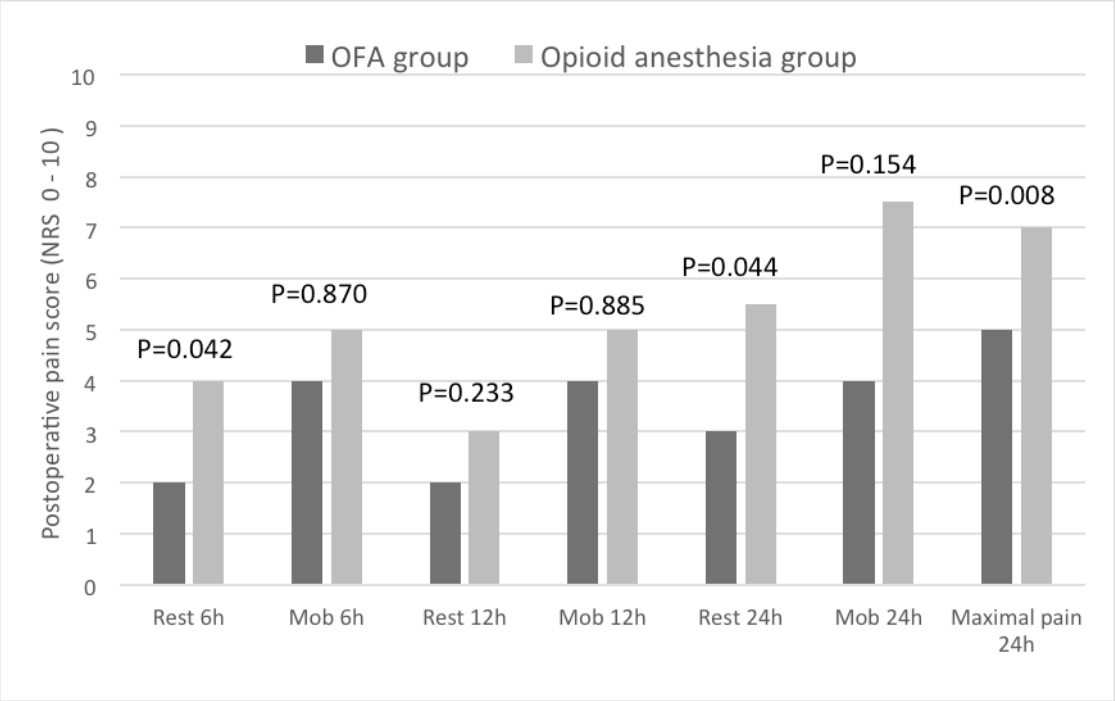
Preoperative QoR 15 scores did not differ between both groups of treatment (P = 0.208) nor did postoperative QoR 15 scores at day 1 (P = 0.098).

Figure 2



Data are expressed as median pain scores at PACU (Post-Anesthesia Care Unit) arrival, during PACU stay and when leaving PACU in OFA (opioid free anesthesia) and opioid anesthesia groups. P values between both groups of treatment are noted.

Figure 3



Postoperative pain scores in OFA (opioid-free anesthesia) and opioid anesthesia groups of treatment at 6, 12 and 24 hours after surgery. Pain scores are expressed as median values. Pain was assessed at rest and during mobilization (walking out of the bed). Maximal pain was also evaluated at 24 h post-surgery.

Statistical P values between both groups of treatment are indicated.

Table 1: Demographic data

	OFA group (n = 35)	Opioid anesthesia group (n = 31)	P value
Sex (M/F)	20/15	20/11	--
Age (years)	52.5 (11)	60 (13)	0.011*
BMI (kg/cm^2)	26.5 (23.1-30.4)	25.2 (23.2-29.3)	0.969
ASA	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	0.241
Hypertension (n)	12 (34.2%)	7 (22.5%)	0.291
Diabetes (n)	6 (17.1%)	8 (25.8%)	0.405
Apfel score	2.0 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-2.0)	0.397
Preoperative pain (n)	31 (88.5%)	23 (74.2%)	0.201
Antidepressants (n)	5 (14.2%)	5 (16.1%)	0.980
Anticonvulsants (n)	9 (25.7%)	11 (35.4%)	0.431
Strong opioids (n)	11 (31.4%)	3 (9,6 %)	0.038*

Data are presented as mean (SD), median (interquartile range) or number (proportion).

M: male, F: Female, BMI: Body mass index

Table 2. Quality of Recovery assessed by QoR-15 questionnaire (QoR-15)

	OFA group			Opioid anesthesia group		
	preoperative	day 1	P values	preoperative	day 1	P values
1. Breathing	9.6 (1.0)	9.8 (1.0)	*0.625*	9.5 (1.8)	9.4 (1.0)	*0.696*
2. Food	9.2 (2.0)	8.7 (2.8)	*0.424*	9.5 (1.4)	7.6 (3.3)	*0.796*
3. Rest	7.5 (2.6)	7.1 (3.4)	*0.669*	7.8 (3.0)	7.0 (2.7)	*<0.001**
4. Sleep	6.7 (3.3)	4.5 (3.6)	*0.008**	7.3 (3.0)	5.8 (2.7)	*0.025**
5. Hygiene	9.7 (1.0)	7.3 (4.0)	*<0.001**	8.8 (2.7)	6.2 (3.7)	*0.002**
6. Communication	10 (0.2)	10 (0.0)	*1*	10 (0.2)	9.9 (0.3)	*0.531*
7. Support	9.3 (2.4)	9.2 (2.2)	*0.563*	9.6 (1.8)	10.0 (0.2)	*0.330*
8. Return home	5.5 (4.1)	4.6 (3.9)	*0.365*	4.9 (4.8)	4.1 (4.2)	*0.479*
9. Feeling in control	6.6 (3.1)	7.4 (3.2)	*0.307*	7.5 (3.2)	7.1 (3.3)	*0.651*
10. Well-being	6.7 (3.0)	7.6 (2.6)	*0.172*	7.3 (2.9)	7.1 (2.8)	*0.736*
11. Moderate pain	3.4 (3.4)	6.0 (3.2)	*0.002**	4.4 (3.6)	4.5 (2.8)	*0.994*
12. Severe pain	4.46 (3.5)	7.8 (3.1)	*<0.001**	6.9 (3.1)	7.6 (3.0)	*0.403*
13. Nausea/vomiting	9.46 (1.6)	9.3 (2.1)	*1*	9.7 (1.8)	7.8 (3.4)	*<0.001**
14. Anxiety	6.5 (3.8)	8.7 (2.9)	*0.004**	6.9 (2.8)	7.7 (3.1)	*0.174*
15. Depressed	7.9 (3.4)	8.7 (2.4)	*0.048**	8.1 (2.7)	7.8 (2.9)	*0.624*
QoR-15 global score (15-150)	112.5 (16.9)	116.8 (22.0)	*0.335*	118.0 (18.4)	105.8 (30.8)	*0.018**

Table 3: Intraoperative anesthesia management

	OFA group (n = 35)	Opioid anesthesia group (n = 31)	P value
Inhalation anesthesia (n)	34 (97.1%)	24 (77.4%)	0.022*
Nitrous oxide (n)	0	0	--
Ketamine (n)	35 (100%)	28 (90%)	0.098
Magnesium Sulfate (n)	33 (94%)	1 (3%)	0.0001*
Dexmedetomidine (n)	35 (100%)	0	0.0001*
Lidocaine (n)	35 (100%)	14 (45%)	0.001*
Sufentanil (n)	--	21 (68%)	--
Average total doses (µg/kg/h)		0.18 (0.17)	
Remifentanil (n)	--	10 (32%)	--
Average total doses (µg/kg/min)		0.17 (0.06)	
Antiemetics (n)	31 (88.6%) †	21 (67.7%) †	0.068
Dexamethasone (n)	27 (77.1%)	20 (64.5%)	0.400
Droperidol (n)	5 (14.3%)	2 (6.5%)	0.433
Neostigmine (n)	2 (5.7%)	0	0.494
Vasopressors (n)	29 (82.9%)	19 (61.3%)	0.059
Ephedrine (mg/kg)	0.35 (0.21)	0.29 (0.18)	0.350
Neosynephrine (µg/kg)	4.11 (1.50-5.20)	4.46 (2.87-13.09)	0.479
Norepinephrine (µg/kg/min)	0.29 (0.49)	---	---
Morphine (n)	0	11 (35.5 %)	0.0001*

Data are presented as number (% of patients) or mean (SD).

† Some patients received both antiemetics drugs

IV. DISCUSSION

1. RESULTATS

Dans cet étude de cohorte prospective observationnelle analysant les données de rétablissement postopératoire de tous les patients consécutifs programmés en chirurgie du rachis de novembre 2016 à avril 2017, il semble que les patients sous anesthésie sans opioïde aient une meilleure récupération. En effet, le QoR15 postopératoire était diminué par rapport au score préopératoire chez les patients présentant une anesthésie avec opioïde (- 6.73 % [-17.14 to -0.75%] (p = 0.018)). Au contraire, chez les patients recevant une anesthésie sans opioïdes ce score était augmenté en postopératoire (+6.00 % [-14.79 to +25.64%] (p = 0.335)). Néanmoins ces résultats doivent être discutés au vu de la littérature et de la validité interne de l'étude.

Description de la population

Cette étude a inclus au total 66 patients adultes dont 35 patients ont reçu une anesthésie sans opioïdes (groupe OFA pour Opioid Free Anesthesia), 31 patients ont reçu une anesthésie incluant des opioïdes (groupe opioïde), soit du sufentanil en bolus soit une perfusion continue de rémifentanil. Les caractéristiques démographiques étaient similaires hormis pour l'âge, 52,4±10,7 et 60,1±13,0 ans dans le groupe OFA et le groupe opioïdes respectivement (p=0.011). Les patients des deux groupes présentaient une douleur préopératoire mais les patients du groupe OFA consommaient plus d'analgésiques opioïdes.

Le QoR15 total

Les valeurs préopératoire et postopératoire du QoR15 étaient comparables dans les deux groupes à l'exception de l'item 12, évaluant une douleur préopératoire sévère plus fréquente dans le groupe OFA. Les patients ayant reçu une anesthésie avec opioïdes ont un QoR15 diminué significativement en postopératoire par rapport aux valeurs préopératoires. A l'inverse, les patients sous OFA présentaient une augmentation, non significative, du score QoR15. Myles and al. (72) ont comparés différents outils de mesures de la qualité de rétablissement après une chirurgie majeure dont le QoR15 et ils ont constaté qu'une différence de 8 points du Qor15 à J1 par rapport au QoR15 préopératoire était cliniquement significative.

Nous avons constaté une diminution médiane de 9 points dans le groupe avec opioïdes et une augmentation médiane de 12 points dans le groupe OFA en faveur d'un meilleur rétablissement. Donc, à la lumière de l'analyse de Myles and al. (72), ces résultats peuvent être considérés

comme significatifs. Paradoxalement, le fait que le score total du QoR15 augmente dans le groupe OFA n'est pas forcément attribuable à l'OFA elle-même. En effet les patients du groupe OFA étaient plus douloureux en préopératoire, et pourraient bénéficier d'autant plus de la chirurgie, avec ou sans OFA. Seule une randomisation avec des populations comparables aurait permis de conclure sans biais.

Lors de l'étude validant le QoR15, Stark and al. (3) ont retrouvé une diminution de 18 % du QoR15 total par rapport au score initial. Nous retrouvons seulement une diminution de 7 % de ce score dans le groupe qui bénéficie d'une anesthésie avec des opioïdes. Les QoR15 totaux préopératoires étaient plus bas dans notre étude comparés aux QoR15 retrouvés par Stark et al. , 112,5±16,8 et 118,0±18,4 dans les groupes OFA et opioïde respectivement, versus 123±16 dans l'étude de Stark et al.. Ceci peut expliquer la moindre diminution postopératoire du QoR15 total par amélioration ou absence d'aggravation de la douleur préopératoire et donc du vécu du patient.

La douleur postopératoire

Les patients du groupe OFA présentaient plusieurs facteurs de risque de douleur intense postopératoire: ils étaient plus jeunes, plus souvent sous opioïdes en préopératoire, présentaient un plus haut taux d'ostéosynthèse et bénéficiaient plus souvent d'anesthésie inhalée (12, 73, 74). Cependant, les patients du groupe OFA présentaient une diminution significative de la douleur en postopératoire, particulièrement à l'arrivée en SSPI où les scores de douleurs analysés par l'Echelle Visuelle Numérique (EVN) étaient de 2(1-8) versus 1(0-3) dans le groupe opioïde et le groupe OFA respectivement (p=0.049). De plus, les patients OFA signalaient une douleur au repos inférieure aux patients du groupe opioïdes à 6h (p=0.042) et à 24h (p=0.044), ainsi qu'une douleur maximale lors des 24h post-opératoires inférieure dans le groupe OFA avec une EVN à 5.0±2,13 versus 6.6±2.31 dans le groupe opioïde (p=0.008). Enfin, les scores de douleur à la mobilisation étaient similaires dans les deux groupes.

Dans notre étude, le nombre de patients nécessitant de la morphine ainsi que les doses totales de morphine en salle de surveillance post interventionnelle et dans les 24 premières heures, étaient inférieurs dans le groupe OFA sans présenter de différence significative, 0.13 mg/kg vs 0.15 mg/kg (p=0.895) et 0.45mg/kg et 0.47 mg/kg (p=0.524), respectivement dans le groupe OFA et dans le groupe opioïde.

Bien que les molécules de l'OFA soient pour la plupart connues depuis longtemps, leur association en lieu et place des opioïdes est nouvelle et les études de haut niveau de preuve à ce sujet sont rares. Ces rares études concernent de petits effectifs de patients et les protocoles OFA sont très hétérogènes, un tableau récapitulatif est présenté en annexe (Annexe III).

En effet, dans les études de Hwang et al. (75), ainsi que de Turgut et al. (76) les patients recevaient exclusivement un hypnotique et un alpha 2 agoniste alors que dans l'étude de Feld et al. (77) de multiples adjuvants étaient administrés. Dans le futur, des protocoles standardisés devraient être élaborés afin d'homogénéiser les pratiques et permettre une meilleure évaluation du bénéfice supposé de l'OFA. A noter qu'une des stratégies de l'OFA est le recours à l'anesthésie locorégionale(65) (78). Dans notre étude et vu les indications retenues, aucune technique loco-regionale n'était utilisée.

Dans la chirurgie du rachis, après fusion intervertébrale lombaire postérieure (posterior lumbar interbody fusion ou PLIF), Hwang et al. (75) ont effectué un essai randomisé évaluant l'administration de dexmédétomidine par rapport au rémifentanil. L'administration de rémifentanil était associée à une augmentation des scores de douleur postopératoire à la sortie de SSPI (T1) ainsi qu'à 48h (T5) (T1 : 4.1 ± 2.0 vs. 2.3 ± 2.2 $p < 0.05$, et T5 : 4.0 ± 2.2 vs. 2.6 ± 1.7; $p < 0.05$). La diminution de la douleur postopératoire s'accompagnait d'une diminution des doses de morphine auto administrées par le patient (PCA) et d'une diminution des nausées et vomissements postopératoire dans les 24h après chirurgie.

L'effet de la dexmédétomidine sur la diminution de la consommation de morphine en postopératoire était déjà connue (40, 41, 79) mais elle n'était pas toujours associée à une diminution des scores de douleur postopératoire, notamment en chirurgie abdominale (41). En chirurgie bariatrique, plusieurs auteurs(77, 80) ont étudié l'impact de l'association de différents adjuvants en OFA sur les scores de douleur postopératoire. Feld et al. (77) ont réalisé un essai clinique randomisé de 30 patients programmés pour bypass gastrique par laparotomie comparant l'association sévoflurane-fentanyl avec une stratégie OFA composée de sévoflurane-clonidine-lidocaïne-kétamine-magnésium-AINS. Il n'y avait pas de différence significative en terme de douleur et de consommation de morphine totale à H+16. En 2006, Feld et al. (80) ont comparé la dexmédétomidine avec le fentanyl sous anesthésie inhalée lors d'un essai clinique de 20 patients et ils notaient une diminution des scores de douleur et de la consommation d'opioïdes dans le groupe OFA. Après cholécystectomie par laparotomie, Bakan et al. (81)

n'ont retrouvé une diminution des scores de douleur qu'à la 2ème heure postopératoire (H2) alors qu'à H6 les scores de douleurs ne présentaient pas de différence significative.

Dans une étude de cohorte historique avec étude avant/après évaluant la mise en place d'un protocole de réhabilitation précoce (ERAS) composé d'OFA en chirurgie colorectale, Brandal et al. (82) ne retrouvaient pas de diminution des doses d'opioïdes lors de la prise en charge postopératoire. Les auteurs incriminaient les prescriptions systématiques d'opioïdes par les anesthésistes retrouvant jusqu'à 72% de prescriptions non justifiées d'opioïdes (pas d'opioïdes en préopératoire, score de douleur et consommation d'opioïdes faibles en SSPI).

NVPO

Le groupe OFA présentait moins de NVPO objectivées à J1 par l'interrogatoire et par le QoR15 (p=0.009) alors qu'il y avait plus de patients sous anesthésie par gaz halogénés (90) et qu'il n'y avait pas de différence en terme de score d'Apfel préopératoire, de consommation postopératoire d'opioïde, de prophylaxie antiémétique, ou d'utilisation de néostigmine avec le groupe opioïde (83, 84). Notons qu'aucun de nos patients n'a reçu du protoxyde d'azote(84). Une stratégie d'anesthésie en OFA pourrait diminuer les NVPO comme suggéré dans l'étude de Ziemman-Gimmel et al. (85) montrant une diminution des NVPO de 17 % dans le groupe OFA en chirurgie bariatrique chez des patients bénéficiant d'une triple prophylaxie (dexaméthasone, ondansétron, droperidol ou promethazine).

Sédation et réveil en Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI)

La durée de surveillance en SSPI ainsi que les scores de sédation et d'Aldrete à l'arrivée et à la sortie du SSPI ne présentaient pas de différence significative entre les deux groupes. Certains auteurs déplorent un retard de réveil et une sédation en postopératoire immédiat chez les patients sous dexmédétomidine (86). Dans l'étude de Lee et al. (86) qui comparait le rémifentanil et la dexmédétomidine en chirurgie ORL, l'arrêt de la perfusion de dexmédétomidine se faisait à la fin de la chirurgie au même moment que l'arrêt du rémifentanil dans l'autre groupe. Si on considère les paramètres pharmacologiques de la dexmédétomidine à savoir une demi vie de 2-3 h avec une demi vie contextuelle qui augmente de 4 min à 250 min après respectivement 10 min et 8h de perfusion continue (87), l'arrêt de la perfusion de dexmédétomidine doit être anticipée avant la fin de la chirurgie. Ces problèmes de sédation en SSPI ne sont en effet pas retrouvés dans toutes les études (77, 88). Hwang et al. (75), qui évaluaient l'intérêt de l'OFA dans la chirurgie du rachis ont retrouvé un retard à l'ouverture des yeux dans le groupe dexmédétomidine mais des durées de séjour en SSPI comparables avec le

groupe rémifentanil. L'étude de Feld et al. de 2003 (77) retrouvait même une sédation plus importante dans le groupe fentanyl. De façon intéressante, l'essai randomisé contrôlé de Aouad et al. (89) ne retrouvait pas de relation entre la dose de dexmédétomidine administrée à la fin de la chirurgie (bolus 1µg/kg, 0,5µg/kg ou 0,25µg/kg) d'une part et la durée de séjour en SSPI, le temps avant extubation et les scores de sédation d'autre part. Cependant ces résultats pourraient ne pas être retrouvés dans une population plus âgée. La sédation prolongée pourrait aussi être attribuée à d'autres molécules telles que la kétamine (48).

Paramètres hémodynamiques

Dans notre étude, les patients du groupe OFA avaient plus souvent besoin d'un support par amines vasopressives (29 soit 82,9% dans le groupe OFA versus 19 soit 61,3% dans le groupe opioïde) mais nécessitaient des doses totales d'éphédrine et de noradrénaline similaires aux patients sous anesthésie avec opioïde. Nous n'avons pas constaté plus de tachycardie dans le groupe OFA et aucun béta-bloquant n'a été utilisé en per opératoire. La littérature est contradictoire sur ce sujet, certaines études retrouvaient une hypotension dans le groupe OFA (77), d'autre une hypotension plus importante avec le rémifentanil (81) ou le fentanyl (90) voire même une hypertension lors de l'intubation dans le groupe dexmedetomidine(76). Une bradycardie est retrouvée dans certaines études avec la dexmédétomidine (90) sauf quand elle était comparée avec une administration de rémifentanil, alors l'effet bradycardisant était prépondérant dans le groupe opioïde (81). Cependant, aucune de ces études n'a évalué les effets hémodynamiques de l'OFA comme critère de jugement principal et aucune d'elles n'a rapporté d'effet indésirable majeur.

L'hypotension et la bradycardie sont des effets secondaires classiques des alpha-2 agonistes et la mise en cause de la dexmédétomidine est la plus probable dans notre étude. Administrée en bolus ou à dose élevée, la dexmédétomidine produit une réponse hypertensive par activation des récepteurs alpha 2 au niveau de la musculature lisse des vaisseaux (91). Aux concentrations cliniques et en perfusion lente, la dexmédétomidine est responsable d'une inhibition du système sympathique et d'une activation du système parasympathique produisant une hypotension par la fixation de la dexmédétomidine sur les récepteurs alpha-2 au niveau des centres bulbaires vasomoteurs et par inhibition de la neurotransmission au niveau du système sympathique(39). L'effet bradycardisant est, lui, dû à la diminution du tonus sympathique d'une part et à l'augmentation du tonus vagal et à l'activation du baroréflexe cardiaque d'autre part (91).

Autres effets indésirables

Dans notre étude, malgré une diminution des paramètres d'autonomie et de qualité du sommeil dans les deux groupes, les patients sous OFA présentaient une amélioration de l'humeur (moins d'anxiété et de dépression) par rapport à la période préopératoire et aux patients du groupe opioïde. L'OFA, en permettant une diminution de la douleur postopératoire et des nausées et vomissements postopératoires, pourrait permettre un meilleur vécu de la période postopératoire.

Aucune différence significative n'a été constatée en termes de délai avant le premier lever et avant reprise alimentaire. Ces paramètres apparaissent peu informatifs car, sauf complication chirurgicale ou contre-indication majeure, le premier lever se faisait à J1 et la réalimentation dans les heures suivant le retour en chambre. Il n'y avait pas non plus de différence pour la reprise du transit (premier gaz).

Malgré notre faible effectif, nous avons noté un épisode de désaturation (saturation en O2 inférieure à 90%) chez un patient du groupe opioïde ayant reçu 95µg de sufentanil sur 5h d'intervention (soit 0,23µg/kg/h). Cette dose est, en partie, expliquée par des réinjections systématiques de sufentanil. L'effet dépresseur respiratoire des opioïdes étant dose dépendant, la réalisation d'une épargne morphinique en peropératoire puis en postopératoire pourrait permettre de diminuer les complications respiratoire postopératoires (26). Il est intéressant de constater que la dose totale moyenne de sufentanil reçue dans le groupe opioïde était de 44 microgrammes, soit environ 0,18 microgramme/kg/h. En association avec le propofol, cette dose, comprise entre 0,15 et 0,20 microgramme/kg/h, correspond à la dose assurant l'absence de mouvement lors des stimulations chirurgicales et l'obtention des délais de réveil les plus courts chez respectivement 50 et 95% des patients (92). Cependant, les effets bénéfiques des adjuvants devraient permettre une évolution de nos pratiques vers une diminution des doses d'opioïdes per-opératoires, notamment en supprimant les réinjections systématiques, afin d'éviter les phénomènes de sensibilisation et d'hyperalgésie chez nos patients.

2. Les limites de l'etudes

Notre étude présente plusieurs limites.

Design et méthodologie

Tout d'abord, d'un point de vue méthodologique, comme il s'agit d'une étude observationnelle, non randomisée, sans aveugle, composée d'un échantillon de patients de petite taille, on ne peut pas tirer de conclusion directe de nos résultats. Le terme "significativité" devrait être employée ici avec précaution, malgré deux groupes relativement similaires sur les caractéristiques

démographiques excepté que les patients du groupe OFA étaient plus jeunes et qu'ils présentaient plus de traitement opioïde au long cours en préopératoire. Même si l'analgésie multimodale est la règle pour la période postopératoire, nous avons constaté que les patients OFA recevaient plus de traitements antalgiques AINS que les patients du groupe opioïde ce qui limite également toute interprétation sur la douleur postopératoire. Les AINS ont des propriétés analgésiques particulièrement démontrées dans la chirurgie du rachis, d'autant plus que l'inflammation est responsable d'une diminution du seuil de douleur (64). Un essai clinique randomisé avec un plus grand nombre de patients et un protocole d'analgésie standardisé devra être réalisé pour confirmer nos résultats.

Nous avons choisi de cibler la chirurgie du rachis pour pathologie dégénérative, en excluant les chirurgies pour tumeurs ou traumatismes afin d'obtenir une population homogène de patients présentant des douleurs chroniques pré opératoires. Ainsi, nous avons exclu les chirurgies micro-invasives du type chirurgies percutanées pour nous focaliser sur la chirurgie ouverte du rachis. Même en l'absence de différence significative sur le nombre d'étages vertébraux concernés par la chirurgie, la population de cette étude restait hétérogène car composée de chirurgies du rachis cervical et lombaire, avec instrumentation ou non pouvant créer des profils de patients et des résultats différents. Cependant, il a été montré que la douleur après chirurgie du rachis est plus liée au nombre d'étages vertébraux opérés qu'à la localisation cervicale, dorsale ou lombaire de la chirurgie (13).

Choix du critère de jugement principal

Parmi les différentes échelles analysant la qualité du rétablissement, aucune n'a fait ses preuves au point de devenir la référence mais le QoR40 est un des outils les plus performants (7) en terme de validité, fiabilité et réactivité (8) et il a été largement utilisé dans plusieurs types de chirurgies (93). Le QoR15, issu du QoR40, a démontré des propriétés psychométriques équivalentes en termes de validité, fiabilité, reproductibilité et faisabilité (3). Le QoR15 a démontré sa supériorité en terme de durée de réalisation courte (3min) et son utilisation est particulièrement recommandée par une métanalyse récente (9). Il a été validé en plusieurs langues mais n'est malheureusement pas encore disponible en français, il a donc été traduit par nos soins mais il faudrait valider cette nouvelle version pour pouvoir l'utiliser sans retenue. Nous avons préféré administrer le QoR15 systématiquement par l'investigateur principal pour permettre d'expliquer les possibles incompréhensions aux patients et de finaliser le questionnaire à chaque fois. Une étude (94) avait montré que par rapport à l'auto

administration, l'explication du QoR40 par un investigateur permettait d'obtenir de meilleurs résultats.

De plus, le questionnaire était effectué la veille de l'intervention ce qui peut ne pas représenter l'état de base du patient en raison de l'anxiété et du stress de l'hospitalisation et de l'intervention (95). Recueillir les informations à distance de la chirurgie, lors de la consultation d'anesthésie par exemple, aurait permis de s'affranchir de ce possible biais.

De même, on peut s'interroger sur la validité du QoR15 en chirurgie du rachis. En effet, ces patients présentent des scores de douleurs élevés en préopératoire et cette douleur peut avoir un retentissement sur leur état émotionnel et leur autonomie (96) et donc sur le QoR15 préopératoire. Le QoR15 a été validé sur des populations hétérogènes en terme de chirurgie et des études devront être réalisées pour évaluer les qualités psychométriques du QoR15 spécifiquement en chirurgie du rachis pour permettre de tirer des conclusions (9).

Le QoR15 effectué le lendemain de l'intervention permettait d'évaluer le patient dans la phase intermédiaire du rétablissement. Dans la littérature, le QoR15 était réalisé le plus souvent à J1 après la chirurgie (9), cependant, il serait intéressant d'analyser le rétablissement plusieurs jours après la chirurgie afin d'évaluer la persistance ou non des bons résultats dans le groupe OFA. Le QoR15 n'a pas été validé pour l'évaluation de la qualité de récupération tardive, c'est à dire plusieurs semaines ou mois après la chirurgie mais il aurait été intéressant d'analyser la persistance et/ou l'apparition de douleurs chroniques postopératoires.

La nouveauté du protocole OFA

L'OFA a été récemment introduite dans notre service et la totalité de notre équipe n'était pas favorable à l'utilisation de l'OFA. Nous avons mis en place un protocole OFA (Annexe II), mis à jour en janvier 2017 qui a été suivi pour tous les patients inclus. Cependant, pour de nombreux anesthésistes et infirmiers anesthésistes, l'OFA représentait un bouleversement des dogmes de l'anesthésie ancrés depuis le début de leur pratique.

La première des réticences concernaient les effets secondaires hémodynamiques de la dexmédétomidine (97). Ceci a pu créer un biais de sélection, dans la mesure où les anesthésistes, craignant une hypotension ou une bradycardie sévère ont pu choisir une stratégie avec opioïdes pour les patients les plus fragiles, expliquant qu'il y avait plus de patients jeunes dans le groupe OFA. Cependant il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur l'existence de comorbidités cardiovasculaires ou de diabète.

De plus, pour beaucoup, les morphiniques sont des agents pharmacologiques obligatoires pour assurer l'analgésie durant l'anesthésie générale avec l'hypnose et l'immobilité. Cependant, pour les raisons que nous avons évoquées en introduction, ce dogme doit évoluer (21). On ne peut parler d'analgésie que si le patient est conscient et lors de l'anesthésie générale, on ne peut parler de douleur car le patient est inconscient. On doit parler de stimuli nociceptifs et des effets anti-nociceptifs (17). L'important est de déterminer si les agents pharmacologiques que nous utilisons pour l'anesthésie générale bloquent la transmission des messages nociceptifs dûs au traumatisme chirurgical et empêchent qu'ils soient transmis et intégrés par le système nerveux central. L'OFA cherche ainsi à éviter le développement d'une hyperalgésie par sensibilisation des récepteurs.

Les limites des outils de monitorage

La question du monitorage de la nociception lors de l'anesthésie générale en OFA est un des noeuds du problème.

L'électroencéphalogramme (EEG)

Dans notre étude nous avons utilisé l'index bispectral (BIS®) qui est un des outils de monitorage de la profondeur de l'anesthésie basés sur les données de l'électroencéphalogramme (EEG). La première limite de ce monitorage concerne la kétamine car elle modifie l'EEG différemment des autres agents pharmacologiques de l'anesthésie générale et par conséquent, elle ne diminue pas et peut même augmenter le BIS(48). La deuxième limite est que le BIS est un monitorage de l'hypnose qui ne permet pas d'évaluer la nociception. En effet, un patient sous propofol uniquement à forte dose et en burst suppression peut quand même avoir une intégration du stimulus nociceptif. Une des raisons est que l'intégration du message nociceptif ne se fait pas uniquement au niveau du cortex, mais aussi au niveau sous cortical(17). D'autres index disponibles à partir de l'EEG sont en cours d'évaluation comme le qNOX ou le cortical input.

La balance sympathique/parasympathique

D'autres outils de monitorages sont disponibles, analysant la réponse sympathique aux stimuli nociceptifs à travers l'évaluation de la balance sympathique/parasympathique. Cependant, ces outils de monitorage ont été validés à partir de l'administration d'opioïdes à doses croissantes qui recherchait une diminution du signal en réponse à une stimulation électrique. Lors de l'utilisation de l'OFA, ces outils de monitorage ne donnait pas d'informations aberrantes mais ils doivent quand même être interprétés avec précaution (70).

L'Analgesia Nociception Index (ANI®) et l'étude de l'inhibition du baroréflexe cardiaque (CARDEAN®) pourraient être perturbés par la bradycardie induite par la dexmédétomidine (70) mais des études doivent être réalisées sur le sujet pour les évaluer dans ce contexte.

L'analyse de l'amplitude de l'onde de pouls et du Surgical Plethysmographic Index (SPI) présenterait un intérêt pour prédire la douleur modérée à sévère dans les 15 minutes après le réveil du patient. Ses limites sont liées à un important risque d'artéfacts en cas de vasocontriction (hypovolémie, hypothermie) (70).

Les autres outils de monitoring

L'évaluation de la réponse électromyographique à un stimulus nociceptif n'était pas pertinente du fait de la curarisation systématique de nos patients, de même la pupillométrie était impossible du fait de l'installation du patient en décubitus ventral. Cependant ces outils peuvent être intéressants dans d'autres types de chirurgie et doivent être évalués dans l'OFA.

Les outils multiparamétriques

La solution serait peut être les outils de monitorages multiparamétriques comme le Nociception Level ou NOL® qui fournit un index basé sur l'analyse de la fréquence cardiaque, l'amplitude de l'onde de pléthysmographie, la conductance cutanée et leurs dérivées dans le temps. Une étude de Martini et al. a montré que le NOL® était un meilleur outil de monitorage de la nociception que les paramètres hémodynamiques classiques, en particulier parce que sa valeur n'est pas affectée par la concentration d'opioïdes (98) et parce qu'il permet d'évaluer différents niveaux de nociception (99). Des études sont en cours pour évaluer leur fiabilité dans l'OFA.

Effet bénéfiques de l'association d'adjuvants ou de l'épargne opioïde ?

Les différences observées dans notre étude peuvent être dues à l'absence d'opioïde en peropératoire et/ou à l'administration d'adjuvants. En effet les patients de notre groupe OFA recevaient plus souvent de la lidocaïne, de la kétamine ou du magnésium que les patients du groupe opioïdes et ces agents pharmacologiques ont démontré leurs bénéfices sur la douleur grâce à leurs propriétés analgésiques et/ou antihyperalgésiques mais aussi sur la consommation de morphine et les NVPO...

Hwang et al. (75) avaient retrouvé une diminution de la douleur postopératoire et de la consommation d'antalgiques dans un essai clinique randomisé qui comparait une anesthésie par propofol et rémifentanil administrés en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) à une anesthésie OFA par propofol et dexmédétomidine lors de chirurgie de fusion de rachis lombaire (PLIF). Le fait qu'aucun des groupes n'ait reçu de kétamine, de lidocaïne ou de

magnésium pourrait permettre de s'affranchir de l'effet de ces adjuvants. Cependant, un outil de monitorage fiable doit être développé pour s'assurer du bon contrôle de la nociception en per opératoire afin de prévenir les phénomènes de sensibilisation. L'idéal serait d'évaluer la qualité de la récupération précoce, intermédiaire et tardive dans un essai randomisé contrôlé comparant deux protocoles standardisés, un avec des opioïdes et l'autre en OFA, sous couvert d'un monitorage fiable de la nociception et de l'hypnose.

CONCLUSION

Dans notre étude observationnelle prospective, les patients bénéficiant d'une anesthésie de type OFA avaient de meilleurs résultats en termes de qualité du rétablissement, évaluée à travers le QoR15, mais aussi moins de douleurs, moins de NVPO et une amélioration de l'humeur par rapport aux patients recevant une anesthésie avec opioïdes. Les limites multiples de notre étude justifient la réalisation d'études randomisées contrôlées de plus grande ampleur afin d'évaluer:

- les éventuels bénéfices de l'OFA sur le rétablissement, la douleur et les NVPO mais aussi sur la survenue d'effets secondaires et la sécurité de sa réalisation
- la population cible qui bénéficierait de ce type d'anesthésie.
- les différents protocoles OFA afin de déterminer quelle association d'adjuvants permet le meilleur contrôle de la nociception.

Actuellement un essai randomisé multicentrique « POFA » recrutant 400 patients est en cours de réalisation à la recherche d'effets indésirables majeurs dûs aux opioïdes (hypoxémie, dysfonction cognitive, ileus) (100).

LISTE DES REFERENCES

1. Bowyer A, Royse C. The importance of postoperative quality of recovery: influences, assessment, and clinical and prognostic implications. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 2016;63(2):176-83.
2. Wainwright TW, Immins T, Middleton RG. Enhanced recovery after surgery (ERAS) and its applicability for major spine surgery. Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2016;30(1):91-102.
3. Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. Anesthesiology. 2013;118(6):1332-40.
4. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health and quality of life outcomes. 2006;4:79.
5. Gravis G, Marino P, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2014;50(5):953-62.
6. Lee A, Lum ME. Measuring anaesthetic outcomes. Anaesthesia and intensive care. 1996;24(6):685-93.
7. Kluivers KB, Riphagen I, Vierhout ME, Brolmann HA, de Vet HC. Systematic review on recovery specific quality-of-life instruments. Surgery. 2008;143(2):206-15.
8. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. British journal of anaesthesia. 2000;84(1):11-5.
9. Kleif J, Waage J, Christensen KB, Gogenur I. Systematic review of the QoR-15 score, a patient- reported outcome measure measuring quality of recovery after surgery and anaesthesia. British journal of anaesthesia. 2018;120(1):28-36.
10. Chapman CR, Vierck CJ. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2017;18(4):359.e1-.e38.
11. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. European journal of anaesthesiology. 2016;33(3):160-71.
12. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology. 2013;118(4):934-44.
13. Bajwa SJS, Haldar R. Pain management following spinal surgeries: An appraisal of the available options. Journal of Craniovertebral Junction & Spine. 2015;6(3):105-10.
14. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. Anesthesiology. 2010;113(3):639-46.
15. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. Pain reports. 2017;2(2):e588.
16. Hudspith MJ. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2016;17(9):425-30.
17. Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2017;31(4):445-67.
18. Malik OS, Kaye AD, Urman RD. Perioperative Hyperalgesia and Associated Clinical Factors. Current pain and headache reports. 2017;21(1):4.
19. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. European journal of anaesthesiology. 2015;32(10):725-34.

20. Mathiesen O, Dahl B, Thomsen BA, Kitter B, Sonne N, Dahl JB, et al. A comprehensive multimodal pain treatment reduces opioid consumption after multilevel spine surgery. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society. 2013;22(9):2089-96.
21. Mulier J, Dekock M. Opioid free general anesthesia, a new paradigm? Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2017;31(4):441-3.
22. Richardson SP, Egan TD. The safety of remifentanil by bolus injection. Expert opinion on drug safety. 2005;4(4):643-51.
23. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, Posner KL, Terman GW, Voepel-Lewis T, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis. Anesthesiology. 2015;122(3):659-65.
24. Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. The New England journal of medicine. 1975;292(21):1103-6.
25. Ehsan Z, Mahmoud M, Shott SR, Amin RS, Ishman SL. The effects of anesthesia and opioids on the upper airway: A systematic review. The Laryngoscope. 2016;126(1):270-84.
26. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Anesthesiology. 2014;120(2):268-86.
27. Benhamou D, Berti M, Brodner G, De Andres J, Draisci G, Moreno-Azcoita M, et al. Postoperative Analgesic THerapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. Pain. 2008;136(1-2):134-41.
28. Kharasch ED, Brunt LM. Perioperative Opioids and Public Health. Anesthesiology. 2016;124(4):960-5.
29. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. Anesthesiology. 2006;104(3):570-87.
30. Rivat C, Laboureyras E, Laulin JP, Le Roy C, Richebe P, Simonnet G. Non-nociceptive environmental stress induces hyperalgesia, not analgesia, in pain and opioid-experienced rats. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2007;32(10):2217-28.
31. Callinan CE, Neuman MD, Lacy KE, Gabison C, Ashburn MA. The Initiation of Chronic Opioids: A Survey of Chronic Pain Patients. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2017;18(4):360-5.
32. Bartels K, Mayes LM, Dingmann C, Bullard KJ, Hopfer CJ, Binswanger IA. Opioid Use and Storage Patterns by Patients after Hospital Discharge following Surgery. PloS one. 2016;11(1):e0147972.
33. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. Jama. 2016;315(15):1624-45.
34. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte CO, Orkin AM, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015;132(18 Suppl 2):S501-18.
35. Aubrun F NGK, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. RFE SFAR. 2016.
36. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. Anesthesia and analgesia. 1993;77(5):1048-56.
37. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, Kontinen VK, et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2014;58(10):1165-81.
38. Mavropoulos G, Minguet G, Brichant JF. [Alpha-2 adrenoreceptor agonists in anaesthesia and intensive care medicine]. Revue medicale de Liege. 2014;69(2):97-101.

39. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. Current opinion in anaesthesiology. 2005;18(4):412-8.
40. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. 2012;116(6):1312-22.
41. Jessen Lundorf L, Korvenius Nedergaard H, Moller AM. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;2:Cd010358.
42. Jin S, Liang DD, Chen C, Zhang M, Wang J. Dexmedetomidine prevent postoperative nausea and vomiting on patients during general anesthesia: A PRISMA-compliant meta analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2017;96(1):e5770.
43. Kakkar A, Tyagi A, Nabi N, Sethi AK, Verma UC. Comparision of clonidine and dexmedetomidine for attenuation of laryngoscopy and intubation response - A randomized controlled trial. Journal of clinical anesthesia. 2016;33:283-8.
44. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijeysundera DN. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;3:Cd004126.
45. Man Y, Guo Z, Cao J, Mi W. Efficacy of perioperative dexmedetomidine in postoperative neurocognitive function: a meta-analysis. Clinical and experimental pharmacology & physiology. 2015;42(8):837-42.
46. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2016;388(10054):1893-902.
47. Marchant N, Joris J. [Ketamine revisited]. Revue medicale de Liege. 2010;65(1):29-34.
48. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). CNS neuroscience & therapeutics. 2013;19(6):370-80.
49. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. Pain medicine (Malden, Mass). 2015;16(2):383-403.
50. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):Cd004603.
51. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2014;58(10):1199-213.
52. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? Pain. 2001;92(3):373-80.
53. Giudice V, Lauwick S, Kaba A, Joris J. [Proven and expected benefits of intravenous lidocaine administered during the perioperative period]. Revue medicale de Liege. 2012;67(2):81-4.
54. van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. European journal of pain (London, England). 2016;20(5):655-74.
55. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(7):Cd009642.
56. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. British journal of anaesthesia. 2016;116(6):770-83.
57. Estebe J. Intravenous Lidocaine. Best Practice & Research: Clinical Anesthesiology. 2017.
58. Terkawi AS, Tsang S, Kazemi A, Morton S, Luo R, Sanders DT, et al. A Clinical Comparison of Intravenous and Epidural Local Anesthetic for Major Abdominal Surgery. Regional anesthesia and pain medicine. 2016;41(1):28-36.

59. Herroeder S, Schonherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium--essentials for anesthesiologists. Anesthesiology. 2011;114(4):971-93.
60. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. Anaesthesia. 2013;68(1):79-90.
61. Rodriguez-Rubio L, Solis Garcia Del Pozo J, Nava E, Jordan J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. Journal of clinical anesthesia. 2016;34:524-34.
62. Liu B, Liu R, Wang L. A meta-analysis of the preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery. Medicine. 2017;96(37):e8031.
63. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. Pain. 2017;158(5):775-83.
64. Rivkin A, Rivkin MA. Perioperative nonopioid agents for pain control in spinal surgery. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2014;71(21):1845-57.
65. De Kock M, Wiederkher P, Laghmiche A, Scholtes JL. Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. A dose-response study. Anesthesiology. 1997;86(2):285-92.
66. De Clive-Lowe SG, Desmond J, North J. Intravenous lignocaine anaesthesia. Anaesthesia. 1958;13(2):138-46.
67. Grady MV, Mascha E, Sessler DI, Kurz A. The effect of perioperative intravenous lidocaine and ketamine on recovery after abdominal hysterectomy. Anesthesia and analgesia. 2012;115(5):1078-84.
68. Mulier J. Opioid free general anesthesia: A paradigm shift? Revista espanola de anestesiologia y reanimacion. 2017;64(8):427-30.
69. Kock MD. L'anesthésie sans opiacés: anecdote ou nécessité ? Douleur analg. 2014.
70. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. Current opinion in anaesthesiology. 2018;31(5):556-61.
71. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. Best practice & research Clinical anaesthesiology. 2017;31(4):547-60.
72. Myles PS, Myles DB, Galagher W, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Minimal Clinically Important Difference for Three Quality of Recovery Scales. Anesthesiology. 2016;125(1):39-45.
73. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. Pain. 2003;105(3):415-23.
74. Kim HJ, Park JH, Kim JW, Kang KT, Chang BS, Lee CK, et al. Prediction of postoperative pain intensity after lumbar spinal surgery using pain sensitivity and preoperative back pain severity. Pain medicine (Malden, Mass). 2014;15(12):2037-45.
75. Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanil in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. BMC anesthesiology. 2015;15:21.
76. Turgut N, Turkmen A, Gokkaya S, Altan A, Hatiboglu MA. Dexmedetomidine-based versus fentanyl-based total intravenous anesthesia for lumbar laminectomy. Minerva anestesiologica. 2008;74(9):469-74.
77. Feld JM, Laurito CE, Beckerman M, Vincent J, Hoffman WE. Non-opioid analgesia improves pain relief and decreases sedation after gastric bypass surgery. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 2003;50(4):336-41.
78. Tripathy S, Rath S, Agrawal S, Rao PB, Panda A, Mishra TS, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: An observational study. Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology. 2018;34(1):35-40.
79. Schnabel A, Meyer-Friessem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. Pain. 2013;154(7):1140-9.

80. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. Journal of clinical anesthesia. 2006;18(1):24-8.
81. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier). 2015;65(3):191-9.
82. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Prospective Study. Anesthesia and analgesia. 2017;125(5):1784-92.
83. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. British journal of anaesthesia. 2012;109(5):742-53.
84. Cao X, White PF, Ma H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. Journal of anesthesia. 2017;31(4):617-26.
85. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. British journal of anaesthesia. 2014;112(5):906-11.
86. Lee J, Kim Y, Park C, Jeon Y, Kim D, Joo J, et al. Comparison between dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension and recovery in endoscopic sinus surgery. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2013;122(7):421-6.
87. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care[†]. British journal of anaesthesia. 2002;88(5):669-75.
88. Bekker A, Haile M, Kline R, Didehvar S, Babu R, Martiniuk F, et al. The Effect of Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine on Quality of Recovery after Major Spinal Surgery. Journal of neurosurgical anesthesiology. 2013;25(1):16-24.
89. Aouad MT, Zeeni C, Al Nawwar R, Siddik-Sayyid SM, Barakat HB, Elias S, et al. Dexmedetomidine for Improved Quality of Emergence From General Anesthesia: A Dose-Finding Study. Anesthesia and analgesia. 2017.
90. Hanci V, Erdogan G, Okyay RD, Yurtlu BS, Ayoglu H, Baydilek Y, et al. Effects of fentanyl-lidocaine-propofol and dexmedetomidine-lidocaine-propofol on tracheal intubation without use of muscle relaxants. The Kaohsiung journal of medical sciences. 2010;26(5):244-50.
91. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. [Dexmedetomidine and clonidine: a review of their pharmacodynamy to define their role for sedation in intensive care patients]. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation. 2012;31(11):876-96.
92. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. Anesthesiology. 1997;87(6):1549-62.
93. Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, et al. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. British journal of anaesthesia. 2013;111(2):161-9.
94. Gower ST, Quigg CA, Hunt JO, Wallace SK, Myles PS. A comparison of patient self-administered and investigator-administered measurement of quality of recovery using the QoR-40. Anaesthesia and intensive care. 2006;34(5):634-8.
95. Chazapis M, Walker EM, Rooms MA, Kamming D, Moonesinghe SR. Measuring quality of recovery-15 after day case surgery. British journal of anaesthesia. 2016;116(2):241-8.
96. DeVine J, Norvell DC, Ecker E, Fourney DR, Vaccaro A, Wang J, et al. Evaluating the correlation and responsiveness of patient-reported pain with function and quality-of-life outcomes after spine surgery. Spine. 2011;36(21 Suppl):S69-74.
97. Han Y, Han L, Dong M, Sun Q, Ding K, Zhang Z, et al. Comparison of a loading dose of dexmedetomidine combined with propofol or sevoflurane for hemodynamic changes during anesthesia maintenance: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. BMC anesthesiology. 2018;18(1):12.

98. Martini CH, Boon M, Broens SJ, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology. 2015;123(3):524-34.
99. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. Anesthesiology. 2016;125(1):193-203.
100. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, et al. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. BMJ Open. 2018;8(6).
101. Kim DJ, Bengali R, Anderson TA. Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery. Korean journal of anesthesiology. 2017;70(6):652-3.
102. Gaszynski T, Gaszynska E, Szewczyk T. Dexmedetomidine for awake intubation and an opioid-free general anesthesia in a superobese patient with suspected difficult intubation. Drug design, development and therapy. 2014;8:909-12.
103. Mansour MA, Mahmoud AA, Geddawy M. Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. Saudi journal of anaesthesia. 2013;7(4):387-91.
104. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 2005;52(2):176-80.

ANNEXES

ANNEXE I

Numéro de patient :	Contactez Elsa : 55069

QOR 15

Date : / /

☐ Préopératoire ☐ J+ 1

PARTIE A : Comment vous êtes-vous sentis durant les dernières 24 h ?

Chaque réponse est cotée de 0 à 10 : 0 = à aucun moment [pauvre] et 10= tout le temps [excellent]

1/Capable de respirer facilement	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
2/Capable d'apprécier la nourriture	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
3/Se sent reposé	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
4/A bien dormi	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
5/Capable de faire sa toilette personnelle sans aide	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
6/Capable de communiquer avec ses amis et sa famille	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
7/Est soutenu par les infirmières et médecins	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
8/Capable de retourner travailler ou à ses occupations habituelles	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
9/Se sent confortable et maître la situation	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps
10/ A un sentiment de bien-être global	A aucun moment	---------->	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tout le temps

PARTIE B : Avez-vous ressenti un des sentiments/sensations suivantes lors des dernières 24h ?

Chaque réponse est cotée de 10 à 0 : 10= à aucun moment [excellent] et 0= tout le temps [pauvre]

11/Douleur modérée	A aucun moment	---------->	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Tout le temps
12/Douleur sévère	A aucun moment	---------->	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Tout le temps
13/Nausées ou vomissements	A aucun moment	---------->	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Tout le temps
14/Inquietude ou anxiété	A aucun moment	---------->	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Tout le temps
15/ Tristesse ou dépression	A aucun moment	---------->	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Tout le temps

ANNEXE II

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE LA RÉUNION – Groupe Hospitalier Sud Réunion	Protocole Opioid Free Anesthesia	Code : Version n° : 1 PAGE : 1/1

Action	Nom, Prénom ou groupe de travail	Fonction	Service	Date
Rédaction	BALUTET Elsa GUILLAUME Alexis	Interne d'anesthésie Médecin Anesthésiste	Anesthésie Anesthésie	18/01/2017 .Année 2016
Validation	LOPEZ Sandrine	Praticien Hospitalier		.Janvier 2017
Vérification	Service Qualité			

1 – OBJET

Ce protocole précise les modalités d'application du protocole d'anesthésie générale sans morphiniques dans tout type de chirurgie.

2 – DOMAINE D'APPLICATION

Domaine d'application : Bloc opératoire *Destinataires du document :* Médecins et infirmiers anesthésistes

3 – DOCUMENTATION

- Mion, G. « Kétamine: hypnotique, analgésique et anti-hyperalgésique » SFAR 2015.
- Blaudszun « Effect of perioperative systemic alpha 2 agonists…» Pain 2012
- Joris, J. « Utilisation intraveineuse de la lidocaïne pour l'analgésie postopératoire. » Congrès SFAR 2015
- Kranke, P. « Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion…" Cochrane Database 2012
- Chauvin, M. « Hyperalgésie post-opératoire: mécanismes et prévention » SFAR 2011
- De Kock, M. « L'anesthésie sans opiacés : anecdote ou nécessité ? » Douleur Analg. 2014
- Mulier,J. « Opioid Free Anaesthesia Who ? When ? Why ? Positive ? Negative ? How ? » ESPCOP 2015.

4 – TERMINOLOGIE

OFA : opioid free anesthesia ou anesthésie sans morphinique
ALR: anesthésie loco régionale
IBW : Poids idéal (ideal body weight)
Formule de Lorentz: Femme : taille-100-[(taille-150)/2], Homme : taille-100-[(taille-150)/4]
PSE : pousse seringue électrique
BAV : bloc auriculo ventriculaire
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ARA 2 : Antagoniste des récepteur de l'angiotensine II

5 – EVALUATION

Ce protocole est susceptible d'être modifié en fonction de l'évolution des recommandations et des données scientifiques.

6 – DESCRIPTION

1- <u>Contre-indications:</u> *Dues à une contre-indication à un des médicaments du protocole*

- Instabilité hémodynamique (choc cardiogénique, choc septique, choc hypovolémique),
- Insuffisance cardiaque sévère
- Trouble du rythme ou de la conduction de type BAV sévère non appareillé, bradycardie extrême.
- Allergie à l'un des médicaments du protocole.
- Prudence : traitement par beta bloquant, IEC/ARA 2 non arrêté.

Selon certains auteurs, l'utilisation de lidocaine IVSE contre-indique formellement l'ALR à cause du risque de toxicité des anesthésiques locaux. Il n'existe pas de données dans la littérature sur une dose toxique totale à ne pas atteindre mais seulement des taux plasmatiques, sans modèle pharmacocinétique fiable.
Si, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire ou d'insuffisance rénale, l'ALR est retenue (infiltration des trous de trocart, cathéter cicatriciel, bloc périphérique), il faut arrêter la lidocaine IVSE 2h avant de la réaliser.
Particularité de l'anesthésie péridurale :

- Si en charge en per opératoire, ne pas faire de lidocaine IV, le reste du protocole est applicable.
- Sinon lidocaine IVSE en peropératoire, à arrêter 2h avant de mettre en charge la péridurale.

2- <u>Indications préférentielles :</u>

- Chirurgie bariatrique *(cf protocole dédié)*
- Chirurgie oncologique
- Terrain de SAOS
- Facteur de risque d'hyperalgésie ou douleur chronique
- Contre-indication à l'anesthésie péri médullaire

3- Préparation et per opératoire:

Dilutions :

- **KETAMINE** : 50 mg/50 ml (soit 1mg/ml) en PSE
- **SULFATE DE MAGNESIUM** : 2 ampoules de 1,5g dans 100cc de sérum physiologique
- **LIDOCAINE** 400mg/40 ml (soit 10 mg/ml) en PSE
- **DEXMEDETOMIDINE** : Préparer 1 seringue de 20 mL avec 1 amp = 200 µg soit 10 µg/ml

Ces dilutions doivent être toujours les mêmes pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses.

Installation :

- DEXMEDETOMIDINE1µg/kg (IBW) sur 20 min, dans 250mL de sérum, dès la pose de la VVP, sur valve antiretour
- Monitorage habituel dont BIS ou entropie

Induction :

Induction classique	Induction séquence rapide :
- DEXAMETHASONE 8 mg	PROPOFOL 2.5 mg/kg
- KETAMINE 0,25 mg/kg (IBW)	ROCURONIUM 1,2 mg/kg ou SUXAMETHONIUM 1 mg/kg
- LIDOCAÏNE à 1,5 mg/kg (IBW)	DEXAMETHASONE 8 mg
- Hypnotique : PROPOFOL 2.5 mg/kg	KETAMINE 0,25 mg/kg (IBW)
Puis curare si nécessaire	LIDOCAÏNE à 1,5 mg/kg (IBW)

Entretien :

- Entretien de l'hypnose par l'hypnotique choisi pour 40 < BIS < 60
- Entretien de l'analgésie par
  - KETAMINE 0,15 mg/kg/h (IBW) en PSE (dilution 1 mg/mL)
  - LIDOCAÏNE 1,5 mg/kg/h en PSE (dilution 10 mg/mL), diminuer à 0.75mg/kg/h à la 6eme heure
  - DEXMEDETOMIDINE 0,5 à 1 gamma/kg/h (IBW) (ne jamais dépasser 1.5 gamma/kg/h) en PSE.
  - SULFATE de MAGNESIUM : 2 amp soit 3 g en IVL sur 20 min
- Entretien de la curarisation selon NMT : ROCURONIUM ou CISATRACURIUM ou TRACRIUM

➢ **Si nécessité d'approfondissement de l'anesthésie**

- LIDOCAÏNE 1mg/kg en bolus (IBW) *puis diminuer le PSE de moitié, attendre 2h avant le prochain bolus*
- Augmenter la DEXMEDETOMIDINE par palier de 0,25 gamma/kg/h. Jamais de bolus.
- Augmenter l'hypnotique

➢ **Si hypotension PAM < 60 mmHg** (sauf patient hypertendu PAM<75 mmHg)

- ÉPHÉDRINE en bolus, épreuve de remplissage si besoin
- Réduire la vitesse de DEXMEDETOMIDINE
- Diminuer l'hypnotique

Débuter l'analgésie post-opératoire dès le début de la chirurgie : (en dehors des contre-indications)
PARACÉTAMOL 2 g sur 20 min IVL, PROFENID 100mg, NÉFOPAM 20 mg sur 30 min IVL

En fin d'intervention :

-Arrêt PSE de KÉTAMINE et de DEXMEDETOMIDINE 20 minutes avant la fin de la chirurgie
-Pas d'infiltration des orifices de trocart (lidocaïne IV, risque de toxicité si passage vasculaire).

5-En SSPI:

- **Titration morphine** si EVA > 3 (1 mg toutes les 3 min).
- **Arrêt PSE** de LIDOCAINE 20 min avant la sortie de SSPI

auteur	design	type de chirurgie	n	protocoles d'anesthésie	résultats
			Chirurgie du rachis		
Turgut (76) 2008	RCT	laminectomies	50	propofol-fentanyl vs propofol-dexmédétomidine	- PAM: OFA>Op après intubation, sinon Op>OFA -NVPO: Op>OFA -FC NS
Hwang (75) 2015	RCT	PLIF	40	propofol-rémifentanil vs propofol-dexmédétomidine	- Douleur Op>OFA - Analgésiques Op>OFA - NVPO Op>OFA
Kim (101) 2017	case report	Fusion spinale 2 niveaux	1	dexmédétomidine-lidocaïne-propofol-N20	-pas d'effets indésirables
			Conditions d'intubation		
Hanci (90) 2010	RCT	/	60	propofol-lidocaïne-fentanyl vs propofol-lidocaïne-dexmédétomidine	- conditions d'intubation sans curares: OFA>Op
			Chirurgie abdominale		
Bakan (81) 2015	RCT	Cholécystectomie laparotomie	80	propofol-rémifentanil vs propofol-lidocaïne-dexmédétomidine	-Douleur H2 Op>OFA - consommation d'opioïdes postopératoire Op>OFA -hypotension Op>OFA
Gaszynski (102) 2014	Case report	Cholécystectomie coelioscopie	1	propofol-dexmédétomidine	-pas d'effets indésirables

Annexe III

auteur	design	type de chirurgie	n	protocoles d'anesthésie	résultats
			Chirurgie bariatrique		
Feld (77) 2003	RCT	bypass par laparotomie	30	sévoflurane-fentanyl vs sévoflurane-kétorolac-clonidine-lidocaine-kétamine-magnésium-corticoïdes	- Morphine à H1 Op> OFA - Sédation Op>OFA - Réintubation au SSPI: 2 dans groupe Op - Douleur NS
Feld (80) 2006	pilot study RCT	bypass par laparotomie	20	desflurane-fentanyl vs desflurane-dexmédétomidine	- PA minimum Op>OFA - Fc minimum Op>OFA - Douleur Op>OFA
Mansour (103) 2013	RCT	sleeve coelio	28	sévoflurane-fentanyl vs propofol-kétamine	- Douleur Op>OFA - Fc PAM NS
Ziemman-Gimmel (85) 2014	RCT	anneau bypass sleeve ±reprise	124	sévo ou desflurane -fentanyl ou morphine ou hydromorphone vs propofol-dexmédétomidine	- NVPO Op>OFA
Hofer (104) 2005	Case report	bypass	1	kétamine-isoflurane-dexmédétomidine	- pas d'effet indésirable
Gaszynski (102) 2014	Case report	anneau gastrique	1	sévoflurane-dexmédétomidine	- pas d'effet indésirable

Tableau représentant les principaux essai et les case report publiées à ce jour concernant l'OFA.

RCT: essai randomisé contrôlé, n: effectif de la population, OFA: opioid-free anesthesia, Op: groupe opioïde, NVPO: nausées et vomissements postopératoires, PA: pression artérielle, PAM: pression artérielle moyenne, Fc: fréquence cardiaque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.
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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

INTRODUCTION: Les patients programmés pour une chirurgie du rachis ont plusieurs facteurs de risque de douleur sévère postopératoire. L'anesthésie sans opioïdes ou OFA, combinant des agents non opioïdes ayant des propriétés analgésiques et/ou anti-hyperalgésiques commme la dexmédétomidine, la kétamine, le magnésium ou la lidocaïne, peuvent bénéficier à ces patients et améliorer leur rétablissement. Cette étude de cohorte prospective observationnelle évalue la qualité du rétablissement, à travers le QoR-15, après chirurgie du rachis programmée et effectuée sous anesthésie "classique" avec opioïde vs OFA. METHODES Nous avons inclus des patients consécutifs programmés en chirurgie du rachis. Le choix de l'anesthésie était laissé à la discrétion de l'anesthésiste en charge du patient, soit l'OFA, selon notre protocole de service, soit une anesthésie classique avec opioïdes. Le QoR-15 était évalué la lendemain de l'intervention et comparé avec le score préopératoire. RESULTATS Soixante-six patients ont été inclus, 35 sous OFA, 31 sous anesthésie avec opioïdes. Comparé avec le score préopératoire, le QoR-15 postopératoire était significativement diminué dans le groupe avec opioïde (-6.73 %; -17.14 à -0.75%; p = 0.018), contrairement au groupe OFA (+6.00 %; -14.79 à +25.64%; p = 0.335). La douleur au repos et la douleur maximale en 24 h (p = 0.008) ainsi que les nausées et vomissements postopératoires (p<0.001) étaient moins sévères dans le groupe OFA. CONCLUSION Cette étude observationnelle retrouve que les patients programmés pour une chirurgie du rachis bénéficient de l'anesthésie sans opioïdes en terme de rétablissement précoce, de douleur aigue postopératoire et de contrôle des nausées et vomissements.

Quality of recovery after spinal surgery under opioid vs non opioid general anesthesia: a prospective observationnal cohort study.

BACKGROUND Patients scheduled for spinal surgery have several risk factors for severe acute postoperative pain. "Opioid-free anesthesia" (OFA), using non-opioid agents with analgesics and/or anti-hyperalgesic properties like dexmedetomidine, ketamine, magnesium sulfate and lidocaine may benefit to this patients and hasten their recovery. This prospective observational study assessed the quality of recovery after elective spinal surgery performed under usual opioid-based anesthesia vs OFA, using the QoR-15 score. METHODS Consecutive adult patients undergoing elective spinal surgery were included. The choice of anesthesia technique was left at the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient either OFA according to an institutionnal protocol or regular opioid-based anesthesia. QoR-15 questionnaire was recorded at postoperative day 1 and compared to preoperative score. Other perioperative outcomes were assessed like pain scores, postoperative nausea and vomiting. RESULTS Sixty-six patients were included, 35 received OFA and 31 received opioid anesthesia. Compared with preoperative score, postoperative QoR-15 was significantly decreased in opioid anesthesia group (- 6.73 %; -17.14 to -0.75%; p = 0.018) in contrary to OFA group (+6.00 %; -14.79 to +25.64%; p = 0.335). Despite higher preoperative risk factors, pain at rest and maximal pain at 24 h (p = 0.008) as well as postoperative nausea and vomiting (p<0.001) were less severe in OFA group while postoperative mood was enhanced. CONCLUSIONS The present study shows that patients undergoing elective spinal surgery may benefit from Opioid-Free Anesthesia in terms of early recovery, less postoperative pain and better postoperative nausea and vomiting control.

Thèse de doctorat en médecine
Spécialité : ANESTHESIE REANIMATION

Mots clés : Analgésiques, non-narcotique; Analgesiques, Opioïde; Dexmédétomidine; Douleur prise en charge/ effets indésirables; Mesures rapportées par le patient; Rétablissement, Anesthésie
Keywords : Analgesics, non-narcotic; Analgesics, Opioid; Dexmedetomidine; Pain Management/adverse effects; Patient Reported Outcome Measures; Recovery Period, Anesthesia

UFR des SCIENCES MEDICALES, université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex