



HAL
open science

Évaluation d'un protocole d'anesthésie sans opioïdes sur la stabilité hémodynamique préopératoire de chirurgie de résection pulmonaire par vidéo-thoracoscopie

Corentin Berthelot

► To cite this version:

Corentin Berthelot. Évaluation d'un protocole d'anesthésie sans opioïdes sur la stabilité hémodynamique préopératoire de chirurgie de résection pulmonaire par vidéo-thoracoscopie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03065994

HAL Id: dumas-03065994

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03065994>

Submitted on 15 Dec 2020

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.

Année 2020

Thèse N° : 3247

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 18/11/2020

Par **Corentin BERTHELOT**

Né le 05 février 1989 à Rennes (35)

ÉVALUATION D'UN PROTOCOLE D'ANESTHÉSIE SANS OPIOÏDES SUR LA
STABILITÉ HÉMODYNAMIQUE PEROPÉRATOIRE DE CHIRURGIE DE
RÉSECTION PULMONAIRE PAR VIDÉO-THORACOSCOPIE

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Clément BOISSELIER

Membres de Jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président du Jury
Monsieur le Professeur Philippe RICHEBÉ	Rapporteur
Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS	Juge
Monsieur le Professeur Kamran SAMII	Juge
Madame le Docteur Virginie PERRIER	Juge
Monsieur le Docteur Clément BOISSELIER	Directeur de thèse

Remerciements

A Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour l'enseignement que vous m'avez dispensé durant ces années d'internat. Merci de m'avoir accueilli au sein du SAR SUD ou j'ai réellement pu m'épanouir. Merci pour votre investissement et votre travail auprès des internes en tant que coordonnateur du DESAR. Merci de m'avoir apporté votre concours quant à la réalisation de cette étude. Je suis très honoré de pouvoir travailler à vos côtés dans les années à venir.

A Monsieur le Docteur Clément Boisselier,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir fait découvrir une nouvelle façon de voir et de penser l'anesthésie. Merci pour ton accompagnement, ton soutien et pour la confiance que tu m'as accordé depuis notre rencontre et tout au long de la conduite de ce travail. Merci pour ta disponibilité dans nos échanges et pour le ton toujours très professionnel de ceux-ci. J'espère que notre relation « mi- professionnelle mi- amicale » durera encore longtemps.

A Monsieur le Professeur Philippe Richebé,

Pour avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse et membre de ce jury. Merci pour votre la disponibilité et l'attention que vous avez témoigné à mon égard ces dernières semaines. Merci pour votre implication dans la recherche scientifique qui permet d'améliorer les pratiques dans notre spécialité.

A Monsieur le Professeur Matthieu Biais,

Pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury de thèse. Merci de m'avoir conseillé et accompagné durant mon internat, merci de nous aider à donner le meilleur de nous-même. Merci pour ton sens de la pédagogie, pour le partage de tes connaissances cliniques et pour le temps que tu consacres à la gestion du pôle d'anesthésie réanimation.

A Monsieur le Professeur Kamran Samii,

Pour me faire l'honneur de siéger au sein de mon jury de thèse. Merci de m'avoir accompagné lors de mon premier semestre au CH de Mont-de-Marsan et plus tard lors de mon passage à la maternité de Bordeaux. Merci pour votre bienveillance, votre pédagogie et votre gentillesse. Merci d'avoir partagé avec moi votre sens clinique ainsi que votre vision de l'Anesthésie-Réanimation, j'en resterai assurément marqué pour le reste de ma carrière.

A Madame le Docteur Virginie Perrier,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci de m'avoir accompagné dans ma formation, d'avoir été un modèle de pragmatisme et de rigueur au lit du patient. J'ai beaucoup appris à tes cotés et je suis très honoré que tu juges ce travail.

A mes collègues,

Aux équipes médicales et paramédicales qui m'ont formé et accompagné aux cours de ces 5 années d'internat et avec qui j'ai eu un grand plaisir à travailler.

A l'équipe de Mont-de-Marsan pour m'avoir appris les rudiments du métier d'anesthésiste.

A l'équipe de Réa d'Agen pour avoir accompagné mes premiers pas en réanimation.

A l'équipe de la Maternité de Bordeaux pour m'avoir rendu autonome sur la pose de péridurale.

A l'équipe de Bergo pour le bloc paravertébral échoguidé ou non et pour les souvenirs de belles chirurgies cancéro.

A l'équipe de NeuroRéa, pour la gestion hémodynamique du patient et pour la qualité de sommeil inversement proportionnelle au nombre de PtiO2 dans le service.

A l'équipe de Réa Pau, pour avoir contribué à améliorer mes FDRCV et pour la rigueur des CR de sorties.

A l'équipe d'Uro-Vasc, pour la gestion des patients ASA4 et du choc hémorragique en chirurgie réglée.

A l'équipe du Pédiat, pour m'avoir réappris à perfuser et ventiler, à une main, en 8^{ème} semestre.

A l'équipe de Thoracique, pour la technique d'intubation sélective, la gestion de la VUP et pour m'avoir fait découvrir l'OFA.

A l'équipe d'Anesthésie-Réanimation Digestive, pour la gestion des drains, la compréhension des montages chirurgicaux et bien sûr pour votre gentillesse et bienveillance à tous. Je suis très heureux de venir travailler avec vous, merci de m'accueillir au sein de l'équipe.

A l'équipe du Déchoc Lourd et du Bloc Lent, pour avoir poursuivi ma formation au brancardage et à l'*Opioid Anaesthesia*, pour la « positive-attitude » de l'ensemble de l'équipe à chaque instant du jour et de la nuit. La biz aux Chats.

A tous mes co-internes pour ces bons moments passés en stages et en dehors.

A ma famille,

A mes parents et à ma sœur Lisa. Pour avoir toujours été là et m'avoir soutenu toutes ces années. Merci pour l'amour que vous me donnez.

A mes grands-parents, ceux présents aujourd'hui et ceux qui ne sont plus de ce monde. Merci pour tous ces moments de bonheur partagés ensemble.

A Gabi, pour ton aide et ton soutien sans faille au cours de l'élaboration de ce travail. Merci d'être là.

A ma marraine Françoise et mon parrain Loïc,

A Jean-Michel et Marie-Pierre,

A mes cousins.

Je vous aime.

A mes ami(e)s,

Aux copains de Mont-de-Marsan,

Audrey, Coco, Margot, Carla, Marie², Bastien, Lannou, Gauthier, Ronan, Adrien, Jules, Doudou, Giu, Olivier, LouLou, Damien, Astrid, Marion... Pour toutes ces soirées mémorables (même si la nôtre était au-dessus), ces barquettes partagées le soir et ces litres de bières ingurgités à tout moment de la journée (merci au planning de garde à trou et au cours du vendredi en présentiel sur Bdx).

A ceux du lycée,

Touf (et à ta famille), pour tes cheveux, pour tes retards, pour nos/tes conversations existentielles. Un peu moins pour le Boulaouane.

Coco (et à tes parents et leur moquette), pour ta disponibilité, pour tes facultés relationnelles lors d'alcoolisations de type modéré et cette capacité à aérer l'espace autour de nous (exemple : Garorock).

Biker, pour ta gentillesse et ta présence, toujours assidu en boîte. Pour ton amour du tapis-duvet, pour ces petits dej qui nous ont souvent sauvés.

JL (aka l'Huitre aka Mono-Couille-de-Loup), pour ta vision christique du monde et ta volonté de nous la faire partager. Encore félicitations pour ton futur mariage en pleine pandémie (n'oublie pas de nous informer de la future nouvelle date).

Seb, pour tes anciens cheveux également, pour ta Modus, pour ta bienveillance.

Fanny, pour m'avoir détesté puis aimé. Pour la qualité croissante de tes cocktails et de ta conversion au fil de la soirée.

Caro, pour avoir eu la patience de relire ce travail et pour tous les bons moments passés et à venir. Encore félicitations pour ta grossesse.

Tourist, pour ces intenses parties de palais breton, pour ces soirées qui se sont bien terminées et pour les autres. A bientôt je l'espère.

Mathias (je ne savais pas dans quelle partie de mes remerciements te mettre), pour cette M1 qui aurait été bien plus difficile sans toi, pour ces trajets mémorables en Saxo en mode Karaoké.

A mes potes du rugby,

Nico, pour la qualité de ton capitanat malgré des difficultés liées à ta pré-puberté à cette période. Pour l'usage que tu m'as laissé faire de ta carte de gendarmerie.

Félix (pas de problème de puberté), pour cette soirée, ou avec le mec suscité, vous avez sonné chez moi accompagnés de la police, avant qu'ils ne vous raccompagnent aimablement chez vous. Et pour tant d'autres choses.

A ceux de M1-M1-M2-M...M5-M5...M11(13),

Solenn, pour ces journées à jouer au Tarot plutôt que d'aller aux cours de biocell,physio,anat..

Marie, pour ta première soirée à l'appartement rue de Brest et celles qui ont suivi.

Maxime (aka Obélix), pour ce surnom et pour ton amour des mouettes.

Ronan (Patrick, Flippot, CCA, Dr, Pr, MD, PhD, Master of Science, chercheur, enseignant, member of the European Society for Medical Oncology and American Society of Clinical Oncology, Consulting Editors of European Urology Oncology, astronaute, acteur, pilote, homme de lettre, ~~homme de ménage~~, cuisinier, arbitre de football, organisateur de soirée...), pour ta participation à ce travail, pour tes remerciements de thèse. Pour cette soirée entre hommes au Badaboum...

Ewen, pour avoir donné de ton temps pour faire les statistiques de ce travail, pour nos parties de CoD, pour ton amour du jardinage.

Winnie, pour tes modèles probit/logit, ACM... Merci d'avoir également donné de ton temps pour m'aider dans ce travail.

Marco, pour nous avoir poussé mutuellement à nous surpasser en M1², pour tous les bons moments passés en amphi et au billard avec le reste de l'équipe (Clémence, Guillaume, Agathe, Naïké, Brendan, Jérem... je vous remercie également)

Romain, Jérémie et Julie, pour les bons moments passés en stage et surtout en dehors, et pour ce voyage mémorable en Afrique du Sud.

Inspecteur Seb, pour ton calme et ton accent franco-...suisse.

Clémence aka Bates, pour la concordance des temps.

A la bande de Louizer Bordelaise,

Jojo, pour ta terrasse, ton amitié, ces vacances partagées ensemble, et celles à venir.

Roro, pour la qualité de ta cave à rhum et ta sérénité légendaire.

LouLou, pour tes boulettes, pour tes qualités de guide de montagne et de voyage.

Sarah, pour ton âme de campeuse et ta bonne humeur perpétuelle.

Marion, Julie, Théo, Clément, Hélène, Renaud, Margaux, Fufu, Juliette, Adeline, Poey, Louise
(la nouvelle du groupe, toujours prompte à boire un coup en cassant la croute).

Nico et Alain, les J&M de la rue Fondaudège.

Toutes celles et ceux qui m'ont accompagné sur ce chemin et qui ne sont pas cités.

TABLE DES MATIÈRES

I. Abréviations	7
II. Introduction	8
1. Historique de l’anesthésie.....	8
2. Triade de l’anesthésie générale.....	9
3. Effets indésirables des morphiniques.....	9
4. Avènement de l’anesthésie sans opioïdes.....	10
5. Bénéfices de l’éviction des morphiniques.....	11
6. Intérêts des alpha-2-agonistes pour l’anesthésie sans opioïdes.....	12
III. Objectif de l’étude	13
IV. Article original	14
ABSTRACT.....	16
INTRODUCTION.....	17
METHODS.....	19
RESULTS.....	23
DISCUSSION.....	34
CONCLUSION.....	39
REFERENCES.....	40
V. Discussion	44
VI. Conclusion	50
VII. Bibliographie	51
VIII. Annexes	56
IX. Serment d’Hippocrate	59

I. Abréviations

ACTH : *AdrenoCorticoTropic Hormone*

BIS : *Bispectral index*

Bpm : battements par minute ou *beats per minute*

CERAR : Comité Éthique pour la Recherche en Anesthésie Réanimation

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CO₂ : *Carbon dioxide*

DLCO : *Diffusing capacity of the Lungs for Carbon monoxide*

ESTS : *European Society of Thoracic Surgeons*

EtCO₂ : Concentration télé-expiratoire de CO₂ ou *End-tidal CO₂*

FC : Fréquence Cardiaque

FeO₂ : *Fraction of expired Oxygen*

FEV1 : *Forced Expiratory Volume in one second*

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène ou *Fraction of inspired Oxygen*

HR : *Heart Rate*

ICU : *Intensive Care Unit*

IQR : *InterQuartile Range*

IV : *IntraVenous*

MAP : *Mean Arterial Pressure*

NIBP : *Non-Invasive Blood Pressure*

NVPO : Nausées et Vomissements PostOpératoires

O₂ : *Dioxygen*

OA : *Opioid Anæsthesia*

OFA : *Opioid Free Anæsthesia*

OLV : *One Lung Ventilation*

PACU : *Post-Anæsthesia Care Unit*

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PaO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène ou *Partial pressure of oxygen*

PONV : *PostOperative Nausea and Vomiting*

QoR-40 : *Quality of Recovery-40 questionnaire*

SD : *Standard Deviation*

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SpO₂ : *Peripheral oxygen saturation*

VAS : *Visual Analogue Scale*

VATS : *Video-Assisted Thoracoscopic Surgery*

Vt : *Tidal volume*

II. Introduction

1. Historique de l'anesthésie

L'avènement de l'anesthésie suite à l'utilisation de l'éther par William Thomas Morton en 1846 permet des interventions chirurgicales « sans douleur » (1). En parallèle, en 1864, Claude Bernard et Johann von Nussbaum découvrent qu'une injection sous cutanée de morphine permet une diminution de la quantité de chloroforme nécessaire pour l'effet recherché et prolonge les effets de l'anesthésiant (2). Puis, après leur apparition dans les années 1960, l'utilisation des opioïdes de synthèse devient rapidement la norme en anesthésie, en particulier en chirurgie cardiaque (3).

Cette nouvelle pharmacopée révolutionne l'anesthésie en permettant d'améliorer la stabilité hémodynamique en peropératoire et donc la morbi-mortalité globale en anesthésie, notamment chez les patients avec des comorbidités cardio-vasculaires (4). En effet, la synergie opioïdes / hypnotiques permet une baisse de posologie des hypnotiques d'autant plus intéressante que ceux utilisés à cette époque, tels que le thiopental et l'halothane, présentent d'importants effets dépresseurs myocardiques (effets dose-dépendants) (5).

Or, la stabilité hémodynamique peropératoire est considérée comme un des piliers de la sécurité du patient au bloc opératoire, puisqu'elle est corrélée de manière négative à la morbi-mortalité postopératoire. Cette corrélation est particulièrement prégnante concernant l'hypotension peropératoire qui est associée à des lésions myocardiques, des insuffisances rénales aiguës et des décès postopératoires (6). En ce qui concerne l'hypertension et la tachycardie peropératoires, la littérature scientifique est divisée sur les éventuels dommages dont ils pourraient être responsables (7,8).

2. Triade de l'anesthésie générale

L'usage des morphiniques, qui permettent une épargne en hypnotique, s'est donc généralisé en anesthésie. Cette évolution a induit la notion erronée selon laquelle une « analgésie peropératoire » serait nécessaire. La douleur étant un phénomène conscient (9), il n'y a pas lieu d'utiliser des antalgiques sous anesthésie générale. Pour autant, comme l'a souligné Harvey Cushing dès 1902, il est nécessaire de contrôler le système nerveux autonome et les répercussions des influx nociceptifs (10). Cela nous amène donc à considérer les opioïdes en anesthésie non comme un antalgique à proprement parler mais comme un moyen d'inhiber le système nerveux sympathique activé à l'occasion d'un stress chirurgical. Ainsi, il faut considérer l'anesthésie générale comme l'association (a) d'un état d'inconscience / amnésie, (b) d'un contrôle du système nerveux autonome et (c) d'une immobilité (11).

3. Effets indésirables des morphiniques

Les opioïdes sont pourvoyeurs d'effets secondaires non négligeables et bien connus des médecins anesthésistes-réanimateurs. Ils se traduisent notamment sur l'appareil digestif et urinaire (nausées et vomissements, ralentissement du transit, rétention aiguë d'urine) mais également sur le plan neurologique (sommolence, confusion) et respiratoire (bradypnée et hypercapnie) (12). Ces effets indésirables sont une entrave à la réhabilitation précoce et au confort du patient en période périopératoire et sont responsables d'une augmentation de la durée de séjour et du coût global de l'hospitalisation après une chirurgie (13).

Récemment, des études ont mis en évidence d'autres effets néfastes liés à l'utilisation des morphiniques tels que l'augmentation de la prévalence des douleurs sévères en postopératoire (14) et des phénomènes d'hyperalgésie à distance de l'intervention chirurgicale (15). De plus, un faisceau d'arguments basé sur des travaux expérimentaux *in vitro*

et des études rétrospectives semblent montrer un rôle des opioïdes sur la récurrence néoplasique et le développement métastatique (16).

Les dimensions toxique et addictogène des opioïdes ne doit pas être minimisée : ils sont aujourd'hui responsables d'une crise sanitaire majeure aux États-Unis d'Amérique avec un nombre de décès estimé à 30000 pour la seule année 2015 (17).

Ainsi, de nombreuses sociétés savantes, dont la Société Européenne de Chirurgie Thoracique (*European Society of Thoracic Surgeons*) recommandent d'éviter l'utilisation des morphiniques, tant en peropératoire qu'en postopératoire, en particulier dans le cadre de la réhabilitation postopératoire précoce (18).

4. Avènement de l'anesthésie sans opioïdes

Depuis plusieurs années, l'épargne morphinique périopératoire ou *opioid sparing anaesthesia* est un axe de recherche scientifique et d'expérimentation clinique. L'essor de l'analgésie multimodale et l'usage raisonné des morphiniques par la recherche de la dose minimale efficace en peropératoire et postopératoire ont permis d'en limiter les doses et donc les effets indésirables (19). La recherche s'est également axée sur le monitoring de la nociception afin de guider l'administration de morphiniques au cours de l'intervention chirurgicale. Ces efforts ont permis une réduction des doses administrées, tout en conservant la stabilité hémodynamique du patient (20).

S'inscrivant dans ce courant de la recherche, certains médecins anesthésistes-réanimateurs remettent aujourd'hui en question l'administration systématique de morphiniques en peropératoire. L'idée n'est plus de réduire les doses de morphiniques mais de réaliser une anesthésie sans morphinique. Ce concept est publié sous le terme d'*Opioid Free Anaesthesia* (OFA), ou en français, anesthésie sans opioïdes. L'OFA peut être définie comme : « une stratégie périopératoire, de l'admission à la sortie de l'hôpital, qui utilise au maximum

les médicaments non opioïdes pour l'anesthésie et l'analgésie, et réserve l'utilisation des opioïdes à la douleur aiguë majeure non soulagée par les autres médicaments » (21).

Au cours d'une chirurgie, les stimuli nociceptifs entraînent l'activation sympathique et le relargage de molécules pro-inflammatoires et de catécholamines endogènes responsables de modifications hémodynamiques. Ces phénomènes peuvent être contrôlés par la lidocaïne, la kétamine et les alpha-2-agonistes qui agissent également sur les voies de la nociception (22). L'esmolol semble lui aussi avoir une action sur le contrôle de la nociception bien que son mécanisme d'action reste encore inconnu (23).

5. Bénéfices de l'éviction des morphiniques

L'intérêt de l'absence de morphiniques en peropératoire est mis en évidence dans plusieurs études. Les principaux bénéfices de cette technique sont retrouvés en postopératoire immédiat : les patients qui en ont bénéficié présentent moins de nausées et vomissements postopératoires (NVPO) (24), un ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ plus élevé, moins de recours à la ventilation non invasive en postopératoire, une consommation de morphiniques moindre et une extubation postopératoire plus rapide (25). L'OFA favorise la récupération postopératoire des patients, avec des scores QoR-40 supérieurs sur les dimensions douloureuses et émotionnelles (26). En revanche, il ne semble pas y avoir de bénéfice à l'utilisation de l'OFA en ce qui concerne la douleur postopératoire ou la durée de séjour à l'hôpital (24). Concernant le bénéfice de cette technique sur l'apparition de douleurs chroniques et de l'hyperalgésie postopératoire, les données scientifiques manquent encore (27). Cependant, une extrapolation des résultats d'études montrant l'apparition d'hyperalgésie suite à des doses importantes de morphiniques serait en faveur de l'OFA.

Concernant la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle, la saturation en oxygène et l'EtCO₂ en peropératoire, on n'observe pas de différence entre une anesthésie sans morphinique et une anesthésie avec morphinique (28).

6. Intérêts des alpha-2-agonistes pour l'anesthésie sans opioïdes

Certains protocoles d'OFA utilisent des molécules déjà utilisées en anesthésie et aux bénéfices divers : les alpha-2-agonistes. En 2012, une méta-analyse publiée dans *Anesthesiology* montre que l'utilisation systématique d'alpha-2-agonistes tels que la clonidine et la dexmédétomidine au cours d'une intervention chirurgicale permettrait une réduction de la consommation de morphine dans les 24 premières heures postopératoires (27). Ces molécules permettraient un meilleur contrôle du système sympathique lors de chirurgies majeures en comparaison aux morphiniques (29). Le contrôle du système neuro-endocrine serait également amélioré par la diminution des concentrations plasmatiques en catécholamines (30) et par une inhibition de la sécrétion d'ACTH et de cortisol au cours d'une intervention chirurgicale (31).

Par ailleurs, ces bénéfices ne semblent pas impacter la qualité de l'anesthésie. Différents travaux portant sur des protocoles d'OFA et utilisant des alpha-2-agonistes, mais n'étudiant pas spécifiquement l'hémodynamique peropératoire, mettent en évidence une stabilité équivalente en comparaison des protocoles utilisant des opioïdes (25,32–35). De plus, cette stabilité semble être améliorée par l'ajout d'un alpha-2-agoniste lors de la réalisation d'une anesthésie avec morphinique (36,37). Les prévalences d'épisodes de bradycardie ou d'hypotension ne semblent pas augmentées dans ces études. Cependant une méta-analyse de la Cochrane publiée en 2018 ne montre pas de bénéfice à l'utilisation prophylactique d'un alpha-2-agoniste sur la morbi-mortalité cardiovasculaire en chirurgie cardiaque ou non cardiaque (38).

III. Objectif de l'étude

Fort de cet argumentaire et dans un objectif d'amélioration des pratiques, un protocole d'anesthésie sans opioïdes a été mis en place dans le service d'anesthésie-réanimation de chirurgie thoracique de l'hôpital du Haut-Lévêque du CHU de Bordeaux en 2018 (cf. Annexes). Ce protocole a été utilisé parallèlement à celui déjà en place dans le service et utilisant du sufentanil. Depuis son introduction, les médecins anesthésistes-réanimateurs du service ont progressivement abandonné l'usage des opioïdes en peropératoire et réalisé un nombre croissant d'interventions en OFA au cours du temps. Ce protocole semble assurer une sécurité peropératoire équivalente à celle permise par le protocole avec opioïdes. Avec ce travail, nous cherchons à vérifier ce ressenti clinique. L'objectif principal de cette étude est de comparer le protocole d'anesthésie sans opioïdes au protocole d'anesthésie avec opioïdes concernant la stabilité hémodynamique peropératoire.

IV. Article original

**EVALUATION OF AN OPIOID FREE ANÆSTHESIA PROTOCOL ON
INTRAOPERATIVE HÆMODYNAMIC STABILITY DURING VIDEO-
ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY FOR LUNG RESECTION**

ABSTRACT

Background: Opioid free anesthesia (OFA) is a developing procedure, but its impact on intraoperative haemodynamic stability remains unknown. The main objective of this study is to compare the intraoperative haemodynamic stability of patients between the OFA and the opioid anaesthesia (OA) protocols used in our department.

Methods: A retrospective, open-label study was conducted in the Bordeaux University Hospital (France) between March 2019 and August 2019 on adult patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for lung resection. Subjects were divided in two groups: OA (sufentanil) and OFA (dexmedetomidine or clonidine). Intraoperative haemodynamic data were extracted from the electronic health records used in the department.

Results: Out of the 99 patients involved, 58 were in the OFA group and 41 in the OA group. On average, the time spent with a heart rate between 45 and 90 bpm during surgery was of 94.9% (OFA group) and 88.9% (OA group), $p = 0.10$. The time spent with a mean arterial pressure between 60 and 109 mmHg during surgery time was 85.3% (OFA group) and 85.9% (OA group), $p = 0.80$. The vasopressor drugs, antihypertensive drugs and atropine requirements during surgery were comparable between the two groups in terms of number of patients treated and dose.

Conclusion: Our study shows that, in patients undergoing VATS for lung resection, an OFA protocol results in similar haemodynamic stability compared to an OA protocol, without increasing the risk of severe bradycardia nor the use of vasopressive or antihypertensive medication during the procedure.

Keywords: Anaesthesia, Opioid-free anaesthesia, Haemodynamic, Stability, Intraoperative period, Thoracic surgery

INTRODUCTION

With the advent of synthetic opioids in the 1960s, their use in anaesthesia quickly became the norm, particularly in cardiac surgery (1). This new pharmacopoeia revolutionised anaesthesia, making it possible to significantly improve intraoperative haemodynamic stability and therefore overall morbidity and mortality in anaesthesia (2), particularly in patients with cardiovascular comorbidities (1). In fact, intraoperative haemodynamic stability is indeed negatively correlated with post-operative morbidity and mortality and as such, considered to be one of the pillars of patient safety in the operating theatre. This statement has been more widely demonstrated with regard to intraoperative hypotension, which is associated with myocardial lesions, acute renal failure and death in the postoperative period (3). Regarding intraoperative hypertension and tachycardia, the scientific literature is more divided on the possible damage for which they could be responsible (4,5).

For the purpose of hypnotic sparing, the use of opioids has therefore become essential in anaesthesia. This may lead to an erroneous notion that « intraoperative analgesia » is needed. As pain is a conscious phenomenon (6), there is no need to use analgesics under general anaesthesia. However, as Harvey Cushing pointed out in 1902, it is necessary to control the autonomic nervous system and the repercussions of nociceptive influxes (7).

This class of drugs has significant side effects that are well known to anaesthetists (8). These adverse events impede early rehabilitation and patient comfort in the perioperative period and are responsible for increased length and overall cost of hospitalization after surgery (9). More recently, studies have shown an increase in the prevalence of severe postoperative pain (10) and hyperalgesia after surgery (11). The addictive and toxic dimension of opioids should not be minimised: they are responsible for a major health crisis in the United States of America with an estimated 30,000 deaths in 2015 alone (12).

Opioid sparing anaesthesia has been an area of scientific research and clinical experimentation. The generalisation of multimodal analgesia associated with a reasoned use of opioids, to find the minimum effective dose intraoperatively and postoperatively, makes it possible to decrease opioid dosing and thus the related complications (13). A new concept lies in achieving anaesthesia without opioids, called Opioid Free Anaesthesia (OFA). Several studies have highlighted its benefits intraoperatively: patients who have benefited from it have less postoperative nausea and vomiting (PONV) (14), a higher PaO₂/FiO₂ ratio, less recourse to non-invasive ventilation postoperatively, less morphine consumption and faster postoperative extubation (15).

Some OFA protocols use molecules that are already used in anaesthesia and have shown several benefits: the alpha-2-agonists. A meta-analysis published in 2012 shows that the use of alpha-2-agonists during surgery allows for a decrease in morphine consumption during the first postoperative 24 hours (16). During major surgery and compared to morphine, alpha-2-agonists not only allow to better control the sympathetic system (17), but they also favour the neuroendocrine system by decreasing plasma catecholamine concentration (18) and by inhibiting ACTH and cortisol secretion during surgery (19). Benefits of OFA do not seem to impact the quality of anaesthesia since several studies on surgical procedures performed with an OFA protocol show haemodynamic control similar to those performed with opioids (15,20–23).

An OFA protocol was implemented in the thoracic anaesthesia department of the Haut-Lévêque Hospital of Bordeaux University Hospital in 2018. Our study is aimed at evaluating the safety of the OFA protocol. The main objective of this study is to compare intraoperative haemodynamic stability in patients treated with or without the OFA protocol.

METHODS

Selection of patients

This retrospective, open-label, monocentric study was conducted in a university hospital (Bordeaux, France) between March 2019 and August 2019. Data were extracted from medical health records of adult patients who underwent video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for lung resection. Those who received concomitant alpha-2-agonist and opioid were excluded. Subjects were divided in two groups: patients receiving sufentanil in the OA group and patients receiving dexmedetomidine or clonidine in the OFA group.

Ethics and professional conduct

This study complies with French law about research involving the human person (loi Jardé n° 2012 - 300). It is a category 3, non-interventional research, that did not require patient consent. This study was approved by the Comité Éthique pour la Recherche en Anesthésie Réanimation (CERAR) by the Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) (reference: IRB 00010254 - 2020 – 024). All data are anonymised in accordance with French regulations, and the constitution of the database is declared to the Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

Monitoring

All patients underwent routine monitoring including continuous electrocardiogram, pulse oximetry, Non-Invasive Blood Pressure (NIBP, Spacelabs, Spacelabs Healthcare, WA, USA) on arrival in the operating theatre and vital parameters including heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), peripheral oxygen saturation (SpO₂) and bispectral index (BIS, Medtronic, Dublin, Ireland) were recorded. A monitor of neuromuscular blockade (ToFscan, IDMed,

Marseille, France) is set up until the discharge from Post-Anæsthesia Care Unit (PACU) or Intensive Care Unit (ICU).

Intraoperative management

The OFA protocol has been implemented since 2018 in parallel with the conventional protocol that includes opioids. The choice of protocol is at the discretion of the anæsthetist in charge of the patient. The OFA protocol used dexmedetomidine until June 2019, and has since then been replaced by clonidine, after a warning regarding significant additional costs linked to the use of dexmedetomidine.

All patients in OFA group were intravenously premedicated with dexmedetomidine ($0.5 - 1 \mu\text{g.kg}^{-1}$) or clonidine ($1 - 1.5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) administered slowly over a period of ten minutes just after the insertion of a peripheral intravenous (IV) catheters. For patients receiving dexmedetomidine, infusion was maintained during surgery ($0.3 - 1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$).

All patients were preoxygenated with 100% FiO_2 until $\text{FeO}_2 \geq 80\%$ and induced with target-controlled infusion of propofol $3 - 8 \mu\text{g.ml}^{-1}$ IV, ketamine $0.3 - 0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV, lidocaine $1 - 1.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV and dexamethasone 8 mg IV. Anæsthesia was maintained with a continuous IV infusion of propofol with target-controlled infusion to provide anæsthesia and maintain BIS between 40 and 60, in both groups. Inadequate level of anæsthesia on BIS was treated by increasing or decreasing the propofol target concentration. Continuous IV infusion of lidocaine ($1 - 1.5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) and ketamine ($0.2 - 0.5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) were administered in both groups during surgery.

Intubation was facilitated by using atracurium 0.5 mg.kg^{-1} IV or cisatracurium 0.15 mg.kg^{-1} IV and achieved with an appropriate size double lumen endotracheal tube or a bronchial blocker by the aid of Macintosh laryngoscope blade. Patients were mechanically ventilated to keep

EtCO₂ between 35-40 mmHg. During one-lung ventilation (OLV), ventilatory management included adjustment of the FiO₂ to maintain oxygen saturation by pulse oximetry \geq 93%, tidal volume (V_t) and I:E ratio were adjusted to ideal body weight (less than 6 ml.kg⁻¹ during OLV with plateau pressure \leq 28 cmH₂O) and pulmonary co-morbidities. Respiratory rate was adjusted to maintain EtCO₂ between 35-40 mmHg.

Specific therapy for cardiovascular events (bradycardia, tachycardia, hypertension or hypotension) was allowed at the discretion of the anaesthetist. It included fluid administration and atropine, ephedrine, phenylephrine, norepinephrine or anti-hypertensive drugs.

The postoperative analgesic strategy was conducted by the anaesthetist in charge, and could include non-opioid analgesics (paracetamol, nefopam, tramadol, non-steroidal anti-inflammatory), opioid analgesics, and perioperative locoregional anaesthesia procedures with paravertebral block (performed by surgeon during surgery) or epidural anaesthesia. Post-interventional monitoring and extubation were performed either in PACU and subsequent conventional care unit, or in a dedicated ICU, at the discretion of the anaesthetist.

Definitions

Normal blood pressure was defined as a MAP between 60 and 109 mmHg, hypotension as less than 60 mmHg and high blood pressure as above 109 mmHg. Normal HR was defined as a frequency between 45 and 90 beats per minute (bpm), bradycardia as HR less than 45 bpm, as severe bradycardia when IV atropine has been used and tachycardia as HR greater than 90 bpm.

Primary endpoints

Two co-primary endpoints were assessed: the percentages of time spent in and out of normal blood pressure over the duration of the operation, and the percentages of time spent in and out of normal HR over the duration of the operation.

Secondary endpoints

Secondary outcomes included the analysis of several components: standard deviation of MAP (SD-MAP) and HR (SD-HR), number of severe bradycardias, intraoperative use of vasopressor drugs, intraoperative use of antihypertensive drugs, maximum Visual Analogue Scale (VAS) in PACU or in ICU in the 3 hours after end of surgery, morphine consumption in the 3 hours after end of surgery, length of stay in ICU, length of stay in hospital and postoperative complications.

Data collection

Intraoperative data were extracted from the medical health records from the thoracic anaesthesia department of the Haut-Lévêque Hospital of Bordeaux University Hospital (Metavision, iMDsoft, Tel Aviv, Israel). Demographic and postoperative data were extracted from DxCare software (Dedalus, Florence, Italy). Haemodynamic data (HR, MAP) were extracted minute by minute, with the exception of non-invasive blood pressure which was extracted every 2 to 5 minutes since induction until completion of surgery.

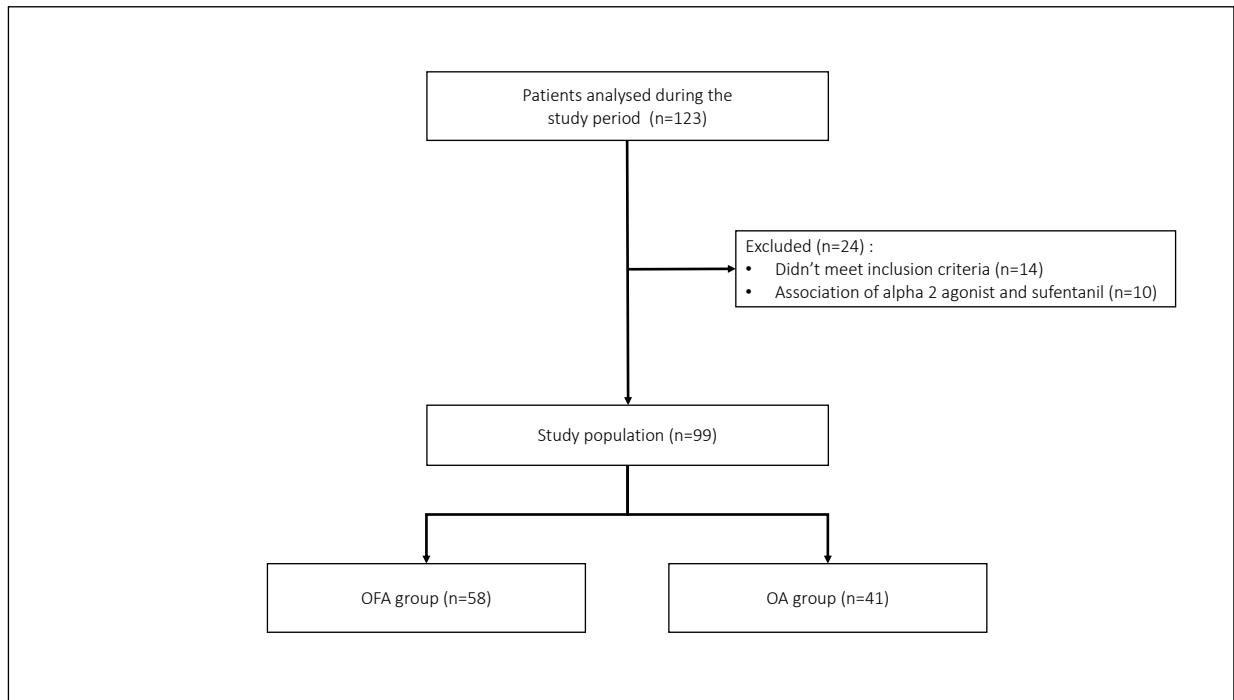
Statistical analysis

A Shapiro-Wilk test or a Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normality of variables distribution, as appropriate. Student's t-tests was used for normally distributed data, Mann-Whitney U-test was performed to compare non-normally distributed data and a χ^2 test was used to compare categorical variables. Data are expressed as mean +/- SD, or as median [25–75% interquartile range (IQR)] and count (%) for categorical variables. P-values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. Statistical analyses and figures were performed using R software, v3.5.3 (R Foundation, Vienna, Austria).

RESULTS

Between March and August 2019, 123 patients were assessed for eligibility. A total of 58 patients were included in the OFA group and 41 patients in the OA group (**Figure 1**).

Figure 1. Flow chart diagram



Patient's demographic characteristics were similar between groups, except for forced expiratory volume (FEV1) which was significantly higher in the OFA group (102% versus 87%, $p < 0.05$) (**Table 1**).

Table 1. Demographic characteristics of patients in the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups

Variables	OFA group (n=58)	OA group (n=41)	P-value
Age, (years)	66.5 [61-73]	64 [56-72]	0.08
Gender (Male), n (%)	30 (52)	26 (63)	0.36
Body mass index (kg m ⁻²)	25.0 +/- 3.3	25.9 +/- 5.6	0.34
ASA, n (%)			
1	3 (5)	2 (5)	0.70
2	39 (67)	22 (54)	0.28
3	16 (28)	16 (39)	0.34
4	0 (0)	1 (2)	0.34
MET score, n (%)			
< 4	5 (9)	3 (7)	0.69
> or = 4	43 (74)	31 (76)	0.69
N/A	10 (17)	7 (17)	0.70
Medical history, n (%)			
None	7 (12)	5 (12)	0.70
Arrhythmia	3 (5)	2 (5)	0.70
Coronary disease	4 (7)	5 (12)	0.47
Diabetes	8 (14)	4 (10)	0.59
Dyslipidaemia	17 (29)	17 (41)	0.32
High blood pressure	22 (38)	20 (49)	0.39
Obstructive sleep apnoea	4 (7)	3 (7)	0.70
Peripheral artery disease	6 (10)	3 (7)	0.62
Smoking history	40 (69)	31 (76)	0.54
Stroke	4 (7)	2 (5)	0.65
Treatment, n (%)			
Angiotensin converting enzyme inhibitors	8 (14)	10 (24)	0.28
Angiotensin II receptor antagonist	7 (12)	8 (20)	0.55
Aspirin	15 (26)	15 (37)	0.37
Beta blocker	13 (22)	9 (22)	0.70
Bronchodilator	14 (24)	7 (17)	0.49
Calcic channel blocker	8 (14)	9 (22)	0.40
Diuretics	8 (14)	6 (15)	0.70
Statin	16 (28)	14 (34)	0.55
Creatinine (mmol l ⁻¹)	71 [64-80]	72 [66-88]	0.52
Pulmonary function tests (%)			
DLCO	74 [63-89]	71 [54-80]	0.17
FEV1	102 [84-105]	87 [72-102]	< 0.05

Data are expressed as median [25–75th percentile], mean +/- standard deviation or number (% of patients). The P-value refers to comparison between the OFA group and the OA group.

DLCO: carbon monoxide diffusing capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second.

Anaesthesia and surgical intraoperative characteristics

Intraoperative anaesthesia and surgical management between the OFA and OA groups did not differ substantially (**Table 2**). In the OFA group, 37 patients (64%) received dexmedetomidine with a median dose of 1.8 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ [Interquartile range (IQR): 1.0 - 2.4] and 21 (36%) received clonidine with a median dose of 1.1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ [IQR: 1.0 - 1.2]. All patients in the OA group received sufentanil with a median dose of 0.6 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ [IQR: 0.5 - 0.7].

In the OFA-group, a largest percentage of patients received magnesium (27% versus 6%, $p < 0.01$) and dexamethasone (86% versus 61%, $p < 0.05$), a significantly higher median intraoperative dose of ketamine (0.9 mg.kg^{-1} [IQR: 0.7 - 1.2] versus 0.8 mg.kg^{-1} [IQR: 0.6 - 0.9], $p < 0.05$).

Table 2. Perioperative characteristics of patients in the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups

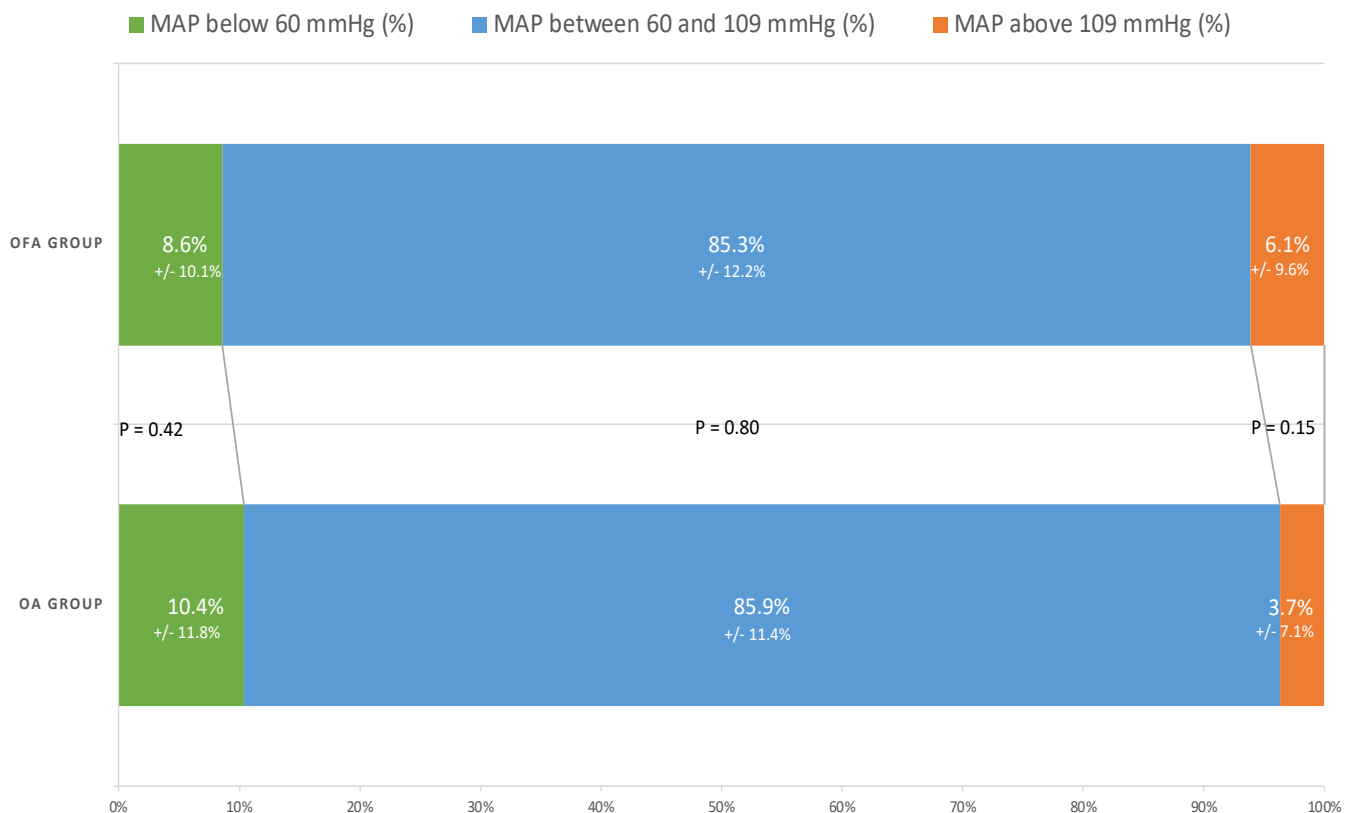
Variables	OFA group (n=58)	OA group (n=41)	P-value
Type of surgery, n (%)			
Lobectomy	49 (84)	38 (93)	0.33
Segmentectomy	9 (16)	3 (7)	0.50
Surgical approach, n (%)			
Thoracoscopy	58 (100)	41 (100)	-
Conversion to thoracotomy	6 (10)	3 (7)	0.62
anaesthesia time (min)	194 [172-218]	201 [182-219]	0.68
Propofol target ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	3.4 [2.8-3.8]	3.3 [2.9-3.7]	0.78
Bispectral index, n (%)	51 (88)	35 (85)	0.66
Mean	40.8 +/- 9.1	44.0 +/- 9.4	0.12
Dexmedetomidine, n (%)	37 (64)	0 (0)	-
Clonidine, n (%)	21 (36)	0 (0)	-
Sufentanil, n (%)	0 (0)	41 (100)	-
Lidocaine, n (%)	47 (81)	31 (76)	0.57
Ketamine, n (%)	57 (98)	40 (98)	0.68
Dexamethasone 8mg, n (%)	50 (86)	25 (61)	< 0.05
Magnesium 3g, n (%)	27 (47)	6 (15)	< 0.01
Tracrium, n (%)	13 (22)	16 (39)	0.14
Cisatracrium, n (%)	45 (78)	25 (61)	0.14

Data are expressed as median [25–75th percentile], mean +/- standard deviation or number (% of patients). The P-value refers to comparison between the OFA group and the OA group.

Hæmodynamic evaluation

Concerning the MAP parameter, there was no statistically significant difference between OFA and OA groups (**Figure 2**).

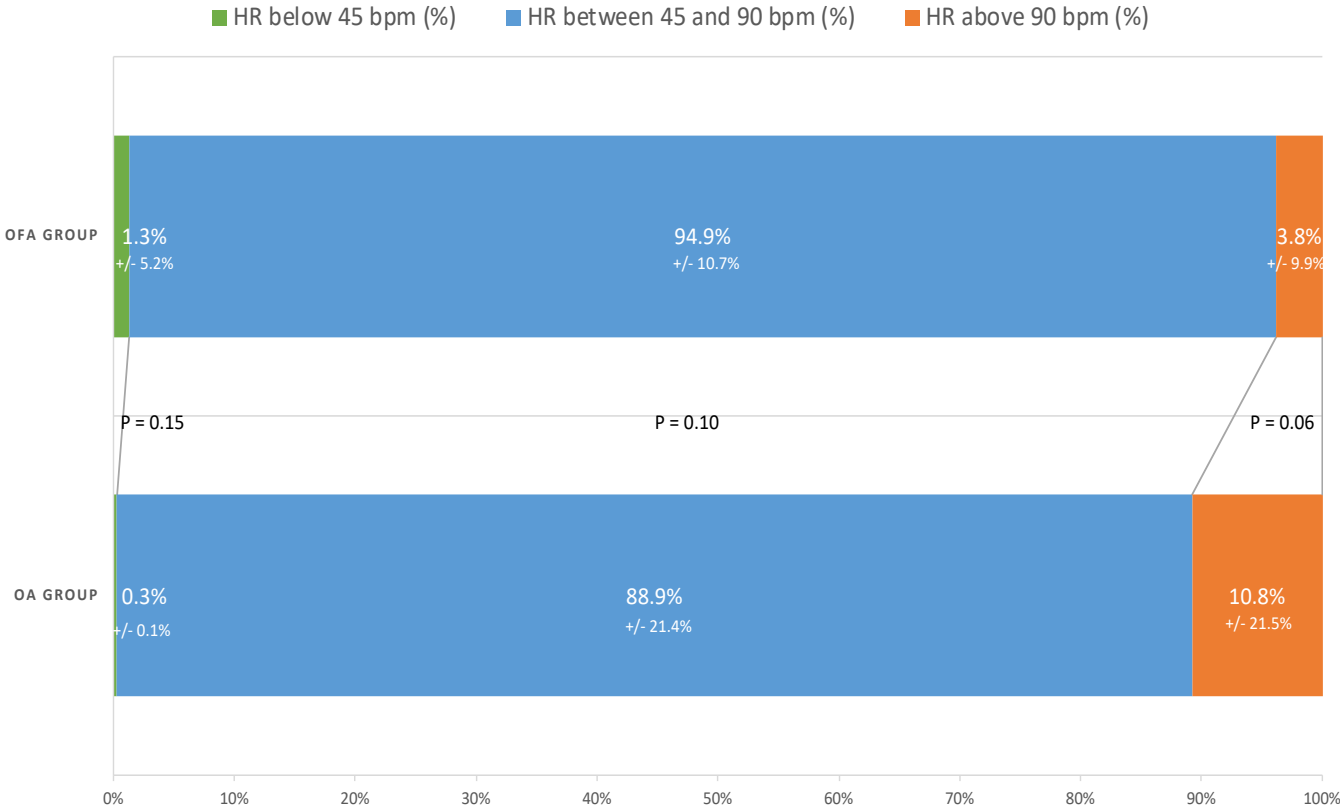
Figure 2. Averages of percentages of time spent in and out of blood pressure norms between the opioid free anæsthesia (OFA) and opioid anæsthesia (OA) groups



Data are expressed as mean +/- standard deviation of the percentages of the surgery duration. The P-value refers to the comparison between the OFA group and the OA group. MAP: mean blood pressure.

Regarding the HR parameter, there was no statistically significant difference between OFA and OA groups (**Figure 3**).

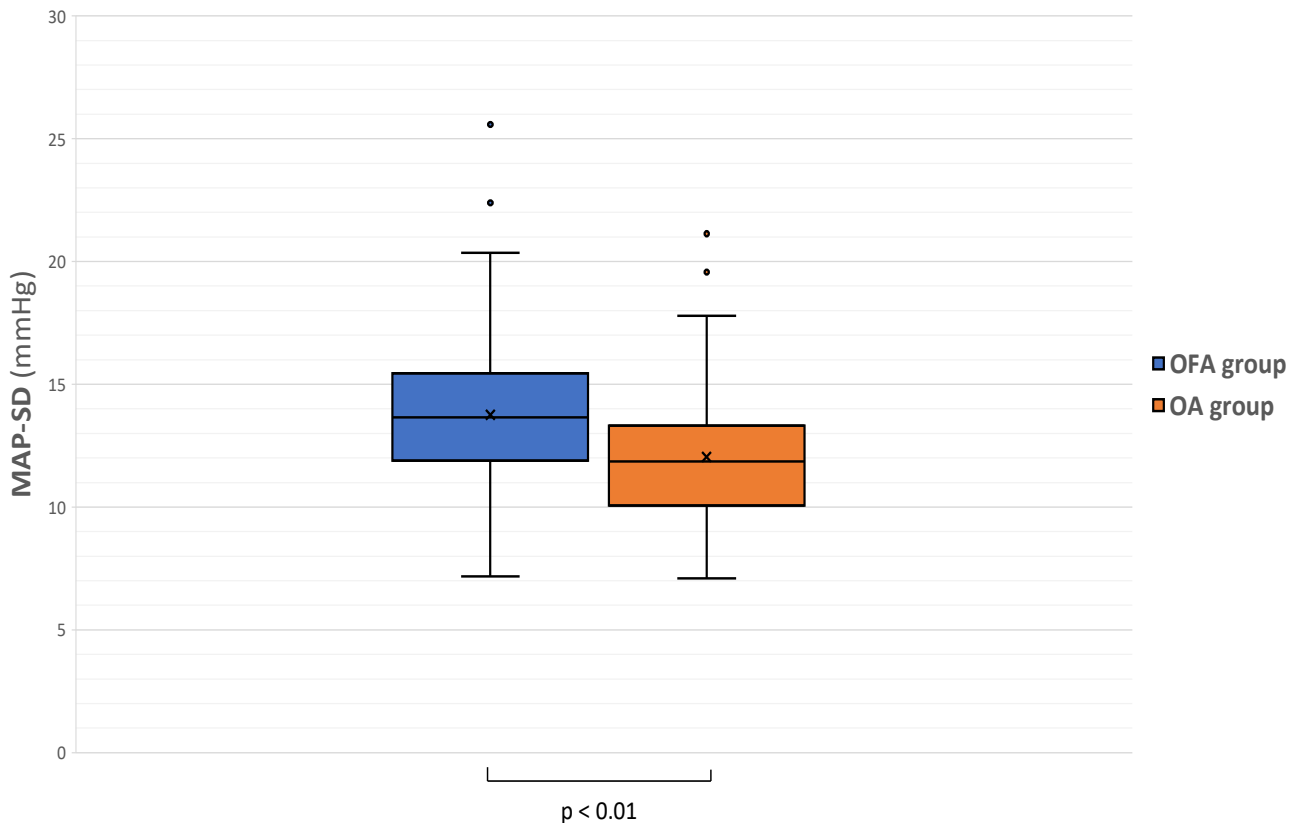
Figure 3. Averages of percentages of time spent in and out of heart rate norms between the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups



Data are expressed as mean +/- standard deviation of the percentages of the surgery duration. The P-value refers to the comparison between the OFA group and the OA group. HR: heart rate.

Analysis on the SD-MAP showed a significant difference between groups with a SD of 13.7 mmHg [IQR: 12.0 – 15.4] in the OFA group and 11.9 mmHg [IQR: 10.3 – 13.3] in the OA group, p < 0.01 (Figure 4).

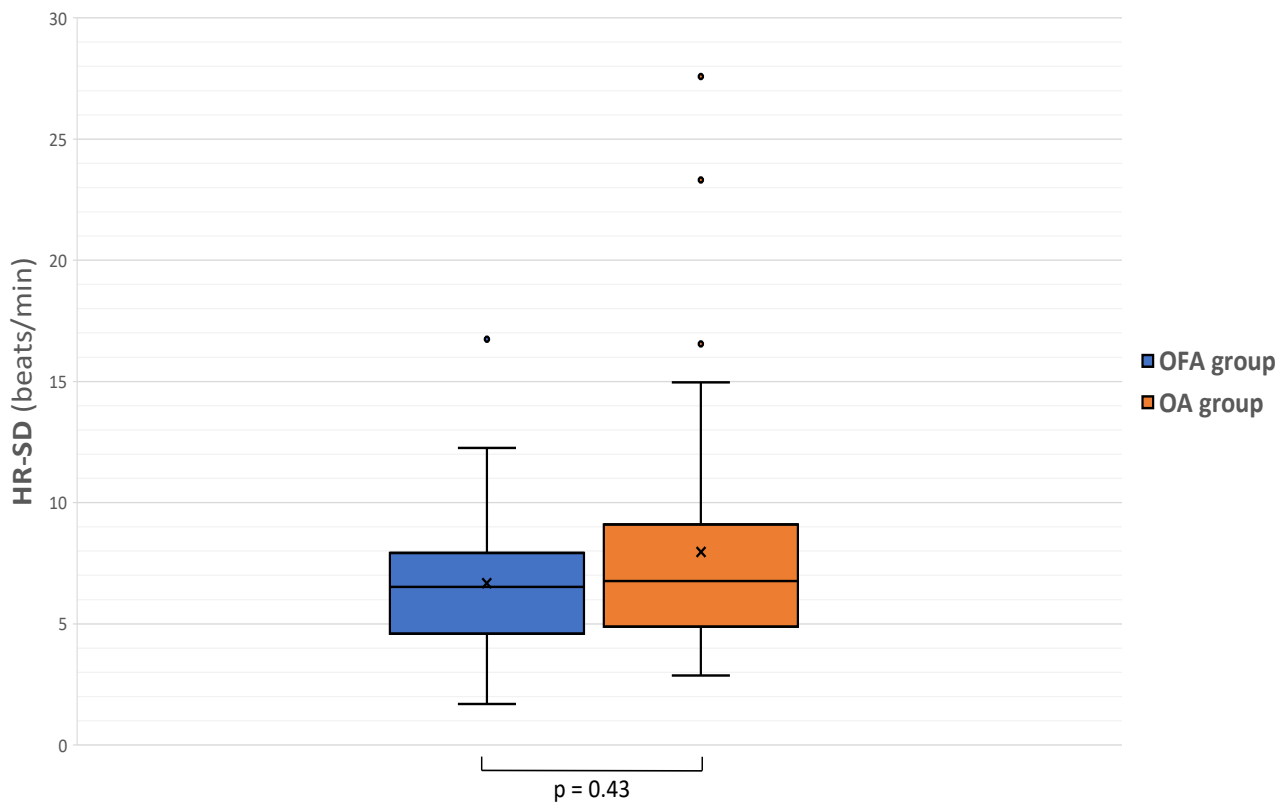
Figure 4. Box plots of standard deviation of the mean arterial pressure between the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups



Box plots represent median and range, 25th and 75th percentile, the ends of the whiskers represent one and a half times the interquartile range ($1.5 \times IQR$), the cross represents the average. The P-value refers to the comparison between the OFA group and the OA group. MAP: mean blood pressure; SD: standard deviation.

The same analysis carried out on the SD-HR did not show a significant difference between the groups with a SD of 6.5 bpm [IQR: 4.7 – 7.9] in the OFA group and 6.8 bpm [IQR: 4.9 – 9.0] in the OA group, $p = 0.43$ (**Figure 5**).

Figure 5. Box plots of standard deviation of the heart rate between the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups



Box plots represent median and range, 25th and 75th percentile, the ends of the whiskers represent one and a half times the interquartile range ($1.5 \times IQR$), the cross represents the average. The P-value refers to the comparison between the OFA group and the OA. HR: heart rate; SD: standard deviation.

Figures 6 and 7 show minute by minute the trends of mean MAP and mean HR in each group during the procedure.

Figure 6. Trends of mean MAP (mean arterial pressure) in the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups during the intervention

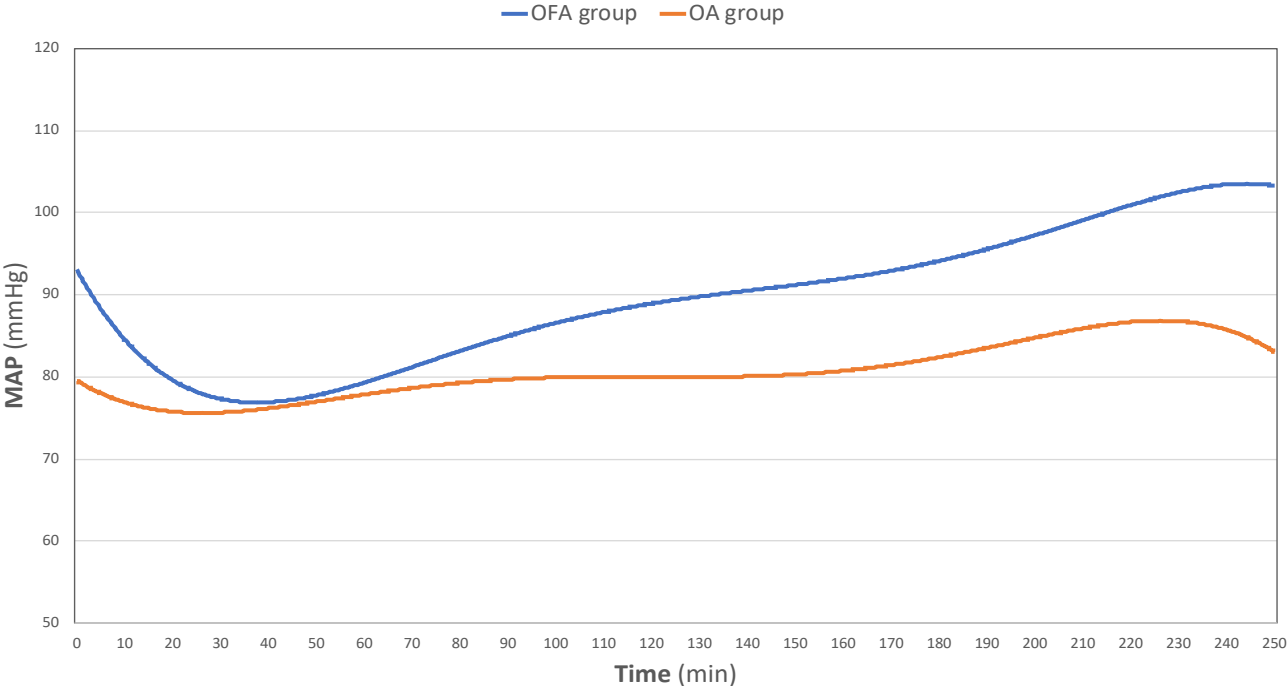
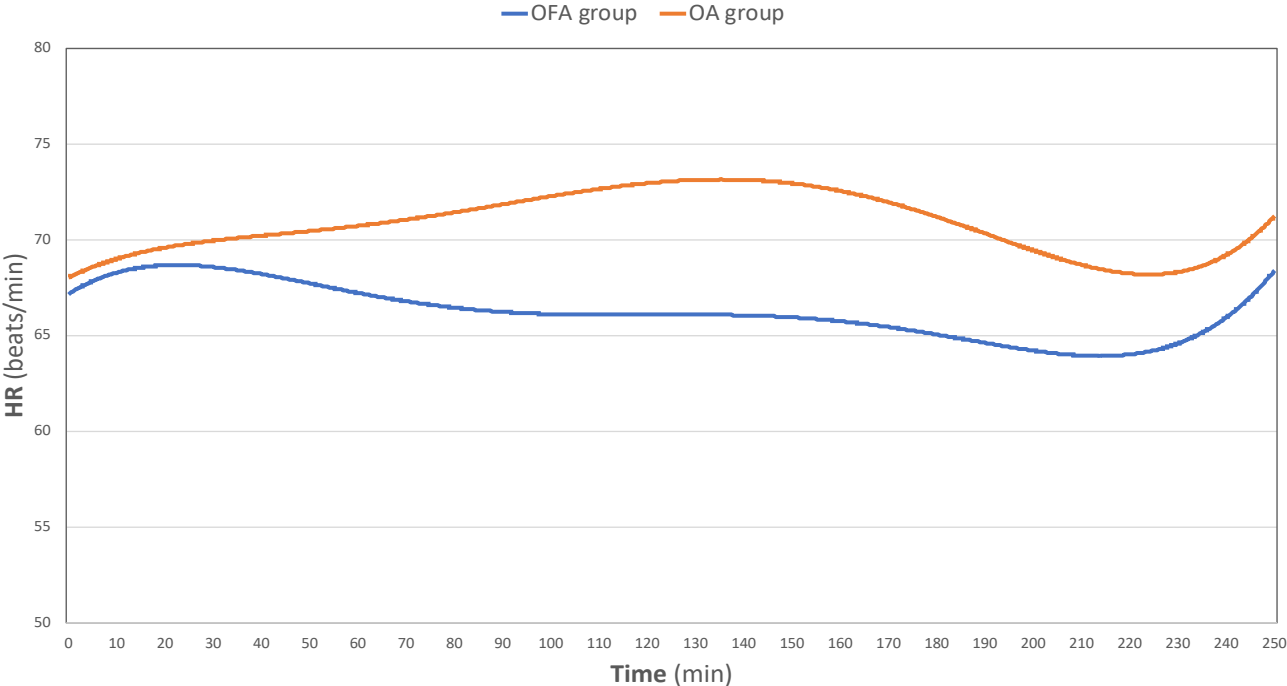


Figure 7. Trends of mean HR (heart rate) in the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups during the intervention



The percentages of patients who received vasopressor, antihypertensive drugs and atropine intraoperatively were comparable between the two groups (**Table 3**). The doses of atropine, ephedrine, phenylephrine, norepinephrine and fluid volume received during the procedure were also similar in both groups.

Table 3. Intraoperative use of cardiovascular drugs in the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups

Variables	OFA group (n=58)	OA group (n=41)	P-value
Anti hypertensive agents, n (%)	1 (2)	0 (0)	0.49
None, n (%)	57 (98)	41 (100)	0.49
Urapidil, n (%)	1(2)	0 (0)	0.49
dose (mg)	10 [10-10]	0	< 0.05
Nicardipin, n (%)	0 (0)	0(0)	-
dose (mg)	0	0	-
Vasopressor, n (%)	40 (69)	34 (83)	0.20
None, n (%)	18 (31)	7 (17)	0.20
Ephedrine, n (%)	33 (57)	25 (61)	0.65
dose (mg kg ⁻¹)	0.3 +/- 0.1	0.3 +/- 0.2	0.67
Phenylephrine, n (%)	2 (3)	3 (7)	0.48
dose (µg kg ⁻¹)	11 [10-12]	6 [4-7]	0.20
Norepinephrine, n (%)	23 (40)	18 (44)	0.64
dose (µg kg ⁻¹)	3.0 [1.4-8.7]	5.8 [1.4-9.6]	0.67
dose (µg kg ⁻¹ min ⁻¹ maximum)	0.04 [0.02-0.05]	0.05 [0.04-0.09]	0.10
Atropine, n (%)	6 (10)	3 (7)	0.62
dose (µg kg ⁻¹)	13.2 +/- 4.1	8.4 +/- 3.0	0.10
Total fluid administration			
Cumulated in ml kg ⁻¹ h ⁻¹	6.2 [4.7-7.3]	5.0 [4.2-6.4]	0.05

Data are expressed as median [25–75th percentile], mean +/- standard deviation or number (% of patients). The P-value refers to comparison between the OFA group and the OA group.

Postoperative analgesic management

The postoperative analgesic characteristics of the population are summarized in **Table 4**.

No significant differences were found between OFA and OA groups regarding the maximum postoperative VAS, the percentage of patients requiring morphine titration and the total dose of morphine received in the immediate postoperative period. Regarding postoperative non-opioid analgesia, a significantly higher proportion of patients received 4 different analgesics simultaneously in the OFA group compared to the OA group (17% vs. 2%, $p < 0.05$). The difference was also noticeable regarding the percentage of patients receiving nefopam (88% vs. 59%, $p < 0.01$).

There is no difference regarding the management of locoregional anaesthesia between groups.

Table 4. Perioperative and postoperative analgesic management of the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups

Variables	OFA group (n=58)	OA group (n=41)	<i>P</i> -value
Visual analogue score max	3 [2-4]	3 [0-5]	0.89
Morphine/Oxycodone titration, n (%)	24 (41)	24 (59)	0.17
Total morphine/Oxynorm consumption (mg)	6.0 [4.5-8.3]	5.5 [4.5-8.3]	0.20
Analgesic (n, %)			
1	1 (3)	5 (12)	0.07
2	12 (21)	16 (39)	0.10
3	35 (60)	19 (46)	0.27
4	10 (17)	1 (2)	< 0.05
Paracetamol, n (%)	58 (100)	41 (100)	-
Tramadol, n (%)	15 (26)	9 (22)	0.64
Ketoprofen, n (%)	46 (79)	24 (59)	0.06
Nefopam, n (%)	51 (88)	24 (59)	< 0.01
Locoregional anaesthesia, n (%)			
Paravertebral block	54 (93)	36 (88)	0.47
Thoracic epidural	3 (5)	1 (2)	0.56
None	1 (2)	4 (10)	0.14

*Data are expressed as median [25–75th percentile] or number (% of patients). The *P*-value refers to comparison between the OFA group and the OA group.*

Postoperative characteristics

The length of time from leaving the operation room to extubation, rate of patients needed ICU, ICU and hospital length of stay were similar between the OFA and OA groups (**Table 5**).

In postoperative period, no differences were found between the groups in the rates of adverse events (**Table 5**).

Table 5. Characteristics and complications of the postoperative period in the opioid free anaesthesia (OFA) and opioid anaesthesia (OA) groups

Variables	OFA group (n=58)	OA group (n=41)	P-value
Time to extubation (min)	32 [20-70]	34 [24-75]	0.59
Time in PACU (min)	167 [132-215]	171 [142-211]	0.69
ICU, n (%)	12 (21)	12 (29)	0.29
ICU stay (day)	1 [1-1]	1 [1-2]	0.36
Hospital stay (day)	6 [5-8]	5 [4-8]	0.36
Complications during hospitalisation, n (%)			
Arrhythmia	6 (10)	4 (10)	0.70
Infectious lung disease	5 (9)	4 (10)	0.69
Subcutaneous emphysema	2 (3)	2 (5)	0.66
Lung atelectasis	1 (2)	0 (0)	0.49
Myocardial ischémia	1 (2)	0 (0)	0.49
Acute urinary retention	0 (0)	1 (2)	0.34
Stroke	0 (0)	0 (0)	-

Data are expressed as median [25–75th percentile] or number (% of patients). The P-value refers to comparison between the OFA group and the OA group. PACU: post-anaesthesia care unit; ICU: intensive care unit.

DISCUSSION

This study shows that the use of an OFA protocol with alpha-2 agonists during VATS for lung resection did not compromise haemodynamic stability compared to an opioid-based protocol. Similarly, patients treated according to the OFA protocol did not experience an increased risk of severe bradycardia, nor were subject to increased vasopressive or antihypertensive medication during the procedure.

The strength of this study lies in the use of two anaesthetic protocols which could be applied independently in patients with the same baseline characteristics and undergoing the same surgical procedure. The VATS for lung resection was chosen because it is the most common procedure performed in our department. Moreover, with limited blood loss, this type of surgery is not prone to intraoperative surgical complications, and the risk of bias is therefore reduced. In order to make our groups comparable, patients who received alpha-2-agonist and opioids during the same procedure were excluded. Only a limited number of patients were in this situation, suggesting that intraoperative use of opioids to maintain acceptable haemodynamics was not required in most situations. As such, the OFA protocol can be considered feasible in most patients who undergo VATS for lung resection.

We chose intraoperative haemodynamic stability as our main judgment criterion because it is often used to promote the use of opioids intraoperatively. Indeed, it is well established in anaesthetic practice that haemodynamic control requires the use of opioids (24).

The definition of a normal MAP or a normal HR is still up to debate. A patient is considered to be stable between the values of 45 and 90 bpm for HR and between 60 and 109 mmHg for MAP. Using these thresholds, Monk *et al.* demonstrated an increase in postoperative mortality at 30 days in the event of intraoperative hypotension (25). A MAP value below 60-70 mmHg has also been reported to be associated with myocardial injury, acute kidney injury, and death (3). Conversely, intraoperative hypertension was not shown to be associated with excess

mortality at 30 days (3,25). The definition of normal HR values has been set based on the work of Reich *et al.* (26) and Dongfeng *et al.* (27) who found an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality for heart rates below 40-45 bpm and above 90-100 bpm.

In the absence of a commonly accepted definition of the variability of MAP and HR, we decided to use standard deviation to analyse it. We observe a higher variability of MAP in the OFA group ($p < 0.01$), with a difference in variability of 1.8 mmHg between the OFA and OA groups. This difference does not seem relevant from a clinical point of view. Moreover, the scientific literature seems to show that an increased lability of blood pressure was associated with decreased mortality (28,29). The argument put forward is that blood pressure lability denoted the intactness of the autonomic responsiveness that is adapting appropriately to the stress of surgery. Conversely, a study published in 2019 and carried out in non-cardiac surgery does not validate these results (30).

Few researches have been conducted on OFA and most of them were focused on postoperative pain and opioid use. To our knowledge, only two studies have evaluated the intraoperative haemodynamic of an OFA protocol. The first was performed on bariatric surgery and the OFA protocol did not contain an alpha-2-agonist. The latter found no statistically significant difference for HR and MAP between groups (31). The second study was carried out on patients who had undergone laparoscopic cholecystectomy. This analysis pointed out a better attenuation of the sympathetic response in the OFA group with dexmedetomidine (32).

Regarding the use of an OFA protocol including clonidine in thoracic surgery, Bello *et al.* (20) obtained a higher prevalence of hypertensive episodes during intubation in patients treated with an OFA protocol, without needing for antihypertensive drugs. The hypothesis developed is that because of its late administration, clonidine's effects did not cover the intubation period. Such hypertensive events were not reported in our cohort, which suggests that the timing of alpha-2-agonist administration may impact adverse events. Another study carried out in cardiac surgery

without the use of an alpha-2-agonist showed a higher intraoperative use of antihypertensive drugs in the OFA group and an almost equivalent use of vasopressor between the groups, suggesting higher haemodynamic instability in the OFA group on a hypertensive side (15). These observations were not found in our study, probably due to the use of an alpha-2-agonist administered as soon as the intravenous catheter is inserted.

In the study by Bekker *et al.* on the effect of intraoperative use of dexmedetomidine on the quality of recovery after spinal surgery, vasopressor use was not significantly different, even with the addition of fentanyl (33). Our study corroborates these results.

Concerning the risk of severe intraoperative bradycardia linked to the use of an alpha-2-agonist, many studies using an alpha-2-agonist (clonidine or dexmedetomidine) did not reveal an increased risk in their OFA group with an equivalent use of atropine between the two groups (20,22,32,34–36). However, the POISE-2 study using transdermal clonidine for 72 hours perioperatively in non-cardiac surgery showed an increase in the prevalence of hypotension, bradycardia and non-fatal cardiac arrest in the clonidine group, which did not translate into higher post-operative mortality or myocardial infarction (37). As this trial was not based on an OFA protocol, such findings would have to be confirmed in a larger cohort of patients treated through OFA.

Regarding the intraoperative consumption of hypnotics aiming at maintaining a BIS in adequate values, our study did not find any difference between the groups contrary to the Guinot *et al.* study using an OFA protocol in thoracic surgery (15) and the Bakan *et al.* study using an OFA protocol for laparoscopic cholecystectomy (22). However, the protocol of Guinot *et al.* was devoid of alpha-2-agonists and that of Bakan *et al.* of ketamine, which may have influenced the increase in hypnotic doses in the OFA groups of these studies.

Evaluation of pain according to the maximum value based on VAS and the use of morphine in immediate postoperative care did not show any difference between OFA and OA. These results

are in agreement with the recent meta-analysis by Frauenknecht *et al.* (14), which concludes that anaesthesia with opioids does not reduce postoperative pain compared to non-opioid anaesthesia.

Length of stay is an important factor that correlates with postoperative adverse events (38) and impacts the overall cost of care (39). In our study, there was no significant difference between the groups with regard to the length of hospitalisation as opposed to the study by Devine *et al.* which found a median time of 3 days in the OFA group and 4 days in the OA group ($p = 0.002$) (40). However, this study was carried out on different types of thoracic surgery and not only on VATS for lung resection. However, our length of hospitalisation seems to be consistent with the type of surgery performed since the study by Reddy *et al.* reporting a median length of hospitalisation of 5 days in patient who underwent thoracic surgery (41).

Our study has some limitations. It was retrospective and monocentric, hereby limiting its reproducibility. Loss of information may have been possible, but should have been limited regarding haemodynamic data which are recorded electronically in an exhaustive fashion. The use of non-invasive blood pressure monitoring in most patients unfortunately did not allow the MAP data to be collected on a continuous basis and therefore limited the possibility of further analysis. The variation around a preoperative baseline value of HR and MAP may be relevant. Unfortunately, most patients had only one blood pressure measurement in their medical records upon admission, making these preoperative measurements unrepresentative. Data on postoperative nausea and vomiting (PONV), sedation, postoperative confusion disorders and postoperative complications are more affected by the retrospective nature of our study as collection in electronic medical records can be physician-dependent. However, two recent meta-analyses answer the question of pain and PONV, which do not show any benefit of an OFA protocol on postoperative pain but find a lower prevalence of PONV, these analyses have been carried out on many types of surgeries (14,34). The relatively small size of the population

could impact the power of the study and mask possible differences between the groups analysed. Similarly, the fact that this study was only carried out on a population of patients undergoing VATS, as well as the systematic use of propofol with target-controlled infusion, limits the extrapolation of the results to other types of patients but also to other anaesthesia protocols. However, the scientific literature is increasingly rich in opioid-free anaesthesia protocols performed in different types of surgery (gynaecologic, cardiac, maxillofacial, bariatric, digestive by laparoscopy). Although those studies may not specifically study haemodynamic stability, they do not seem to show an increase in the risk of intraoperative haemodynamic complications (15,17,22,42).

One of the main limitations of this study is the heterogeneity of our OFA group, where some patients are treated with dexmedetomidine and others with clonidine. Although these two molecules are part of the same family, dexmedetomidine has a higher alpha-2/alpha-1 selectivity ratio (dexmedetomidine 1620:1, clonidine 220:1) (43). The main differences concern neurovegetative effects (greater parasympathomimetic activity of dexmedetomidine), elimination pathways (hepatic vs. renal elimination), and pharmacokinetics (2 hours for dexmedetomidine vs. 24 hours for clonidine) (44). This larger cardiac parasympathetic activation could be responsible for more adverse events than clonidine. Indeed, we were not able to perform subgroup analysis due to the small sample size.

The population of our study included unselected patients and thus reflects real-life settings. As a result, our OFA protocol seems to be safe to use in all patients who do not have specific contraindications to some of the molecules used. However, in order to validate this hypothesis, studies must be carried out on other types of surgery and populations. As various OFA protocols are currently in use, notably with or without alpha-2 agonists, large-scale prospective controlled trials will be needed to further assess their safety.

CONCLUSION

Our study shows that, in patients undergoing VATS for lung resection, an OFA protocol results in similar haemodynamic stability compared to an OA protocol, without increasing the risk of severe bradycardia nor the use of vasopressive or antihypertensive medication during the procedure.

Prospective, randomised and controlled trials specifically evaluating the haemodynamic stability of an OFA protocol with or without alpha-2-agonists are necessary to validate these results in a broader population.

REFERENCES

1. Ball C, Westhorpe RN. The history of premedication. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(6):991.
2. Davis PJ, Cook DR. Clinical Pharmacokinetics of the Newer Intravenous Anaesthetic Agents. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(1):18–35.
3. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563–74.
4. Ruetzler K, Yilmaz HO, Turan A, Zimmerman NM, Mao G, Hung MH, et al. Intraoperative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(2):105–13.
5. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, et al. A prospective international multicentre cohort study of intraoperative heart rate and systolic blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery: Results of the VISION study. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1936–45.
6. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and a note on usage. Recommended by the International Association for the Study of Pain (IASP) Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(1979):249–52.
7. Cushing H. I. On the Avoidance of Shock in Major Amputations by Cocainization of Large Nerve-Trunks Preliminary to their Division. With Observations on Blood-Pressure Changes in Surgical Cases. *Ann Surg*. 1902 Sep;36(3):321–45.
8. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid therapy and its side effects: A review. *Arch Iran Med*. 2016;19(12):870–6.
9. Shafi S, Collinsworth AW, Copeland LA, Ogola GO, Qiu T, Kouznetsova M, et al. Association of opioid-related adverse drug events with clinical and cost outcomes among surgical patients in a large integrated health care delivery system. *JAMA Surg*. 2018;153(8):757–63.
10. Aubrun F, Valade N, Coriat P, Riou B. Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008;106(5):1535–41.
11. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991–1004.
12. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a

- Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(3):1–6.
13. Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, Furnish TJ, Ilfeld BM, Said ET. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(8):949–61.
 14. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2019;74(5):651–62.
 15. Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, Ellouze O, Missaoui A, Constandache T, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: A retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol.* 2019 Jul 31;19(1).
 16. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic $\alpha 2$ agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1312–22.
 17. Feld J, Hoffman WE, Paisansathan C, Park H, Ananda RC. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *J Clin Anesth.* 2007 Feb;19(1):30–6.
 18. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists therapeutic role. *Science (80-).* 1999;146–65.
 19. Masala A, Satta G, Alagna S, Anania V, Frassetto GA, Rovasio PP, et al. Effect of clonidine on stress-induced cortisol release in man during surgery. *Pharmacol Res Commun.* 1985 Mar;17(3):293–8.
 20. Bello M, Oger S, Bedon-Cardé S, Vielstadte C, Leo F, Zaouter C, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(5):499–505.
 21. Khare A, Sharma S, Deganwa M, Sharma M, Gill N. Effects of dexmedetomidine on intraoperative hemodynamics and propofol requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res.* 2017;11(4):1040.
 22. 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 J Anesthesiol (English Ed.* 2015 May;65(3):191–9.
 23. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or

- dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth.* 2006;18(1).
24. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Daggett WM, Austen WG, Laver MB. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med.* 1969;281(25):1389–93.
 25. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping STJ, Bentt DR, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015 Aug;123(2):307–19.
 26. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg.* 1999;89(4):814–22.
 27. Dongfeng Z, Xiaoli S, Xin Q. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *Cmaj.* 2016;188(3):53–63.
 28. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(1):79–91.
 29. Levin MA, Fischer GW, Lin HM, McCormick PJ, Krol M, Reich DL. Intraoperative arterial blood pressure lability is associated with improved 30 day survival. *Br J Anaesth.* 2015;115(5):716–26.
 30. Wiórek A, Krzych ŁJ. Intraoperative blood pressure variability predicts postoperative mortality in non-cardiac surgery—A prospective observational cohort study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22).
 31. Mansour MA, Mahmoud AAA, Gedday M. Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth.* 2013;7(4):387–91.
 32. Kataria A, Attri J, Kashyap R, Mahajan L. Efficacy of dexmedetomidine and fentanyl on pressor response and pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res.* 2016;10(3):446.
 33. Bekker A, Haile M, Kline R, Didehvar S, Babu R, Martiniuk F, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):16–24.
 34. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial

- sequential analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(6):793–800.
35. Kang W-S, Kim S-Y, Son J-C, Kim J-D, Muhammad H Bin, Kim S-H, et al. The effect of dexmedetomidine on the adjuvant propofol requirement and intraoperative hemodynamics during remifentanyl-based anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2012 Feb;62(2):113–8.
 36. Park HY, Kim JY, Cho SH, Lee D, Kwak HJ. The effect of low-dose dexmedetomidine on hemodynamics and anesthetic requirement during bis-spectral index-guided total intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(4):429–35.
 37. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobra M, Alonso-Coello P, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1504–13.
 38. Irshad K, Feldman LS, Chu VF, Dorval JF, Baslaim G, Morin JE. Causes of increased length of hospitalization on a general thoracic surgery service: A prospective observational study. *Can J Surg*. 2002;45(4):264–8.
 39. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery a review. *JAMA Surg*. 2017;152(3):292–8.
 40. Devine G, Cheng M, Martinez G, Patvardhan C, Aresu G, Peryt A, et al. Opioid-Free Anesthesia for Lung Cancer Resection: A Case-Control Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;000.
 41. Reddy RM, Gorrepati ML, Oh DS, Mehendale S, Reed MF. Robotic-Assisted Versus Thoracoscopic Lobectomy Outcomes From High-Volume Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(3):902–8.
 42. Lee JH, Kim H, Kim H-T, Kim M-H, Cho K, Lim SH, et al. Comparison of dexmedetomidine and remifentanyl for attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Korean J Anesthesiol*. 2012 Aug;63(2):124–9.
 43. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1988;150(1–2):9–14.
 44. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. Dexmédétomidine et clonidine : Revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrénergiques dans la sédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(11):876–96.

V. Discussion

Cette étude montre que l'utilisation d'un protocole d'OFA avec alpha-2 agonistes au cours d'une chirurgie de résection pulmonaire par vidéo-thoracoscopie assure une stabilité hémodynamique au moins équivalente en comparaison d'un protocole utilisant des morphiniques. De plus, le risque de bradycardie sévère n'est pas augmenté et l'usage de vasopresseurs ou d'antihypertenseurs au cours de l'intervention n'est pas majoré.

La force de cette étude résulte de l'utilisation de deux protocoles anesthésiques superposables, à l'exception de l'usage ou non de sufentanil qui est remplacé par un alpha-2-agoniste, sur une population et un type de chirurgie comparables. En ce qui concerne le choix de l'intervention, la résection pulmonaire par thoracoscopie s'est imposée puisque c'est la chirurgie la plus fréquemment réalisée dans notre service, et qu'avec des pertes sanguines relativement faibles au cours du geste, c'est une intervention peu sujette aux complications chirurgicales peropératoires.

Afin de rendre nos groupes comparables, les patients qui ont reçu, au cours de la même intervention, un alpha-2-agoniste et un morphinique ont été exclus. La faible proportion de patients étant dans cette situation renforce l'argumentaire sur la faisabilité d'un protocole d'OFA puisque, dans une grande majorité de cas, les anesthésistes-réanimateurs du service n'ont pas utilisé un opioïde en peropératoire pour maintenir une hémodynamique acceptable.

Le principal critère de jugement choisi a été la stabilité hémodynamique peropératoire car elle est souvent mise en avant pour justifier l'utilisation des opioïdes en peropératoire. En effet, il est bien ancré dans la pratique anesthésique que le contrôle hémodynamique via le contrôle du système nerveux autonome nécessite l'utilisation d'opioïdes (3).

Il n'existe pas de définition claire de ce qu'est une pression artérielle normale ou une FC normale. Les valeurs entre lesquelles nous avons considéré que le patient était stable sont comprises entre 45 et 90 bpm pour la FC et 60 et 109 mmHg pour la PAM car Monk *et al.*, en

utilisant ces seuils, ont démontré une augmentation de la mortalité postopératoire à 30 jours en cas d'hypotension peropératoire (39). Une valeur de PAM inférieure à 60-70 mmHg est associée à des lésions myocardiques, des insuffisances rénales aiguës et des décès en postopératoire (6). À l'inverse, il n'a pas été démontré que l'hypertension peropératoire était associée à une surmortalité à 30 jours (7,39). La définition des valeurs normales de FC a été établie sur la base des travaux de Reich *et al.* (40) et de Dongfeng *et al.* (41) qui ont constaté un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires pour des fréquences cardiaques inférieures à 40-45 bpm et supérieures à 90-100 bpm.

En l'absence de définition communément admise de la variabilité de la PAM et de la FC, nous avons décidé de les étudier en utilisant l'écart-type. Nous avons mis en évidence une variabilité plus élevée de la PAM dans le groupe OFA ($p < 0,01$), avec une différence de variabilité entre les groupes OFA et OA de 1,8 mmHg. Cette différence ne semble pas pertinente d'un point de vue clinique. De plus, la littérature scientifique semble montrer qu'une augmentation de la variabilité de la pression artérielle est associée à une diminution de la mortalité (42,43). À l'inverse, une étude publiée en 2019 et réalisée en chirurgie non cardiaque ne validait pas ces résultats (44).

Les travaux réalisés sur l'OFA sont encore peu nombreux et une grande partie d'entre eux se sont concentrés sur la douleur et la consommation d'opioïdes en postopératoire. À notre connaissance, seules deux études ont évalué l'hémodynamique peropératoire d'un protocole d'OFA. La première concernait de la chirurgie bariatrique et le protocole d'OFA ne contenait pas d'alpha-2-agoniste. Celle-ci ne retrouvait aucune différence statistiquement significative entre les groupes sur la FC et sur la PAM (28). La seconde étude était réalisée sur des patients ayant bénéficié d'une cholécystectomie laparoscopique : elle retrouvait une meilleure atténuation de la réponse sympathique dans le groupe OFA avec de la dexmédétomidine (42).

Concernant l'utilisation d'un protocole d'OFA comprenant de la clonidine en chirurgie thoracique, Bello *et al.* (32) ont souligné une prévalence plus importante d'épisodes hypertensifs lors de l'intubation chez les patients bénéficiant d'un protocole d'OFA mais sans nécessité de recours à des antihypertenseurs. L'hypothèse développée était que, du fait de son administration trop tardive, les effets de la clonidine ne couvraient pas la période d'intubation. De tels événements hypertensifs n'ont pas été signalés dans notre cohorte, ce qui suggère que le moment de l'administration de la clonidine peut avoir un impact sur les événements indésirables. Une autre étude réalisée en chirurgie cardiaque sans usage d'alpha-2-agoniste montrait une utilisation plus importante d'antihypertenseurs en peropératoire dans le groupe OFA et un usage de vasopresseurs quasiment équivalent entre les groupes, laissant penser à une instabilité hémodynamique plus importante dans le groupe OFA sur un versant hypertensif (25). Ces observations ne sont pas retrouvées dans notre étude, probablement grâce à l'usage d'un alpha-2-agoniste administré de manière précoce dès la mise en place de l'abord veineux. Par ailleurs, l'étude de Bekker *et al.* évaluant l'effet de l'utilisation peropératoire de la dexmédétomidine sur la qualité de la récupération après une chirurgie rachidienne ne montrait pas d'impact sur l'utilisation de vasopresseurs et ce malgré l'utilisation concomitante de fentanyl (46). Notre étude corrobore ces résultats.

Concernant le risque de bradycardie sévère peropératoire lié à l'utilisation d'un alpha-2-agoniste, de nombreuses études ne concluaient pas à la majoration du risque dans le groupe OFA utilisant un alpha-2-agoniste (clonidine ou dexmédétomidine), l'usage d'atropine étant équivalent entre les deux groupes (32,34,37,45,47,48). Cependant, l'étude POISE-2 qui utilisait de la clonidine en périopératoire, par voie transdermique pour une durée de 72 heures, dans le contexte de chirurgie non cardiaque, mettait en évidence une augmentation de la prévalence des hypotensions, des bradycardies et des arrêts cardiaques non mortels dans le groupe clonidine. En revanche, elle ne révélait pas de différence concernant la mortalité ou la prévalence des

infarctus du myocarde dans les 30 jours suivant la chirurgie (49). Il est à noter qu'il ne s'agissait pas d'un protocole d'OFA.

Pour ce qui est de la consommation d'hypnotiques peropératoire afin de maintenir un BIS dans des valeurs adéquates, notre étude ne dégage pas de différence entre les groupes, contrairement à l'étude de Guinot *et al.* utilisant un protocole OFA en chirurgie thoracique (25) et à l'étude de Bakan *et al.* utilisant un protocole OFA pour des cholécystectomies par voie laparoscopique (34). Cependant, le protocole de Guinot *et al.* était dépourvu d'alpha-2-agonistes et celui de Bakan *et al.* de kétamine, ce qui a pu jouer sur la majoration des doses d'hypnotiques dans les groupes OFA de ces études.

Concernant la douleur évaluée sur l'EVA maximale et l'usage de morphine en postopératoire immédiat nous ne constatons pas de différence entre nos deux protocoles. Ces résultats sont en accord avec la récente méta-analyse de Frauenknecht *et al.* qui a conclu que l'anesthésie avec opioïdes ne réduisait pas la douleur postopératoire en comparaison d'une anesthésie sans opioïdes (24).

La durée du séjour est un facteur important à prendre en compte, dans la mesure où elle est corrélée aux événements indésirables postopératoires (50) et impacte le coût global des soins (51). Contrairement à l'étude de Devine *et al.* (52) qui retrouvait un temps médian de 3 jours dans le groupe OFA et 4 jours dans le groupe OA ($p = 0,002$), notre étude ne met à jour aucune différence significative entre les groupes, en ce qui concerne la durée totale d'hospitalisation. Devine *et al.* s'intéressaient toutefois à différents types de chirurgies thoraciques et non uniquement aux résections pulmonaires par vidéo-thoracoscopie. De plus, notre durée d'hospitalisation semble cohérente avec le type de chirurgie réalisée puisque l'étude de Reddy *et al.* sur le même type d'intervention indiquait une durée médiane d'hospitalisation de 5 jours (53).

Notre étude présente certaines limites : sa qualité méthodologique est en effet restreinte du fait de son caractère rétrospectif et monocentrique. Le faible effectif de la population pourrait impacter la puissance de l'étude et occulter d'éventuelles différences entre les groupes analysés. Si des pertes d'informations sont possibles, elles restent cependant limitées concernant les données hémodynamiques puisque celles-ci sont enregistrées de manière électronique et exhaustive. L'utilisation chez une majorité des patients d'un monitoring de la pression artérielle non invasive n'a malheureusement pas permis de récolter les données de la PAM de manière continue et a donc empêché des analyses plus poussées. Les variations autour d'une valeur de référence préopératoire de la FC et de la PAM auraient été pertinentes. Malheureusement, la plupart des patients n'avaient dans leur dossier médical qu'une seule mesure de pression artérielle et de FC prises lors de leur admission, ce qui rendait ces données peu représentatives. Les données concernant les NVPO, la sédation, les troubles confusionnels post-interventionnels et les complications postopératoires sont quant à elles impactées par le caractère rétrospectif de notre étude. Cependant, deux méta-analyses récentes effectuées sur de nombreux types de chirurgies (gynécologique, digestive, neurochirurgicale, orthopédique, thoracique, oto-rhino-laryngologique) ont répondu à la question des douleurs et des NVPO : elles ne montraient pas de bénéfice d'un protocole d'OFA sur la douleur postopératoire mais retrouvaient une prévalence plus faible des NVPO. Par ailleurs, le fait que notre étude soit uniquement menée sur une population de patients opérés d'une chirurgie thoracique vidéo-assistée ainsi que l'usage systématique d'une AIVOC de propofol est une limite à l'extrapolation des résultats à d'autres types de patients mais également à d'autres protocoles d'anesthésie. Pour autant, la littérature scientifique est de plus en plus riche en protocoles d'anesthésies sans opioïdes réalisés dans différents types d'interventions chirurgicales (cardiaque, maxillo-faciale, bariatrique, digestive par laparoscopie) et, bien que n'étudiant pas spécifiquement la stabilité hémodynamique, celles-

ci ne semblent pas mettre en évidence une majoration du risque de complications hémodynamiques peropératoires (25,29,34,54).

L'une des principales limites de cette étude reste l'hétérogénéité de notre groupe OFA puisque certains ont reçu de la dexmédétomidine et d'autres de la clonidine. Bien que ces deux molécules fassent partie de la même famille, la dexmédétomidine présente un rapport de sélectivité alpha-2/alpha-1 plus élevé (dexmédétomidine 1620:1, clonidine 220:1) (55). Les principales différences concernent les effets neurovégétatifs (plus grande activité parasymphomimétique de la dexmédétomidine), les voies d'élimination (élimination hépatique contre élimination rénale) et la pharmacocinétique (2 heures pour la dexmédétomidine contre 24 heures pour la clonidine) (56). Cette activation parasymphomimétique plus importante pourrait être responsable d'un plus grand nombre d'événements indésirables que ceux constatés avec la clonidine à la phase initiale. La demi-vie de la clonidine pourrait quant à elle être responsable de complications hémodynamiques dans les 24-48 premières heures postopératoires. Nous n'avons pas pu effectuer l'analyse par sous-groupes étant donné la faible taille de l'échantillon.

La population de notre étude paraît refléter la population habituellement rencontrée en chirurgie. De ce fait, notre protocole d'OFA semble à première vue pouvoir être utilisé de manière sécurisée chez l'ensemble des patients n'ayant pas de contre-indication spécifique aux molécules utilisées. Pour valider cette hypothèse, il convient toutefois de réaliser des études sur d'autres types de chirurgies et de populations.

Enfin, concernant l'hétérogénéité des protocoles d'OFA actuellement utilisés (avec ou sans alpha-2-agonistes, etc.), il serait intéressant de comparer dans un essai de grande envergure, prospectif, multicentrique et contrôlé, la sécurité de chacun de ces protocoles notamment en ce qui concerne la morbi-mortalité postopératoire.

VI. Conclusion

Notre étude montre que, chez les patients subissant une vidéo-thoroscopie pour une résection pulmonaire, un protocole d'OFA permet une stabilité hémodynamique similaire à celle d'un protocole avec opioïdes, sans augmenter le risque de bradycardie sévère ni l'utilisation de médicaments vasopresseurs ou antihypertenseurs durant l'intervention. Cette étude est donc en faveur de la sécurité d'un protocole d'OFA au cours d'une chirurgie thoracique vidéo-assistée.

Seules des études prospectives, randomisées et contrôlées, évaluant spécifiquement la stabilité hémodynamique des protocoles d'OFA avec ou sans alpha-2-agoniste permettront de valider définitivement nos résultats et de les généraliser à d'autres populations.

VII. Bibliographie

1. Adams AK. Tarnished Idol: William Thomas Green Morton and the Introduction of Surgical Anesthesia. *Jrsm*. 2002;95(5):266–7.
2. Ball C, Westhorpe RN. The history of premedication. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(6):991.
3. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Daggett WM, Austen WG, Laver MB. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med*. 1969;281(25):1389–93.
4. Davis PJ, Cook DR. Clinical Pharmacokinetics of the Newer Intravenous Anaesthetic Agents. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(1):18–35.
5. Holzman RS, van der Velde ME, Kaus SJ, Body SC, Colan SD, Sullivan LJ, et al. Sevoflurane Depresses Myocardial Contractility Less than Halothane during Induction of Anesthesia in Children. *Anesthesiology*. 1996 Dec;85(6):1260–7.
6. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563–74.
7. Ruetzler K, Yilmaz HO, Turan A, Zimmerman NM, Mao G, Hung MH, et al. Intraoperative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(2):105–13.
8. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, et al. A prospective international multicentre cohort study of intraoperative heart rate and systolic blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery: Results of the VISION study. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1936–45.
9. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and a note on usage. Recommended by the International Association for the Study of Pain (IASP) Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(1979):249–52.
10. Cushing H. I. On the Avoidance of Shock in Major Amputations by Cocainization of Large Nerve-Trunks Preliminary to their Division. With Observations on Blood-Pressure Changes in Surgical Cases. *Ann Surg*. 1902 Sep;36(3):321–45.
11. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *Br J Anaesth*. 2019;122(6):e127–35.


12. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid therapy and its side effects: A review. *Arch Iran Med.* 2016;19(12):870–6.
13. Shafi S, Collinsworth AW, Copeland LA, Ogola GO, Qiu T, Kouznetsova M, et al. Association of opioid-related adverse drug events with clinical and cost outcomes among surgical patients in a large integrated health care delivery system. *JAMA Surg.* 2018;153(8):757–63.
14. Aubrun F, Valade N, Coriat P, Riou B. Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1535–41.
15. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):991–1004.
16. Connolly C, Buggy DJ. Opioids and tumour metastasis: Does the choice of the anesthetic-analgesic technique influence outcome after cancer surgery? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(4):468–74.
17. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(3):1–6.
18. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2019;55(1):91–115.
19. Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, Furnish TJ, Ilfeld BM, Said ET. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(8):949–61.
20. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput.* 2018;32(3):481–6.
21. Elkassabany NM, Mariano ER. Opioid-free anaesthesia – what would Inigo Montoya say? *Anaesthesia.* 2019;74(5):560–3.
22. Lavand’homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: A different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(5).
23. Gelineau AM, King MR, Ladha KS, Burns SM, Houle T, Anderson TA. Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Anesth Analg.* 2018;126(3):1035–49.
24. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of

- intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(5):651–62.
25. Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, Ellouze O, Missaoui A, Constandache T, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: A retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*. 2019 Jul 31;19(1).
 26. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Ben Aziz AM, Paesmans M, et al. Opioid-free anaesthesia: What about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2016;67(4):183–90.
 27. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1312–22.
 28. Mansour MA, Mahmoud AAA, Gedday M. Nonopioid versus opioid based general anaesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(4):387–91.
 29. Feld J, Hoffman WE, Paisansathan C, Park H, Ananda RC. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anaesthesia. *J Clin Anesth*. 2007 Feb;19(1):30–6.
 30. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists therapeutic role. *Science (80-)*. 1999;146–65.
 31. Masala A, Satta G, Alagna S, Anania V, Frassetto GA, Rovasio PP, et al. Effect of clonidine on stress-induced cortisol release in man during surgery. *Pharmacol Res Commun*. 1985 Mar;17(3):293–8.
 32. Bello M, Oger S, Bedon-Cardé S, Vielstadte C, Leo F, Zaouter C, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(5):499–505.
 33. Khare A, Sharma S, Deganwa M, Sharma M, Gill N. Effects of dexmedetomidine on intraoperative hemodynamics and propofol requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res*. 2017;11(4):1040.
 34. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anaesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*. 2015 May;65(3):191–9.

35. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth.* 2006;18(1).
36. Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Vol. 90, *Anesthesia and Analgesia.* 2000.
37. Kang W-S, Kim S-Y, Son J-C, Kim J-D, Muhammad H Bin, Kim S-H, et al. The effect of dexmedetomidine on the adjuvant propofol requirement and intraoperative hemodynamics during remifentanyl-based anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2012 Feb;62(2):113–8.
38. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijesundera DN. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(3).
39. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping STJ, Bentt DR, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015 Aug;123(2):307–19.
40. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg.* 1999;89(4):814–22.
41. Dongfeng Z, Xiaoli S, Xin Q. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *Cmaj.* 2016;188(3):53–63.
42. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(1):79–91.
43. Levin MA, Fischer GW, Lin HM, McCormick PJ, Krol M, Reich DL. Intraoperative arterial blood pressure lability is associated with improved 30 day survival. *Br J Anaesth.* 2015;115(5):716–26.
44. Wiórek A, Krzych ŁJ. Intraoperative blood pressure variability predicts postoperative mortality in non-cardiac surgery—A prospective observational cohort study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22).
45. Kataria A, Attri J, Kashyap R, Mahajan L. Efficacy of dexmedetomidine and fentanyl on pressor response and pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res.* 2016;10(3):446.

46. Bekker A, Haile M, Kline R, Didehvar S, Babu R, Martiniuk F, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):16–24.
47. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2019;74(6):793–800.
48. Park HY, Kim JY, Cho SH, Lee D, Kwak HJ. The effect of low-dose dexmedetomidine on hemodynamics and anesthetic requirement during bis-spectral index-guided total intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(4):429–35.
49. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobra M, Alonso-Coello P, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1504–13.
50. Irshad K, Feldman LS, Chu VF, Dorval JF, Baslaim G, Morin JE. Causes of increased length of hospitalization on a general thoracic surgery service: A prospective observational study. *Can J Surg.* 2002;45(4):264–8.
51. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery a review. *JAMA Surg.* 2017;152(3):292–8.
52. Devine G, Cheng M, Martinez G, Patvardhan C, Aresu G, Peryt A, et al. Opioid-Free Anesthesia for Lung Cancer Resection: A Case-Control Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;000.
53. Reddy RM, Gorrepati ML, Oh DS, Mehendale S, Reed MF. Robotic-Assisted Versus Thoracoscopic Lobectomy Outcomes From High-Volume Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(3):902–8.
54. Lee JH, Kim H, Kim H-T, Kim M-H, Cho K, Lim SH, et al. Comparison of dexmedetomidine and remifentanyl for attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Korean J Anesthesiol.* 2012 Aug;63(2):124–9.
55. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 1988;150(1–2):9–14.
56. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. Dexmédétomidine et clonidine : Revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrénérgiques dans la sédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(11):876–96.

VIII. Annexes

	Entité d'application : Bloc Magellan – Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux Emetteur : Service Anesthésie-Réanimation SUD	IN-Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 1/3
PROTOCOLE ANESTHESIE SANS MORPHINIQUES (OPIOID FREE ANÆSTHESIA, "OFA") EN CHIRURGIE THORACIQUE ADULTE		

Rationnel

L'anesthésie générale nécessaire à la réalisation d'un acte chirurgical invasif nécessite la gestion de trois composantes : 1/ inconscience et amnésie ; 2/ immobilité et 3/ contrôle du système nerveux autonome [1].

La douleur est définie par l'International Association in the Study of Pain comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes » [2].

Il s'agit donc d'un processus conscient qui n'a pas lieu d'être prise en charge sous anesthésie générale [2,3].

En revanche, il faut prendre en charge les modifications physiologiques induites par la nociception en lien avec l'acte chirurgical (activité du système nerveux sympathique dont fréquence cardiaque et tension artérielle sont des reflets peu spécifiques ; le stress hormonal, etc.).

Les morphiniques sont classiquement utilisés en per-opératoire pour juguler l'activation du système nerveux sympathique et diminuer la consommation d'hypnotiques nécessaires [4].

Cependant, l'évolution récente tend à démontrer les effets indésirables liés à l'utilisation per-opératoires des morphiniques, en premier lieu duquel l'hyperalgésie [5]. La quantité de morphiniques utilisée en per-opératoire est directement corrélée aux besoins post-opératoires [6].

Les recommandations des sociétés savantes tendent à une diminution de la consommation de morphiniques en per- et post-opératoire, en particulier pour les chirurgies pourvoyeuses de douleurs chroniques post-opératoires comme la chirurgie thoracique [7].


La non-utilisation de morphiniques en per-opératoires impose le contrôle du système nerveux autonome et l'utilisation de techniques médicamenteuses alternatives et complémentaires parmi lesquelles :

- l'anesthésie locorégionale
- la lidocaïne intraveineuse
- la kétamine intraveineuse
- les alpha-2 agonistes (clonidine, dexmédétomidine)
- les bêta-bloquants (esmolol)
- le sulfate de magnésium
- les anti-hypertenseurs (nicardipine, urapidil)

Ce protocole a pour objectif de proposer les modalités de préparation, d'utilisation, les indications et contre-indications des molécules suivantes dans le cadre de l'anesthésie sans morphiniques en chirurgie thoracique adulte : lidocaïne, kétamine, clonidine, dexmédétomidine.

Références bibliographiques

1. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? Br J Anaesth 2019;122(6):e127–35.
2. Bonica JJ. The need of a taxonomy. Pain 1979;6(3):247–8.
3. Forget P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. Anaesth Crit Care Pain Med 2018;2–5.
4. Glass PS, Gan TJ, Howell S, Ginsberg B. Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. J Clin Anesth 1997;9(6 Suppl):18S-22S.
5. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Reynier P. Long-lasting Hyperalgesia Induced by Fentanyl. Anesthesiology 2000;(2):0–7.
6. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth 2014;112(6):991–1004.
7. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS ®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Eur J Cardiothorac Surg 2019;55(1):91–115.

	Entité d'application : Bloc Magellan – Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux Emetteur : Service Anesthésie-Réanimation SUD	IN-Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 2/3
PROTOCOLE ANESTHESIE SANS MORPHINIQUES (OPIOID FREE ANÆSTHESIA, "OFA") EN CHIRURGIE THORACIQUE ADULTE		

Pré-requis :

1. Doses de charge et d'entretien des agents anesthésiques sont à calculer sur poids ajusté en kg :
(Poids réel + Poids idéal)/2
2. Pas d'association d'anesthésiques locaux : pas de lidocaïne intraveineuse en dehors de la dose de charge si une anesthésie loco-régionale est en place, ou arrêt de celle-ci à sa mise en place per-opératoire.
3. L'analgésie post-opératoire doit être anticipée dès l'induction et associer une analgésie multimodale respectant les indications et contre-indications des différentes molécules (paracétamol, néfopam, tramadol, kétoprofène, dexaméthasone)

LIDOCAÏNE

Lidocaïne, Xylocaïne® 10 mg/mL ; pas de dilution

Dose d'induction : 1,5 à 2 mg/kg en IVL

Dose d'entretien : 2 mg/kg/h IVSE

Pas de dose d'entretien si analgésie péridurale posée en pré-opératoire, et arrêt de la perfusion une heure environ avant la mise en place du cathéter paravertébral / sous pleural par le chirurgien en per-opératoire ou une infiltration chirurgicale.

Contre-indications : antécédent d'hypersensibilité aux anesthésiques locaux ; coronarien instable, insuffisance cardiocirculatoire sévère ; insuffisance hépatique sévère ; troubles de la conduction non appareillés.

KETAMINE

Kétamine, Kétalar® 250 mg / 5 mL

Préparation à utiliser : une ampoule de 250 mg / 5 mL ramenée à 50 mL avec NaCl 0,9%

Dose d'induction : 0,25 à 0,5 mg/kg en IVL

Dose d'entretien : 0,25 mg/kg/h IVSE

CLONIDINE

Clonidine, Catapressan® 0,15 mg / 1 mL soit 150 µg par ampoule

Dose d'induction : 1 µg/kg soit en règle générale « une demi-ampoule » à passer dans NaCl 0,9% 50 mL dès la mise en place de la perfusion.

Dose d'entretien : 0,5 à 1 µg/kg/h, possible à la discrétion du MAR : mais attention à la demi-vie prolongée et au risque de retard de réveil.

Possibilité de répéter la dose d'induction s'il n'y a pas de dose d'entretien en cas de chirurgie longue (> 3 heures) si la fonction rénale est normale (DFG > 60 mL/kg/1,73m²)

Attention au sujet insuffisant rénal et au sujet âgé.

Attention au risque de bradycardie chez le patient sous bêta-bloquant.

Contre-indications : insuffisance rénale sévère (élimination rénale), troubles de la conduction non appareillés, sujet âgé

DEXMEDETOMIDINE

Dexmédétomidine, Dexdor® 200 µg / 2 mL


Préparation à utiliser : une ampoule de 200 µg / 2 mL ramenée dans 20 mL avec NaCl 0,9%

Dose d'induction : 0,5 à 0,8 µg / kg sur 10 minutes, voire dose moindre à la discrétion du MAR.

Dose d'entretien : 0,5 à 1 µg/kg/h possible à la discrétion du MAR, à moduler selon l'activité sympathique

A privilégier chez le sujet âgé et le sujet insuffisant rénal (profil pharmacocinétique en faveur)

Contre-indications : insuffisance hépatique sévère (élimination hépatique), troubles de la conduction non appareillés

	Entité d'application : Bloc Magellan – Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux Emetteur : Service Anesthésie-Réanimation SUD	IN-Ind : 01
	INSTRUCTION	Page : 3/3
PROTOCOLE ANESTHESIE SANS MORPHINIQUES (OPIOID FREE ANÆSTHESIA, “OFA”) EN CHIRURGIE THORACIQUE ADULTE		

Version 1.1 du 03 / 12 / 2019

Participants au groupe d'élaboration : Dr C. Boisselier (PH), Dr A. Germain (PH), Dr V. Perrier (PH)

	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)	
Nom :	DR BOISSELIER	G. LELIEVRE	-	PR OUATTARA	DR ROZE
Fonction :	PHAR, SAR GHS	Ingénieur qualité DQGR		Chef de service SAR GHS	PHAR, SAR GHS
Date :					
Signature :					

IX. Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité de circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »