



**HAL**  
open science

# Anesthésie sans opioïde, consommation en morphine et faisabilité en chirurgie cardiaque : une étude rétrospective

Pierre Schmidely

## ► To cite this version:

Pierre Schmidely. Anesthésie sans opioïde, consommation en morphine et faisabilité en chirurgie cardiaque : une étude rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03182117

**HAL Id: dumas-03182117**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03182117v1>**

Submitted on 26 Mar 2021

**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.

**UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE**

ANNEE 2020

N°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

**(Diplôme d'Etat)**

**PAR Pierre SCHMIDELY**

**NE LE 17 Décembre 1992 A Le Havre (76)**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 JANVIER 2021**

**Anesthésie sans opioïde, consommation en morphine et faisabilité  
en chirurgie cardiaque : une étude rétrospective**

**PRÉSIDENT DU JURY : Professeur Bertrand DUREUIL**

**DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Emmanuel BESNIER**

**MEMBRES DU JURY : Professeur Vincent COMPERE**

**Docteur Vincent SCHERRER**

**Docteur Geoffrey KOUADRI**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

-----

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Loïc FAVENNEC  
Professeur Agnès LIARD  
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

#### ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie

Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile GUERARD-DETUNCO	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël DAOUPHARS

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice MOISAN	Virologie
------------------	-----------



M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI** Informatique

Mme Clémence **MEAUSOONE** Toxicologie

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

<p><b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b></p>
--

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique



## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbations.

## Remerciements

### **A Monsieur le Professeur Bertrand Dureuil**

C'est un honneur pour moi que vous jugiez mon travail de thèse et que vous présidiez ce jury. Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement que j'ai reçu au sein de votre département. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et de ma gratitude.

### **A Monsieur le Docteur Emmanuel Besnier**

Je te remercie pour l'encadrement de mes différents travaux universitaires, et de celui-ci en particulier. Merci pour tes précieux conseils et la mesure que tu sais apporter dans ta direction. C'est un plaisir de travailler avec toi, et j'espère pouvoir encore profiter de ton enseignement dans le service de réanimation cardiaque chirurgicale.

### **A Monsieur le Professeur Vincent Compère**

Je vous suis profondément reconnaissant d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je vous prie d'accepter également toute ma gratitude pour votre enseignement tout au long de mon internat, à la fois sur le plan théorique et pratique.

### **A Monsieur le Docteur Vincent Scherrer**

Merci à toi de juger ce travail ! Et merci d'avoir été le moteur des débuts de l'OFA en chirurgie cardiaque au CHU de Rouen, me permettant ainsi de le réaliser. J'ai toujours apprécié travailler à tes côtés, et j'espère avoir l'occasion de le faire encore à l'avenir.

### **A Monsieur le Docteur Geoffrey Kouadri**

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai un grand respect pour toi en tant que médecin et en tant que personne. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler de nouveau ensemble.

### **A Monsieur le Doyen Benoit Veber**

Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de mon stage en réanimation chirurgicale, et également pour votre appui dans mon projet d'interCHU.

## A ma famille

**A mes parents :** Vous êtes les grands artisans de tout ce que j'ai pu réussir depuis mes débuts sur cette planète, je vous dédie donc ce travail et ce moment qui symbolisent la fin d'une étape et le début d'une autre. Merci pour vos encouragements et vos conseils, merci d'être présent chaque fois qu'il le faut. Vous êtes irremplaçable pour moi, chacun dans votre spécialité. Je vous aime fort fort fort !!!

**A mon frère Marius :** Tu n'étais pas vieux quand on s'est rencontré, mais je savais déjà que tu ferais des étincelles ! Tu deviens un sacré gaillard (énorme et sec !!), généreux, courageux et volontaire, ne changes rien ! Tu prends apparemment le même chemin de carrière que moi cette année, courage à toi c'est un marathon. Dans tous les cas, je serais à tes cotés quoi qu'il arrive !

**A Tim (mon presque frère) :** Toi non plus, tu n'étais pas vieux quand on s'est rencontré ^^ moi non plus d'ailleurs. Nous gardons la même complicité depuis près de 25 ans déjà, et je crois bien que nous la garderons toujours quoi que la vie nous réserve. Tu es un être de lumière, qui me complète, dont l'humour et la culture ne cesse de m'émerveiller ! Merci de faire partie de ma vie. Je profite de ton paragraphe pour embrasser ta merveilleuse femme **Marie Thérèse** : tu es une femme de cœur, et je chérie les moments que nous passons tous ensemble, et depuis quelques mois avec Anne-Charlotte votre petite fille. Avec les supers parents qu'elle a, tout devrait lui sourire dans la vie j'en suis certain !

**A Papipe :** Je garderais toujours le souvenir des monstres terrifiants de ce grand placard, que nous avons occis courageusement à grand coups d'épée de cérémonie, alors que je marchais à peine. Merci d'avoir été là depuis ma naissance ! Je suis très heureux que tu sois présent pour partager ce jour spécial avec nous.

**A Mamie Julie :** Tu es et resteras toujours pour moi une force de la nature. Toujours pleine d'énergie, sachant tout faire (du placo au nougat en passant par la philosophie !). Venir te voir pour chaque vacances au soleil reste pour moi un souvenir vivant, parmi les plus précieux ! Merci pour tous ces beaux moments !

**A Monique :** Merci à toi pour tes conseils et ton soutien depuis toutes ces années. Tu es une personne incroyable, à l'élégance et la finesse rare. Parmi les premières self-made women de son temps ! J'espère que nous pourrons partager ce moment particulier, et plein d'autres encore !

**A mes cousins Alizée et Alec :** On a vraiment fait les 400 coups tout au long de notre enfance ! J'ai apprécié chaque journée que nous avons pu passer ensemble. J'espère que nous aurons l'occasion de nous voir plus souvent à l'avenir ! Pleins de bonheur à vous !

**A mes cousins dans leur ensemble, Tom, Elia, Jade, Yanis, Lilou :** On ne se connaît pas tous très bien, mais nous aurons l'occasion de nous croiser j'espère à l'avenir pour changer ça.

**A mes tantes et oncles, Martine, Isabelle, Daphnée, Fred, Alain :** J'ai pleins de supers souvenirs d'enfance en tête avec vous, c'est toujours un plaisir de pouvoir se revoir !

**A ceux qui ne sont plus là : Mamie Pipe,** tu me manques beaucoup ! Chaque souvenir à le goût de ces petits pains au lait avec une barre de chocolat que tu nous donnais le soir. Je ne t'oublierai pas. **A Papi d'Antibes,** quelque part je te dédis également ce jour spécial. J'aurais donné beaucoup pour que tu sois là, et pour te connaître en tant qu'adulte ! Tu restes pour moi un exemple d'accomplissement et de générosité. Tu me manqueras toujours.

### **A mes amis :**

**A Tim et Marie-Thérèse :** Vous êtes déjà dans la case famille, mais vous méritiez une tête de liste !

**A Alain Renault :** A toi qui est probablement mon parrain auto-désigné, merci de m'avoir accompagné depuis une bonne vingtaine d'année ! Tu étais là à chaque étape, et tu n'es pas étranger à celui que je suis aujourd'hui. Merci pour tous ces beaux moments, balades, parties de pêche, bateau, ... Je te dois probablement mes premiers pas dans la cuisine et dans le bricolage, ainsi que le goût des bonnes choses et du travail bien fait (tout travail mérite salaire !!) ! J'espère que la vie nous réserve encore pleins de supers week-ends et autres vacances en Bretagne ! **A Marie-Pascale,** ton « loustic ^^ », je t'embrasse très fort. Que des bons souvenirs en tête ! Vous êtes à vous deux un de mes îlots, un de mes ports d'attaches dans la vie. Pourvu que vous le soyez pour toujours !

### **La fine équipe de Fontaine :**

**A Théo :** mon pote et voisin de la première heure ! Depuis les parties de Time Splitter et de badminton, des premiers jours de l'an alcoolisés jusqu'à aujourd'hui, on fait un sacré bout de chemin. Nés à 2 jours d'intervalle rappelons-le ! Notre amitié compte toujours autant pour moi ! Il faut vraiment qu'on arrive à se croiser plus souvent ☺.

**A Basilou :** C'est pareil, on se connaît depuis un sacré bout de temps maintenant ! De la première année à aujourd'hui, on ne s'est pas trop mal débrouillé dans ces études qu'on attendait avec impatience, il y a 10 ans maintenant ! Les Jean Pi, les apéros de la P1 (avec Jena Lee !!), les soirées fontenoises à grand coup de lampes solaires et de lancer de WC ! On a fait un sacré paquet de conneries ! Et je pense qu'on en fera encore bien d'autres tous les deux ! (Mais peut-être pas du calibre de la chariote du Diable ^^). Un bisou à **Camille Miel** en même temps : c'est toujours un plaisir de se voir et partir en vacances ensemble ! A nous deux on met un peu d'organisation dans ce bazar xD Ils seraient perdus sans nous !

**A Nono :** Ami depuis la classe de neige de 5eme (je crois), on a du plus ou moins tout partager, (si si quand on y pense ^^), bon et mauvais, sans faiblir ! C'est toujours un grand plaisir de pouvoir refaire le monde avant et après un bon repas et un excellent vin ! Il y en aura plein d'autres j'en suis sûr ! Un coucou à ton **Elise** en passant, à bientôt pour un petit dîner à la maison.

**A Roums :** Un sacré paquet de bêtises encore ! Pote de la toute première heure en 6ème, on ne s'est jamais perdu de vue ! Tennis, Warhammer, plein de supers souvenirs ! Hâte de reprendre la raquette pour la reprise des cours de tennis (15 ans après mince).

**A Max :** On ne s'est pas croisé depuis ton mariage, faute au boulot et à la distance... ! Mais je garde de très bon souvenirs de massacre d'orties déguisées en orques pour l'occasion, on était pas vieux mais parfois ça me tente encore ^^ !

**A Antoine Deslandes :** On ne se connaît que depuis la première année, mais quelle rencontre ! Toujours un super souvenir de ces fastueux repas (les basses côtes !) arrosés de supers vins, premières étapes de notre culture en la matière, qui ne cesse de se développer depuis !

Dédicace en passant à **Camille Tignol**, qui n'est pas de Fontaine, mais qui l'aurait mérité ! Grand artisan de la retraite de Mr D, je pense n'avoir jamais eu de plus gros fou rire que l'épisode de la cuillère et l'inflation en SES ! Garde la forme !

Merci les gars, on s'est vraiment marré ! Et ce n'est pas fini !

### **La Team de l'externat**

**A Thomas Gerome :** Depuis le premier jour de la P2 à nos débuts d'interne, ça commence à faire un bout ! Pleins de soirées mémorables, des supers vacances ! Même sans se voir parfois pendant un moment, on reste amis comme à nos débuts... Mais faudrait tout de même qu'on se croise plus souvent ! Un bisou à **Florent** du coup en passant aussi, désolé de pas avoir pu être là pour ta thèse, j'espère que tu pourras être à la mienne ^^ !

**Au Yanou :** Grand maître des arts martiaux à l'air faussement féroce, tu es une personne que je suis fier de compter parmi mes amis. Le cœur sur la main sans en avoir l'air, ta gentillesse te perdras ! Bientôt compère de navigation, on a pleins de supers moments à venir (en essayant de pas se vautrer !). Tour de Bretagne en F18 !!!

**A Alice et Tiffany :** Pleins de supers souvenirs de soirée avec vous ! Tiffany avec ses croissants à 8h du mat sans prévenir. Alice merci pour ton soutien le jour où j'ai dû porter le Deslandes fin soul sur mon dos, je me serais senti très seul sans toi !



**A Amandine Gruel :** Dernier membre incorporé à la Team D4, cette année-là n'aurait pas été pareil sans toi, sans parler de la Thaïlande ! Maintenant qu'on fait le même métier, peut-être qu'on retravaillera un jour ensemble qui sait !

**A Margault Urvois :** Présente fidèle au poste à chaque soirée rue Beauvoisine, on s'est un peu perdus de vue depuis l'internat, mais je promets que si tu ne pars pas à Nice, on remédiera à ça !

**Et aussi ...**

**A Benoit et Susan :** le Bacchus de l'ancien temps restera mon bar à vin préféré entre tous. Je suis content de vous avoir rencontré grâce à lui ! C'est toujours un plaisir de passer à la cave pour un nouveau canon d'anthologie. Une fois revenus à Rouen en Novembre, ce sera mon tour de vous inviter dans mon perchoir !

**A Emma Gestin :** On s'est vu grandir ! Et je chéris chaque moment que nous avons pu partager. C'est toujours un plaisir de se revoir ! Profite bien de la vie dans le Nord lillois ☺.

**A Morgane :** Merci à toi qui a partagé ma vie pendant plus de 4 ans. Je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui sans toi et tout ce que nous avons partagé. Merci de ton soutien sans faille, et de m'avoir supporté au jour le jour. Tu es une personne pleine de passion, de gentillesse, de douceur, mais surtout une Femme avec un grand F, d'une grande force de caractère, ne l'oublie jamais. Tu mérites la plus belle des vies, je ne suis pas celui qui peut te l'offrir, mais tu feras toujours partie de moi.

**A Pascal et Catherine :** Vous m'avez accueilli au sein de votre famille avec beaucoup de gentillesse et de générosité. J'ai apprécié chaque moment que nous passons ensemble. Profitez bien de la vie, vous méritez le meilleur !

### **A mes collègues (et aussi amis)**

**Du bloc de Dieppe :** Merci à **Nico** (le meilleur surfeur gamer), **JC** (le patron), **Nath** et **Quentin Robert** (chef ! Merci pour mes premières péri) pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'anesthésiste. C'était vraiment un plaisir de venir bosser avec vous chaque jour (avec **Maman Maud**, **Etienne** et **Caro**). N'oublions surtout pas une des meilleurs team d'IADEs avec qui j'ai pu travailler et rigoler ! **Gwen**, **Mimi**, **Nico**, **Jean louis**, et toute la bande ! Vous avez été vraiment super, et j'espère qu'on pourra un jour rebosser ensemble, maintenant que je grandis ^^.

**De la réanimation du Havre (ma ville natale !)** : Le grand manitou **Eric**, le pilote **Guillaume** (ta voiture est une perle, vraiment !), **Medhi** le sage, **Edouard** (toujours à fond), **Marc** ses moustaches et ces citations latines parfaitement placées (et gare à la SPD !), **Anne Claire** (qui a rejoint ses montagnes), et **Victoria** (reine autoproclamée du pamplemousse).

Je n'oublie pas mes compères de stage : **Baptiste, Quentin, Mathilde et Mathilde**, et bien sûr **Léa** !

De la **réanimation chirurgicale cardiaque** : coup de cœur c'est le cas de le dire ! Un concentré de supers docs et de non moins supers infs ! Vous m'avez accueilli pour mes premiers pas au CHU, merci de m'avoir appris tant de choses !

L'ex CUF **Schesche** (« si tu as une question, tu hésites, sinon wikipedia, et si tu as un problème, crée un forum sur doctissimo =P allez bonne nuit ! »).

**Vero** (« Attention aux fautes sur les observ, ou je vous mords ! »), **Caroline** (à l'époque), **Nathalie et Gioia** (pas de stress, on gère), **Julien** (la coolitude bretonne, c'était toi pour mon premier VD), **Elizabeth** (on va lui faire de la VNI aux petits oignons), **Etienne** (la force tranquille), **Victor** le doyen, **Frisou** (le bordelais qui s'ignorait encore), **Geoffrey** (Tiens on va lui faire une petite écho à lui !), **Antoine Ghemired** (le seul et l'unique) et bien sûr **Manu** (merci encore la gestion de tout l'universitaire de mon internat).

Un grand merci également à l'équipe des IDE, dont certains ont participé à un trashage mémorable dont le service porte encore des marques : **Antho** (le papa ! hâte de te retrouver au bloc) **Rémi, Léo** (spéciale dédicace au cadeau de Noël de Seb xD), **Maureen** (toujours en soirée !), **Adeline** (tu m'auras raté avec ton saut de bétadine), **Camille, Push** (attention les lunettes), **Soizik, Damien, Anne So, Lucille, Suzy, Marion, Amandine, Marine, Amélie, Cyril, Isa, Marylin... Et toute la bande** ! Sans oublier **Sabrina** qui m'a aidé pour les dossiers, et deux supers cardiologues, **Arnaud et Catherine**.

Et le meilleur pour la fin : les co internes qui m'auront fait le plus rire je crois, la dream team de réa card : **Thomas Lecanu** dit l'athlète (« Je l'ai rempli comme une loutre !!!! » C'est toujours un plaisir de bosser avec toi, je t'adore malgré ton amour des marseillais ^^ Et encore merci pour le déménagement) **Mathilde Ramier** (toujours la classe, toujours au top ! « Les gars, en Avril je pars, je ne reviens pas ! ») et **Benjamin Durey** dit le parisien (spécialiste français du choco pousse, « vole petit papillon ! ») Attention les enfants, le rhum arrangé, c'est traître ... !

**A l'équipe de l'ambulatoire et du BU** : Super ambiance côté docs et côté IADEs, vous m'avez beaucoup appris ! Je ne pourrais pas citer tout le monde, faute de place, alors mes excuses si j'en oublie. Les docs : **Anne Foutel** (THE force tranquille du CHU), **Pauline Garel et Alex Bergis, Pr Compère, Les Véro, Jérôme, Eugénie, Nancy, Stéphanie, Gaëlle...** Les IADEs : **Greg** (la bouteille de SHA dans le caleçon pendant l'IOT du Cormack III c'était vache !) **Bastien** (pro des échecs), **Loic, Christophe, Coco, Jean Paul** (avant la reconversion), **Will** (un jour j'aurais une Porsche aussi ^^), **Vincent, Elvire**, et j'en oublie plein ! Mes cointernes de l'époque, l'excellent **Jerémy Peuchot**, et bien sûr l'accent du Sud à Rouen, **Fred Cabezuelo** !

**A l'équipe de réanimation chirurgicale** : Un stage qui marque la fin du début, et le début de la fin de l'internat d'Anest-réa à Rouen. J'ai appris tant de choses pendant avec vous ! Une équipe de MAR au top : **Emilie** (ça va être carré !), **P-G** (hemodynamic power), **Philippe** (on va se faire un point bactériolo), **Edgar, Thomas Clavier et Mr Veber** bien sûr ! Et une team de CCA dans la même veine : **Jean Selim** (la preuve vivante qu'on peut être une

pointure et super cool ! J'aurais aimé que tu puisses être là le jour J... Hâte de retravailler avec toi en thoracique !) **Sébastien Franchina** (ce petit sourire en coin, c'est l'italien qui ressort), et **Edouard Beignot** (le mec pilote des avions, rien que ça). Des cointernes géniaux également, qui ont rendu ce stage si agréable : Le patron du planning, cheffe de file et bien aimée référente **Iris Pineau**, qui fait un super job pour nous depuis le début de notre internat, merci encore ! Je m'excuse encore de t'avoir lâché en dansant le rock sur la table à l'internat, plus de peur que de mal !), **Anaïs** (cœur cœur !!), **Thomas** (encore avec ses loutres), **Perrine** (la maman, la lady, le futur de la réa rouennaise), **Maud** (un peu une maman aussi, la première interne de réa qui m'a supporter en d4 alors qu'elle commençait son premier semestre), **Patricia** (arrête de m'espionner par ta fenêtre hein !), **Hugo** (ça va bien se passer, on sourit et on fait coucou ! On a bien ri), et les deux petits nouveaux de l'époque, les remarquables **Jordan** et **Bastien** (c'était chaud mais vous avez géré). Et des IDE de compétition, **Béné**, **Camille**, **Maxime**, le **Dr Courbe**, les **Agathes** pour n'en citer que quelques-uns !

**A l'équipe de Pédiatrie** : Merci à **Lucie Todesco** pour la transmission de son travail de thèse, qui sera un jour mon mémoire quand j'aurais terminé la rédaction... ! Merci pour ta gentillesse et tes supers cookies de garde, au beurre de cacahuètes, absolument divins. Merci à **José**, **Hélène**, **Véronique**, **Violaine**, **Aliénor**, **Jérôme** pour leur accueil le temps d'un été !

J'en profite pour remercier **Jordan Goye**, revu à l'occasion de ce stage, avant son départ pour la Suisse : Tu le premier interne d'anesthésie qui m'a encadré au BVT en D4, tu as plus que confirmé mon choix pour cette spécialité ! **Eric**, **Marie-claire**, **Marie-Mérodie**, **Sylvie** et **Vanessa** y avait également participé, merci à eux.

**A l'équipe de l'excellent BUD** : Avec au premier rang, l'irremplaçable **Greg Wood**, au bloc comme en réa chir, exemple de coolitude, de savoir et de sang froid en toute situation ! Je reprendrai les mots de Lucie Todesco, « quand je serais grand, je voudrais être comme Greg Wood ... ! » et sa super équipe de docs : **Le Corse Lydian**, connu de tous (de très bons souvenirs de pain au chocolat en sortie de garde de mater particulièrement hardcore) Lydian arrête la mater, cette poisse c'est pas croyable. **Mathilde Logeay** (merci d'être venu au secours de Lydian et moi à la mater, en courant de réa chir avec des crocs, c'était un sacré sprint), et bien sûr **Alex**, **David Tillot** (mon parrain), **Yannick**, **Arlette**, **Christelle** et **Juliette**. Je cite en dernier **Mamar**, que j'aurais tout de même rencontré pour son dernier couscous en tant que titulaire avant la retraite. Je compte sur Lydian pour perpétuer cette tradition délicieuse. Le BUD ne serait rien sans ses **supers IADEs**, que je remercie tous pour leur accueil et leur bienveillance avec tous les internes qui passent dans ce service.

**A l'équipe de la réanimation neurochirurgicale** : On aura vécu la première vague de Covid en réa poly, ce n'était pas simple, mais on a tout de même réussi ! **Alex** et **Pauline**, encore, toujours sur la brèche, **Jean Glenisson** dit Casanova (ce sont les cheveux !), **P-E** (le caennais d'origine), et **Rémi Mallart** (l'ancien pres). J'aurais connu l'espace de quelques mois un grand monsieur, dans la personne de **David Berstein**, qui nous a quitté trop tôt. En peu de temps, j'aurais beaucoup appris grâce à lui au bloc et en réa, je le remercie pour ça.

Au 63 comme dans chaque autre service, j'ai eu l'occasion de travailler avec pleins d'internes, devenus séniorisés puis chef, qui m'ont également enseigné une bonne partie de mon métier. Je pense à **Julie Ramen** (recroisée à Foch avec grand plaisir), **Thomas Elie** (A quand cette dégustation de vin ??), **Yan Sacuto** (la montre, quelle merveille !), **Marc Selim** le surfeur (« ça va Marc ? Non et toi ? »), **Fred M'Sellati**, **Benoit Froemer** (ça vient ces blocs axillaires ?), **Anais Crey**, **Arnaud Bitner**, **Zoé Demailly**, **Gérémy Arlove** (Dr love), **Camille Bresson**. Ont suivi ensuite **Alban**, **Laure**, **Xavier**, **Céline**, **Maxime**, **Pierre B** et **Pierre P**, **Mathilde**, **Godefroy**...

Une petite pensée également pour tous les cointernes que je n'ai pas encore cité, côtoyés en stage pour la plupart, avec qui je travaillerai côte à côte dans les années à venir : **Xavier** (le papa), **Geo** (le Macumba t'aura réussi), **Christian**, **Gautier**, **Johan**, **Floriane** (on a fait du chemin depuis la physio respi/dig en P2 !), **Wilfried** (ou Don Juan ?), **Tim**, **Marc**, **Djouher**, **Charles et Doria** (**63 POWER**, Réa poly avec ou sans dialyse ??), **Camille** (la toulousaine, je t'ai sauvé ton casier n'oublie pas !), **Rémy**, **Alice**, et tous les autres !

Ils n'auront probablement pas l'occasion de lire ces mots, mais je remercie également l'équipe du bloc de **l'Hôpital Foch** qui m'a accueilli pour mon 8<sup>ème</sup> semestre. C'était une expérience irremplaçable, j'ai appris tout ce que j'ai pu pendant ces 5 mois bien trop courts. Merci à **Morgan le Guen** pour sa disponibilité et son accueil ! J'ai eu l'honneur de rencontrer des médecins géniaux (**Valentina**, **Virginie**, **Maxime**, **Isabelle**, **Julien**, **Nguy**, **Thierry**, **Camille**, **Isabelle**, **Olivier**, **Sébastien**, **Alexis**, **Céline**, **Tommy** et tous les autres) et une équipe d'**IADeS** simplement incroyable (**Nadia**, **Carole**, **Thomas**, **Guillaume**, **Vincent**, **Marie-ange**, **Catherine** et toute la bande !). Chaque repas de garde était un enchantement. Un grand merci à vous tous !

Je salue également mes cointernes parisiens, qui m'ont accueilli tout provincial que j'étais ^^ **Quentin** (dit référent Lewis santy), **Charles** (maître du planning), **Selim** (urgences thèse et mémoire pour avant-hier), **Sofia**, **Clémentine**, **Baptiste** (la sieste c'est sacré) et **Georges**.

Le mot de la fin (« le meilleur pour la fin » encore une expression tu vois !) pour **Valentina Assenzo**, tellement de choses à t'écrire, trop ! Tu sais déjà l'essentiel, mais je te dirais, et je t'écrirais le reste sur de longues années j'espère. En italien ça pourrait donner : Dai il significato più bello alla mia vita, Amore mio.

Il me reste à remercier aussi **Noel**, rencontré à Dieppe et au Belvédère (Tu m'as appris les premières péridurales !), et tous ceux que j'ai involontairement oublié (toutes mes excuses !).

## Table des matières

Remerciements.....	12
Table des matières.....	20
1. Introduction.....	22
1.1 Justification scientifique.....	22
1.2.3 Nociception périphérique.....	24
1.2.4 Nociception centrale.....	25
1.2.5 Voies descendantes de contrôle.....	26
1.3 Physiopathologie de la douleur périopératoire.....	29
1.3.1 Douleur postopératoire.....	29
1.3.1.1 Mécanismes périphériques.....	30
1.3.1.2 Mécanismes centraux.....	30
1.3.1.3 Spécificité de la chirurgie cardiaque.....	31
1.3.2 “Douleur” per-opératoire.....	31
1.4 Pharmacologie des morphiniques appliquée à l’anesthésie générale.....	32
1.4.1 Généralités.....	32
1.4.2 Mécanismes et sites d’actions.....	32
1.4.3 Pharmacodynamie.....	34
1.4.3.1 Action sur le système nerveux central.....	34
1.4.3.2 Action sur l’appareil respiratoire.....	36
1.4.3.3 Action sur l’appareil uro-digestif.....	37
1.4.3.4 Action sur l’appareil cardiovasculaire.....	37
1.4.3.5 Tolérance et addiction.....	38
1.4.4 Pharmacocinétique.....	38
1.5 Pharmacologie des analgésiques non morphiniques appliquées à l’anesthésie générale.....	39
1.5.1 Anti-inflammatoires.....	39
1.5.2 Anesthésiques locaux.....	40
1.5.3 Antagonistes spécifiques des récepteurs NMDA.....	41
1.5.4 Alpha2-agonistes.....	42
1.6 L’OFA en 2020.....	42
2. Matériel et méthodes.....	45
2.1 Design de l’étude et population étudiée.....	45
2.2 Préopératoire.....	45
2.3 Protocole opératoire.....	45
2.4 Prise en charge en réanimation chirurgicale cardiaque.....	47

2.5	Objectif principal.....	48
2.6	Objectifs secondaires .....	48
2.7	Critère de jugement principal.....	48
2.8	Critères de jugement secondaires .....	48
2.9	Analyse statistique.....	49
2.9.1	Analyse bivariée .....	49
2.9.2	Score de propension .....	50
2.9.3	Appariement .....	50
2.9.4	Analyse des critères de jugement .....	50
3.	Résultats.....	51
4.	Discussion.....	60
5.	Conclusion .....	65
6.	Bibliographie.....	66
7.	Annexes.....	70
8.	Abstract.....	71

# 1. Introduction

## 1.1 Justification scientifique

L'utilisation de la morphine et ses dérivés est largement répandue depuis les années soixante dans le contexte périopératoire. Historiquement, l'anesthésie générale reposait sur l'obtention d'un coma artificiel permettant la réalisation d'un geste chirurgical au moyen d'un hypnotique puissant. Ces médicaments, administrés à très fortes doses en monothérapie, causaient quasi systématiquement un effondrement du débit cardiaque, plus ou moins associé à une histaminolibération. L'emploi de dérivés de la morphine, en association avec l'hypnotique au cours d'une intervention chirurgicale, a permis de prévenir les stimuli nociceptifs liés à la protection des voies aériennes, notamment la laryngoscopie, et de contrôler ceux directement liés au processus chirurgical, atténuant ainsi les variations hémodynamiques liées à la perturbation du système sympathique <sup>1,2</sup>. Cette association hypnotique/morphinique est devenue la « norme » de l'anesthésie moderne en limitant les posologies d'hypnotiques, diminuant de ce fait leurs effets secondaires, notamment cardiovasculaires, et assurant l'analgésie des patients en postopératoire.

Cependant les dérivés morphiniques sont également source d'effets secondaires qui leur sont propres. Ces effets indésirables sont multiples, à la fois immédiats, sur le plan respiratoire ou encore digestif, et retardés, notamment sur le plan cognitif. Ces molécules possèdent également des propriétés immunosuppressives et d'altération de la fonction surrénalienne pouvant favoriser l'apparition d'infections post-opératoires <sup>3,4</sup>. De plus, même si à court terme leur usage procure un puissant effet antalgique, il a été démontré à moyen terme, mais également parfois dès les premières utilisations, le développement d'hyperalgésies secondaires, corrélées à la dose et la durée d'administration <sup>5,6</sup>. Enfin, il existe actuellement une suspicion d'augmentation de l'invasivité et de la récurrence des processus néoplasiques lors de l'exposition aux morphiniques, mais dont l'impact clinique reste incertain <sup>7</sup>. Cette constatation des effets secondaires liés aux opioïdes a d'abord conduit dans les années 1990 au développement de l'analgésie multimodale, reposant sur une association d'antalgiques non basés sur la morphine, dans le but de diminuer son administration. Ce concept d'analgésie multimodale postopératoire a ensuite été élargi par la recrudescence des nouvelles techniques d'anesthésie locorégionale. Cependant, ces différentes pratiques ne sont pas toujours applicables pour le temps peropératoire, notamment en chirurgie lourde. Le développement d'une stratégie d'anesthésie générale évitant ou limitant l'utilisation de morphiniques, tout en

conservant une stratégie d'inhibition des stimuli nociceptifs pendant le temps opératoire, restait à faire.

L'« **opioïd free anesthesia** » ou « **OFA** » est un concept d'anesthésie existant depuis les années 2000, mais dont le développement est devenu exponentiel ces dernières années. Comme son nom l'indique, il comprend toute stratégie d'anesthésie générale n'utilisant pas de dérivés morphiniques en peropératoire. Ce concept d'OFA est basé sur l'utilisation d'une association médicamenteuse permettant de bloquer les réactions physiopathologiques délétères liées aux stimuli peropératoires (neurovégétatives et nociceptives), en association avec un hypnotique, en lieu et place d'un dérivé morphinique. Plusieurs molécules sont ainsi éligibles : dexaméthasone, lidocaïne, kétamine, bêtabloquant (esmolol), dexmédétomidine, sulfate de magnésium pour les principales. Utilisées en association, elles permettent, comme les opioïdes, un contrôle des variations du tonus sympathique en peropératoire, et également d'optimiser l'analgésie postopératoire précoce.

## 1.2 Rappels : Physiologie de la douleur

### 1.2.1 Généralités

L'association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain - ISAP) définit la douleur comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ». Classiquement, plusieurs aspects de la douleur sont ainsi décrits :

- L'aspect **sensori-discriminatif**, qui correspond au décodage de la qualité (brûlure, piqûre), de l'intensité, de la durée et de la localisation de la douleur.
- L'aspect **affectif** et **émotionnel**, qui correspond à l'interprétation directe du stimulus douloureux, son caractère désagréable, pénible, voir insupportable.
- L'aspect **cognitif** et **comportemental** qui correspond quant à lui aux réactions de défense, voir l'anticipation d'une douleur, consécutive à une mémorisation.

La douleur repose donc sur un processus conscient, qui fait écho à un phénomène physiologique basé sur la nociception.



### 1.2.2 Nociception : définition

La nociception correspond à l'ensemble des mécanismes mis en jeu en réponse à une stimulation qui menace l'intégrité de l'organisme. C'est un **processus physiologique neurologique** permettant d'encoder et de transmettre par le biais du système somatosensitif deux modalités sensibles qui sont la douleur et la sensibilité thermo-algique. Elle aboutit à des réactions comportementales et des réflexes somatiques et/ou végétatifs de défense.

### 1.2.3 Nociception périphérique

Les récepteurs qui répondent de façon sélective aux stimuli engendrés par les lésions tissulaires sont appelés **nocicepteurs**. Ils correspondent aux terminaisons libres des fibres **A $\delta$**  et **C**, qui forment des arborisations plexiformes dans les tissus. Ces récepteurs comportent trois caractéristiques communes :

- Un **seuil d'activation élevé** (stimulation intense nécessaire au déclenchement du potentiel d'action)
- Une capacité à coder l'**intensité** du stimulus (réponse proportionnelle à l'intensité du stimulus)
- Une capacité de **sensibilisation** (répétition du stimulus permettant de diminuer le seuil de déclenchement du potentiel d'action et d'augmenter l'activité des nocicepteurs, à l'origine de mécanismes tels que l'**hyperalgésie** et l'**allodynie**).

Il existe 2 types de nocicepteurs selon le type de stimuli et la nature des fibres nerveuses mises en jeu : les mécanonocicepteurs et les nocicepteurs polymodaux.

- Les mécanonocicepteurs prennent en charge les stimuli douloureux mécaniques (pression, étirement). Ils sont situés à l'extrémité des fibres **A $\delta$** , fibres nerveuses de petit calibre et faiblement myélinisées, qu'on retrouve principalement au niveau cutané (épidermique et dermique) et au niveau viscéral (sensibilité à la distension des organes creux). L'information délivrée correspond à une douleur localisée et précise, à type de piquûre, brève.
- Les nocicepteurs **polymodaux** prennent en charge les stimuli mécaniques, chimiques et thermiques, principalement aux niveaux musculaires, tendineux et articulaires. Ils sont situés à l'extrémité des fibres **C**, qui sont non myélinisées.

L'information délivrée correspond à une douleur diffuse, mal localisée, tardive, à type de brûlure, durable.

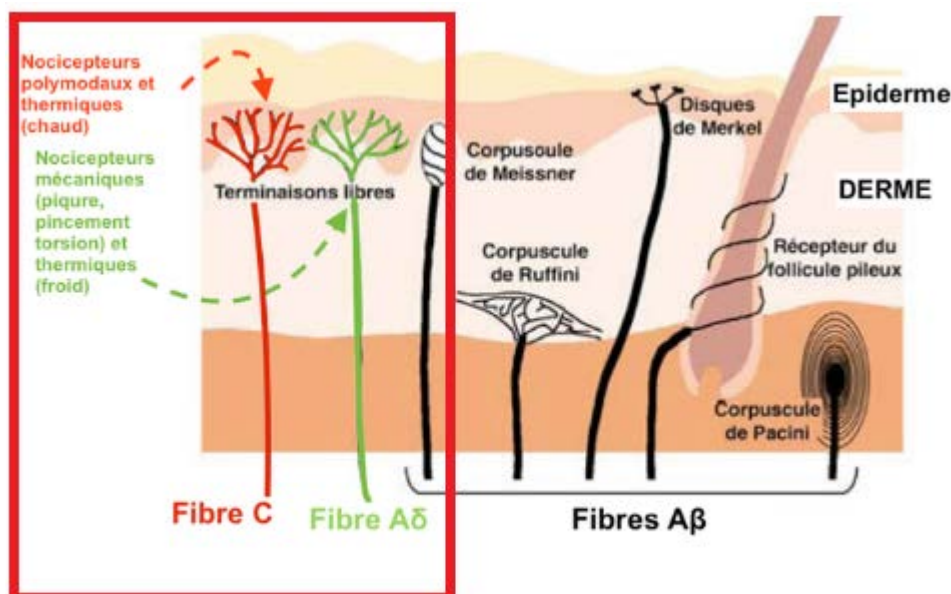


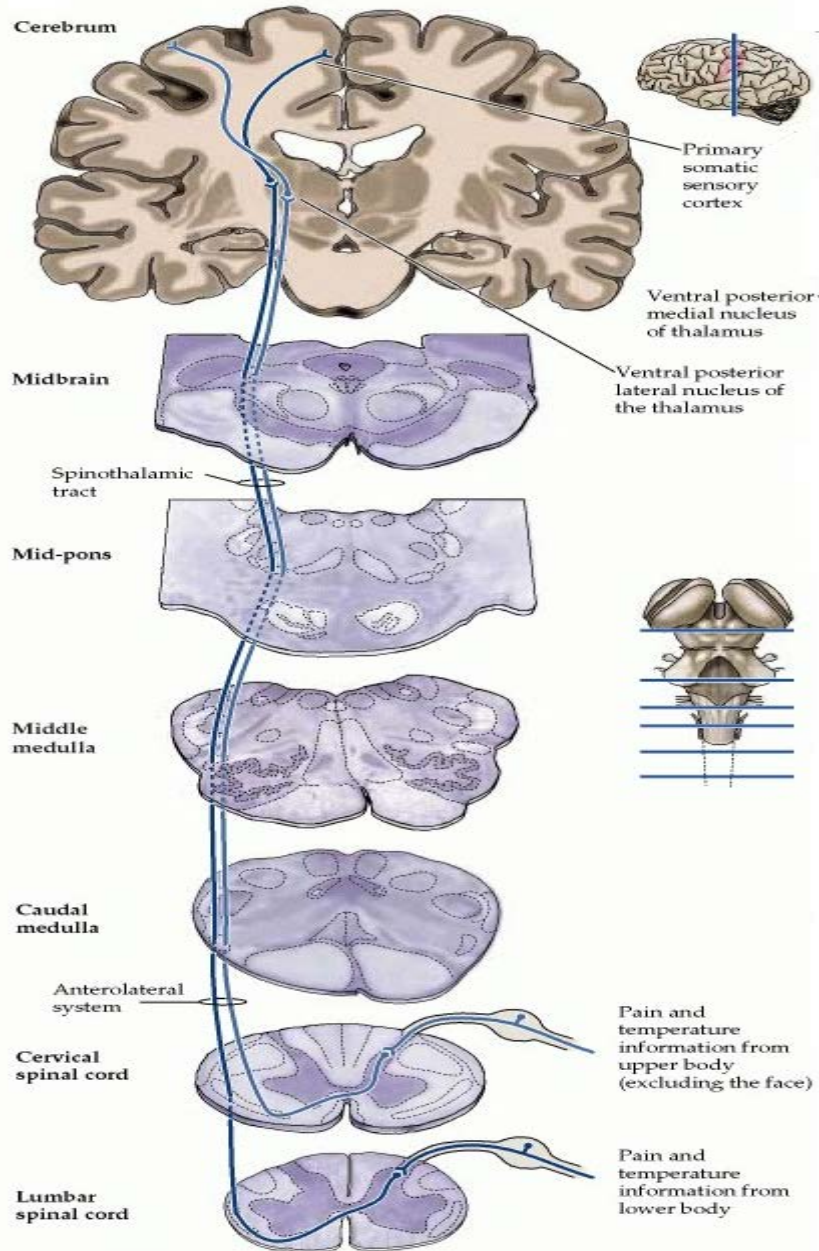
Figure 1. Nociception périphérique

#### 1.2.4 Nociception centrale

Quand un stimulus douloureux déclenche un potentiel d'action via un nocicepteur (transduction du signal), la dépolarisation est conduite le long de la fibre nerveuse vers la **corne postérieure de la moelle**, via une propagation saltatoire et continue, d'autant plus lentement que la fibre est faiblement, ou non myélinisée.

Une fois parvenue à la corne postérieure de la moelle épinière, l'information douloureuse est transmise au système nerveux central via un relai spinal. Les fibres Aδ font synapse (neurotransmission au glutamate) dans la couche **I** et décussent pour former le **faisceau néospinothalamique**. Les fibres C font synapse dans la couche **V** (neurotransmetteur à la substance P), décussent et donne le **faisceau paléospinothalamique**.

Le faisceau spinothalamique rejoint d'abord le tronc cérébral, où il possède des projections au niveau du bulbe rachidien (système neuro-végétatif), de la zone réticulée (éveil), de l'hypothalamus (système neuro-endocrine) et du système limbique (mémoire, anxiété). Puis un deuxième relai a lieu au niveau du thalamus homolatéral, pour atteindre le cortex somato-sensoriel (aires corticales S1, S2).



**Figure 2.** Voies ascendantes de la sensation nociceptive : le système spino thalamique (Neuroscience. 2nd edition)

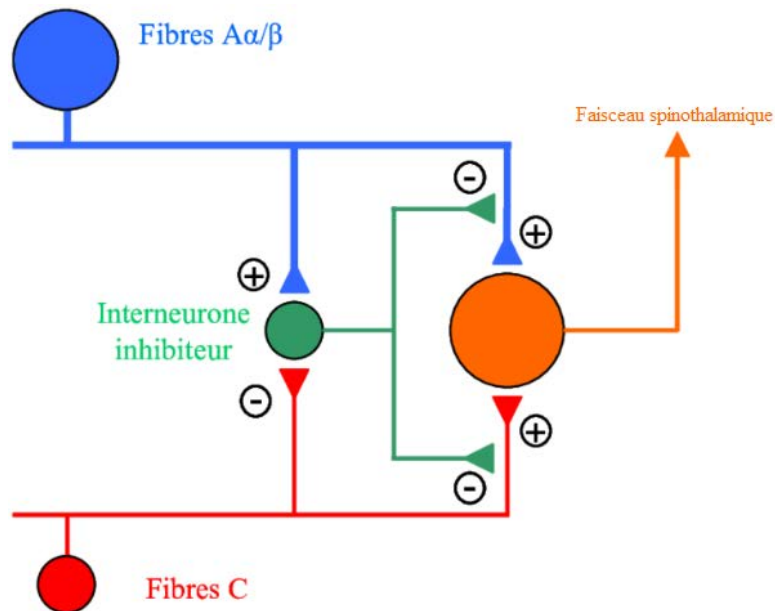
### 1.2.5 Voies descendantes de contrôle

La transmission spinale des messages nociceptifs est sous la dépendance de plusieurs systèmes de contrôle descendants, **inhibiteurs** et **facilitateurs**. Ceux-ci sont classés en deux groupes selon l'origine des mécanismes d'inhibition qui leur donnent naissance : **segmentaire** et **supraspinale**.

### 1.2.5.1 Contrôle segmentaire

L'activation des afférences cutanées de gros diamètre responsables des sensations tactiles peut déprimer les réponses de neurones spinaux aux stimuli nociceptifs. Il est généralement admis que ces phénomènes sont déclenchés par l'activation des seules fibres A $\delta$ , mais c'est bien de l'activation de fibres A $\beta$  que résultent les inhibitions les plus puissantes. Ces effets, d'origine essentiellement métamérique, dérivent directement des propriétés des neurones de la corne postérieure dont une partie est bien excitatrice, mais une autre inhibitrice. Appliquées sur cette dernière, des stimulations non nociceptives mais répétitives sont capables d'inhiber les réponses déclenchées par stimulation de la partie excitatrice du champ récepteur. Ce mécanisme est à l'origine du développement de la théorie dite du « **gate control** » par Melzack et Wall dans les années 1960 <sup>8</sup>. Selon cette théorie, la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance entre les influences excitatrices et inhibitrices, et la douleur ne survient que lorsqu'il y a rupture d'équilibre en faveur des messages excitateurs, soit par « excès de nociception », soit par déficit des contrôles inhibiteurs. La mise en jeu des afférences de gros diamètre augmenterait l'activité de certains interneurons inhibiteurs au niveau de la corne postérieure de la moelle, qui jouerait ainsi le rôle de "gate control", tandis que l'activation des fibres fines C et A $\delta$  aurait plutôt pour effet de diminuer ce tonus inhibiteur.

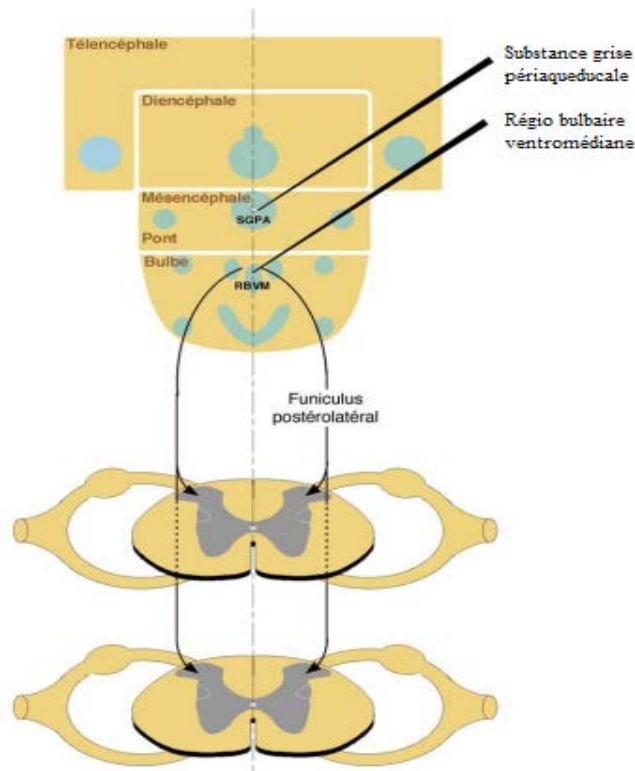
Par ailleurs, les couches superficielles de la corne postérieure sont particulièrement riches en **récepteurs opioïdes** dont bon nombre sont situés sur les terminaisons des fibres afférentes primaires de tout diamètre. Certains interneurons de ces mêmes couches contiennent également des récepteurs opioïdes, notamment sensibles aux endorphines. Si leur signification fonctionnelle reste encore obscure, leur efficacité potentielle est démontrée sans ambiguïté chez l'homme. Ainsi, une injection intrathécale ou périmédullaire d'un opioïde induit une dépression directe de la transmission des messages nociceptifs dès l'étage médullaire <sup>9</sup>.



**Figure 3.** Modèle du “Gate control” selon Melzack et Wall (*Thibault, 2009*)

### 1.2.5.2 Contrôle supraspinal

La plupart des mécanismes de contrôle au niveau supraspinal sont exercés depuis le **tronc cérébral**. Les contrôles d’origine thalamique, hypothalamique et corticale sont moins bien connus. La stimulation localisée de la **substance grise périaqueducale** et de la **région bulbaire ventromédiane** serait ainsi capable d’induire une profonde analgésie sans affecter les autres fonctions sensorielles. Cette analgésie pourrait résulter de l’activation de voies inhibitrices descendantes qui bloquent la transmission spinale des messages nociceptifs, en libérant la sérotonine et les opioïdes endogènes dans les couches superficielles de la corne postérieure de la moelle. De nombreuses autres régions du tronc cérébral seraient également capable d’inhiber la transmission spinale des messages nociceptifs. Certaines de ces voies agiraient notamment au niveau spinal par l’intermédiaire de récepteurs adrénérgiques alpha-2.



**Figure 4.** Voies descendantes du contrôle supraspinal (*Le Bars et al, EMC 2004*)

## 1.3 Physiopathologie de la douleur périopératoire

### 1.3.1 Douleur postopératoire

La douleur postopératoire reste la donnée la plus étudiée, étant connue par l'ensemble des patients et du personnel soignant. C'est en effet une forme unique et courante de douleur aiguë. Sa gestion est un des principaux champs d'exercice du médecin anesthésiste-réanimateur. Bien que de nombreuses preuves indiquent qu'un traitement efficace de la douleur postopératoire réduit la morbidité et la durée de ce même traitement, des études récentes démontrent qu'environ 50 à 70 % des patients ressentent une douleur modérée à sévère après la chirurgie, indiquant que la douleur postopératoire demeure parfois insuffisamment traitée<sup>10</sup>. Ceci s'explique probablement par un mécanisme distinct de nociception particulier secondaire au **traumatisme tissulaire chirurgical**, différents d'autres états douloureux, mais également par le manque de connaissances approfondies sur la physiopathologie et la neuropharmacologie de la douleur postopératoire. Pour y remédier, la recherche fondamentale nous propose aujourd'hui d'importantes pistes sur les mécanismes de la douleur chirurgicale. De ce fait, il est maintenant établi que la douleur aiguë après une chirurgie possède une physiopathologie

distincte qui reflète une **sensibilisation périphérique et centrale**, aussi bien que des **facteurs humoraux** contribuant à la douleur au repos et au cours du mouvement.

### 1.3.1.1 Mécanismes périphériques

Le traumatisme tissulaire chirurgical met en jeu plusieurs mécanismes complexes à l'origine des douleurs post-opératoires précoces et retardées.

Premièrement, la lésion tissulaire induit une **activation des nocicepteurs** et une **sensibilisation**, à l'origine d'une douleur continue au repos et d'une réponse accrue à des stimuli minimes, ou **hyperalgésie primaire**. Il existe plusieurs modèles de sensibilisation en fonction du site chirurgical, de la procédure, des organes et des tissus de voisinages mis en jeu.

Deuxièmement, des **médiateurs de l'inflammation** libérés localement et en systémique au cours et après la chirurgie peut contribuer à la sensibilisation des nocicepteurs, dont des prostaglandines, des interleukines, des cytokines et des neurotrophines <sup>11</sup>.

De la même façon, il a été montré une diminution de pH tissulaire, de la pression tissulaire en oxygène et une augmentation de la concentration tissulaire en lactate au niveau du site chirurgical. Ces réponses pourraient induire l'**activation de canaux ioniques** sensibles aux acides <sup>12</sup>.

Enfin, des terminaisons nerveuses peuvent être lésées au cours de la chirurgie, et provoquant ainsi leur activation spontanée <sup>13</sup>. Les potentiels d'action spontanés des nerfs endommagés pourront ainsi être à l'origine de **douleurs neuropathiques**, qui sont parfois présentes précocement dans la période post-opératoire, et peuvent évoluer vers un état douloureux chronique.

### 1.3.1.2 Mécanismes centraux

Les entrées nociceptives au cours et après la chirurgie peuvent déclencher les réponses des neurones nociceptifs au niveau du système nerveux central (sensibilisation centrale), amplifiant ainsi l'intensité douloureuse. Cette amplitude de la sensibilisation centrale dépend de nombreux facteurs, dont la localisation du site opératoire et l'étendue de la lésion. Il existe ainsi des **médiateurs de la sensibilisation spinale** qui contribuent à la douleur et l'hyperalgésie après l'incision, comme le récepteur AMPA, le facteur TNF $\alpha$ , la monoamine oxydase (MAO) B, ou encore la cyclooxygénase (COX) 2.

D'autres mécanismes inhibiteurs de la moelle vont à l'inverse prévenir la sensibilisation centrale après chirurgie, par exemple via des adrénocéphères- $\alpha$  spinaux, les récepteurs pour l'acide  $\alpha$ -amino-butériques (GABA), ou la stimulation des transporteurs de glutamate. Parmi

ces derniers, les récepteurs NMDA spinaux sont la cible de la phosphorylation induite par les opioïdes, qui participent en revanche à l'amplification de la transmission du signal douloureux.

### 1.3.1.3 Spécificité de la chirurgie cardiaque

La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) est une chirurgie majeure, dont plusieurs spécificités peuvent être à l'origine de douleurs postopératoires importantes. Le *gold standard* en terme d'abord chirurgical repose sur la **sternotomie médiane**, qui classiquement est décrite comme moins douloureuse que la thoracotomie, malgré la section osseuse. Cependant, la douleur intense à la toux très fréquemment décrite par les patients peut être à l'origine de complications respiratoires mécaniques (hypoventilation, atélectasie) et/ou infectieuses. Les dissections vasculaires nécessaires aux pontages coronariens, notamment des artères mammaires et des veines grandes saphènes, peuvent également être à l'origine de douleurs postopératoires. Enfin, comme dit précédemment, la **dissection étendue des muscles pectoraux** nécessaire à l'exposition des artères mammaires représente un des principaux défis de l'analgésie postopératoire en chirurgie cardiaque.

### 1.3.2 "Douleur" per-opératoire

Le rôle de l'anesthésie au sens médical du terme est de permettre la réalisation d'une procédure médicale ou chirurgicale que le processus nociceptif rend impossible en l'état. L'anesthésie générale repose sur un coma provoqué, durant lequel un patient inconscient pourra subir une procédure invasive. Comme défini précédemment, la douleur relève d'une **évaluation consciente**, d'une sensation consécutive à l'interprétation cérébrale d'un stimulus, le plus souvent nociceptif. L'anesthésie générale rend donc discutable le concept de « douleur » à proprement parler. En effet, les seules données disponibles pour évaluer l'intensité du stimulus chirurgical chez un patient proviennent de la nociception. Or les réponses physiologiques habituelles sont masquées par les drogues utilisées lors d'une anesthésie générale : l'éveil et la réponse ventilatoire (polypnée) sont inhibés par les hypnotiques et les dérivés opioïdes, agents également responsable du coma et dépresseurs synergiques de la commande ventilatoire. La réponse motrice est quant à elle inhibée à la fois par le coma artificiel et par les myorelaxants. Ainsi, les seules données peropératoires évaluant la nociception sont les constantes hémodynamiques : schématiquement la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Ces données sont le reflet du **réflexe somato-sympathique** qui domine sur le tonus vagal, ou parasympathique, en cas de défaut d'analgésie peropératoire. Plusieurs appareils de monitoring de la nociception, basés sur cet équilibre sympathique-



parasymphatique, ont été développés au cours des dernières années, mais ne sont pas encore utilisés dans la pratique courante (ANI®, Nole®, ...). De façon moins spécifique, le **monitorage de la profondeur de l'anesthésie « BIS® »** (Indice bispectral) permet d'estimer, par des algorithmes couplant électroencéphalogramme et électromyogramme, la profondeur de l'anesthésie générale, et donc indirectement le contrôle de la nociception. Cet outil est particulièrement utile en chirurgie cardiaque : en effet, durant la CEC, le cœur du patient étant arrêté, et son tonus vasculaire principalement dépendant de l'assistance circulatoire, l'indice bispectral est une aide précieuse à la gestion des drogues anesthésiques, la réponse sympathique étant ininterprétable.

## **1.4 Pharmacologie des morphiniques appliquée à l'anesthésie générale**

### **1.4.1 Généralités**

Les opioïdes sont définis comme toute substance endogène ou synthétique produisant des effets similaires à la morphine. Il existe plusieurs types de classification, selon les propriétés d'action (agoniste pur, partiel ou antagoniste des récepteurs  $\mu$ ), l'origine (synthétique, semi-synthétique ou naturel) ou encore la puissance (forte, intermédiaire ou modérée). Ainsi la morphine base est dite **agoniste pur, naturellement de forte puissance**. Cette dernière est extraite en tant que principe actif de l'opium pour la première fois en 1817 par Sertürner, qui la nomme ainsi d'après le dieu du sommeil Morphée. Il faudra attendre 1850 pour ses premières utilisations au cours d'interventions chirurgicales, et c'est seulement à partir des années 1970 que sont isolés les récepteurs morphiniques en laboratoire.

Actuellement en anesthésie moderne, la totalité des dérivés opioïdes utilisés sont des **agonistes purs, synthétiques et de forte puissance**. Ils possèdent des propriétés pharmacologiques similaires, doses dépendantes, au niveau analgésique comme au niveau systémique. Ils diffèrent avant tout par leur puissance, leur délai et leur durée d'action, directement liés à leur diffusion tissulaire, mais également à leur affinité envers **les récepteurs  $\mu$** , leur principale cible.

### **1.4.2 Mécanismes et sites d'actions**

Les récepteurs aux opioïdes sont distribués dans le système nerveux central et périphérique avec des densités variables selon le site anatomique et le type de récepteur, mais également dans le système nerveux entérique, sur les cellules immunitaires et dans les cardiomyocytes.

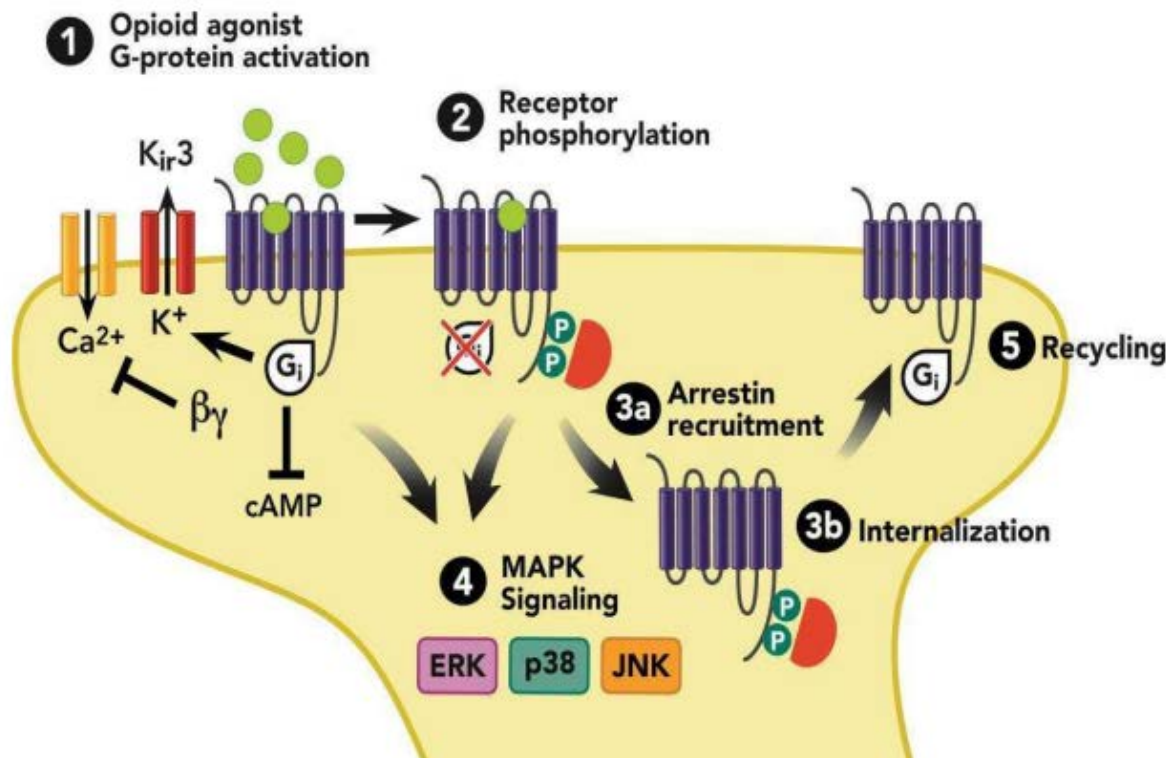
Sur les neurones leur localisation est somatique, dendritique et axonique. Ils se retrouvent aussi bien au niveau présynaptique que postsynaptique.

Il existe 4 types de récepteurs aux opioïdes :

- **Les récepteurs  $\mu$**  sont les plus nombreux, notamment dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle, où ils constituent 70 % des récepteurs aux opioïdes <sup>14</sup>. Ce sont les médiateurs principaux de l'action des morphiniques, notamment des effets analgésiques et des effets indésirables respiratoires. On les retrouve dans un grand nombre de structures du système nerveux central, comme l'amygdale, le noyau accumbens, le striatum, le thalamus et l'hypothalamus, le noyau du tractus solitaire ou encore l'area postrema.
- **Les récepteurs  $\delta$** , moins abondants, sont des médiateurs secondaires. Ils sont à l'origine d'effets analgésiques et psychomoteurs, ainsi que d'un effet modulateur du récepteur  $\mu$ . On les retrouve également dans plusieurs structures du système nerveux central, notamment le cortex, le putamen, ou le bulbe olfactif, et dans une moindre mesure au niveau du thalamus et de l'hypothalamus.
- **Les récepteurs  $\kappa$**  sont les moins nombreux au niveau de la corne dorsale de la moelle. Comme le récepteur  $\delta$ , ce sont des médiateurs secondaires aux effets analgésiques modérés, et aux effets psychomoteurs prédominants. Il comporte également une action antagoniste du récepteur  $\mu$ .
- **Les récepteur nociceptin/orphanin** n'ont pas d'effet analgésique au niveau supraspinal, mais un effet anti opioïde. Localisés principalement dans le tronc cérébral, l'amygdale et le cortex limbique, ils auraient un effet d'atténuation sur les phénomènes d'addiction et de dépendance, et moduleraient l'anxiété <sup>15</sup>.

Les récepteurs aux opioïdes font partis de la famille des **récepteurs couplés aux protéines G** (RCPG) pourvus de 7 domaines transmembranaires. Ces protéines G, dites hétérotrimériques, sont formées de l'association d'une sous-unité  $G_{\alpha i/o}$  inhibitrice et d'un dimère  $G_{\beta\gamma}$ . Après fixation de l'agoniste au récepteur, les voies de signalisation sont multiples et participent à des degrés différents aux effets analgésiques et aux effets secondaires des opioïdes. Dès la fixation de l'agoniste à son site de liaison, la sous-unité  $G_{\alpha i/o}$  se dissocie de  $G_{\beta\gamma}$  et inhibe directement l'adénylate cyclase ce qui diminue la formation d'AMPc. La  $G_{\alpha i/o}$  interagit aussi directement avec les canaux potassiques à rectification entrante Kir3 (3.2 et 3.3) <sup>16</sup>. Ceci produit une

hyperpolarisation de la membrane cellulaire et une diminution de l'activité neuronale tonique. Cette activation du courant potassique est responsable d'une grande partie de l'effet antinociceptif des opioïdes<sup>17</sup>. De son côté, le dimère  $G_{\beta\gamma}$  se lie aux sous-unités  $\alpha 1A$  et  $\alpha 1B$  de différents canaux calciques de type P/Q, N et L ce qui réduit leur probabilité d'ouverture induite par une dépolarisation. L'administration aiguë d'opioïdes s'accompagne aussi d'une réduction du contenu en  $Ca^{2+}$  des vésicules présynaptiques, ce qui diminue la libération des neurotransmetteurs nociceptifs. La réduction du taux d'AMPc contribue aussi à diminuer l'activation de canaux  $Ca^{2+}$  régulés par l'AMPc<sup>18</sup>.



**Figure 5.** Voies communes de signalisation intracellulaire des récepteurs aux opioïdes.  $G_i$  = sous-unité  $G_{\alpha i/o}$  ; cAMP = adénosine monophosphate cyclique ; ERK = kinase régulée par un signal extracellulaire ; JNK = kinase N-terminale de c-Jun ; MAPK = protéines kinases activées par un mitogène ; P = phosphorylation (Al-Hasani et al 2011)

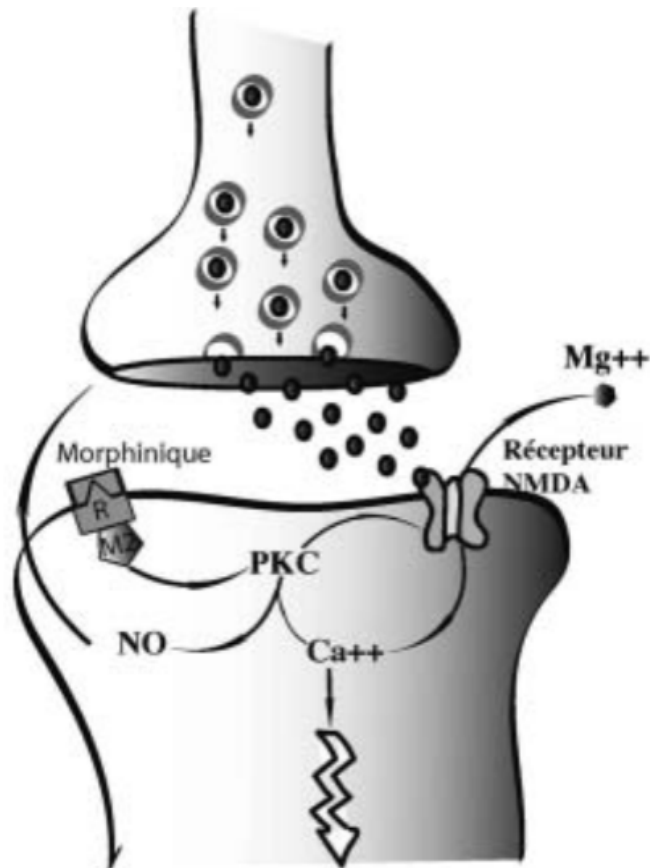
### 1.4.3 Pharmacodynamie

#### 1.4.3.1 Action sur le système nerveux central

Les morphinomimétiques ont un double effet sur le système nerveux central, inhibiteur et activateur. Le principal effet inhibiteur des opioïdes est l'**analgésie**. Ce dernier dépend de plusieurs paramètres qui sont l'affinité de la molécule à son récepteur, l'efficacité, et l'activité

intrinsèque, qui correspond à l'activité maximale de la molécule (agoniste pur, agoniste partiel, agoniste-antagoniste). Les dérivés morphiniques utilisés dans le cadre de l'anesthésie sont des agonistes purs, dont l'action **augmente le seuil nociceptif** quel que soit le type de stimulus, et qui procurent un effet intense, constant et dose-dépendant. Ils ne possèdent ainsi pas d'effet plafond. Leur action dépend d'un double mécanisme, présynaptique par **blocage de l'influx afférent** et, postsynaptique par **hyperpolarisation** des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière.

Les autres effets inhibiteurs consistent principalement en une sédation associée à une euphorie, et une dépression de l'émotivité et l'agressivité, allant jusqu'à l'altération de la vigilance par son action sur le système limbique. Paradoxalement, les opioïdes sont également responsables d'une **hyperalgésie** induite. Celle-ci serait secondaire à une sensibilisation du système nerveux central, mais également de l'ensemble des voies de la nociception (périphériques, médullaires, supra-médullaires). Elle impliquerait des mécanismes complexes, qui font encore l'objet d'études. Un des mécanismes, mettant en jeu les **récepteurs NMDA**, fait partie des plus décrits. Le récepteur N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) constitue le premier relai des voies de la nociception au niveau de la corne postérieure de la moelle. Il s'agit d'un récepteur ionophorique, c'est-à-dire couplé à un canal ionique. Dans le cas du récepteur NMDA, la lumière du canal est obstruée au repos par une molécule de magnésium. L'activation du récepteur, secondaire à l'exocytose des neuromédiateurs dans l'espace synaptique lors de la propagation de l'influx nociceptif, provoque l'expulsion de la molécule de magnésium, permettant l'afflux intracellulaire de calcium et la propagation spinale et supraspinale du message nociceptif. Le calcium intracellulaire active également une enzyme, la **protéine-kinase C (PKC)**, qui va à son tour activer le récepteur NMDA et, par un phénomène de rétroaction positive favoriser l'exocytose de neuromédiateurs dans l'espace synaptique. Ce phénomène va ainsi auto-entretenir le signal nociceptif, et peut être l'origine de douleurs neuropathiques. Lorsqu'il se fixe sur son récepteur postsynaptique, le dérivé morphinique active la PKC intracellulaire par l'intermédiaire d'un second messenger, et entraîne donc une activation des récepteurs NMDA avec afflux massif de  $Ca^{2+}$  intracellulaire. Il s'ensuit, comme décrit précédemment, une activation prolongée des récepteurs NMDA à l'origine d'une hyperalgésie secondaire.



**Figure 6.** Mécanisme synaptique de l’hyperalgésie secondaire (Elstraete et al, 2007)

Cette hyperalgésie induite par les morphiniques est maintenant bien décrite dans la littérature. Fletcher et al. a ainsi montré en 2014 dans une méta-analyse que l’utilisation de dérivés opioïdes à de fortes doses lors d’une anesthésie générale majorait de façon significative (et indépendamment de la chirurgie) les scores de douleur et la consommation de morphine postopératoire. Cette étude retrouvait par ailleurs que le rémifentanyl, par son administration continue et sa forte puissance, était le principal pourvoyeur des mécanismes d’hyperalgésie postopératoire.

#### 1.4.3.2 Action sur l’appareil respiratoire

Quelle que soit leur voie d’administration, les dérivés opioïdes possèdent un effet **dépresseur sur le système respiratoire**, qui est indissociable de l’effet analgésique. Ils diminuent de façon dose-dépendante la sensibilité à l’hypoxémie et l’hypercapnie des récepteurs bulbaires. Par cette action sur ces récepteurs ils induisent également une modification de la fréquence respiratoire, avec **bradypnée** et respiration périodique type « Cheynes-Stokes », pouvant aller jusqu’à une apnée au-delà d’une certaine dose. Les patients âgés sont les plus sensibles à cette action dépressive respiratoire.

En fonction de la dose et l'intensité d'action, certains morphiniques peuvent induire une **rigidité thoracique**, qui peut apparaître avant la perte de conscience, et perdurer après l'anesthésie générale. Néanmoins, si cette rigidité peut aller jusqu'à une perte totale de la compliance thoracique, elle survient le plus souvent lorsque le patient est inconscient, et peut être prévenue ou levée par l'administration de curares. Elle constitue néanmoins un effet secondaire potentiellement dangereux chez les patients dont les voies aériennes ne sont pas sécurisées par une intubation orotrachéale (impossibilité de ventiler au masque facial, déplacement d'un dispositif supra-glottique, ...).

Enfin, les dérivés opioïdes sont parfois à l'origine d'une bronchoconstriction par action directe sur le muscle lisse bronchique, voire par histaminolibération. Ils sont également responsables d'une **dépression des centres de la toux** dès les plus faibles doses, qui améliore la tolérance des sondes endotrachéales lors de l'anesthésie générale, mais expose à un encombrement bronchique pour les patients en ventilation spontanée et/ou en postopératoire.

#### **1.4.3.3 Action sur l'appareil uro-digestif**

Les **nausées-vomissements** sont les principaux effets indésirables digestifs des morphinomimétiques en périopératoire. Ils surviennent dans 20 à 60 % des cas, quel que soit le mode d'administration, et la sensibilité des individus varient beaucoup, notamment en fonction du type de morphinique. Au niveau central, les nausées-vomissements postopératoires (NVPO) sont dus à une stimulation de la zone chémoréceptrice au niveau de l'area postrema, qui diminue le seuil de déclenchement des vomissements en cas de stimulus. Cette action est potentialisée par la persistance d'une douleur résiduelle importante liée au geste chirurgical. Au niveau périphérique, les dérivés opioïdes ralentissent la vidange gastrique par leur action sur les fibres longitudinales gastriques et induisent une hypertonie du pylore qui majore leur effet émétisant. Ils diminuent également le tonus des fibres musculaires longitudinales du tube digestif et augmentent le tonus des fibres circulaires des sphincters, provoquant ainsi fréquemment une **constipation** et une **rétention aiguë d'urine**.

#### **1.4.3.4 Action sur l'appareil cardiovasculaire**

Les morphiniques n'ont classiquement que peu d'action sur le système cardiovasculaire. Ils induisent habituellement une **bradycardie** par stimulation du noyau du nerf X au niveau du tronc cérébral. Cet effet est facilement corrigé par l'administration d'atropine si nécessaire. Certains peuvent être à l'origine d'une diminution du tonus vasculaire

artériel et veineux par histaminolibération. Même à fortes doses ils n'ont cependant aucun effet dépresseur myocardique.

#### 1.4.3.5 Tolérance et addiction

L'utilisation chronique des opioïdes provoque chez les patients un phénomène d'**accoutumance**, c'est-à-dire la nécessité d'emploi d'une dose toujours plus importante pour obtenir un même effet analgésique. Cette accoutumance dépend de plusieurs mécanismes, notamment un découplage du récepteur avec sa protéine G, allant jusqu'à des phénomènes de « down regulation » des récepteurs aux morphiniques <sup>19</sup>.

De l'accoutumance peut découler une **dépendance** physique et psychique, parfois responsable d'une addiction chez les patients. Ce fait est un des déterminants de la « **crise des opioïdes** » traversé par les Etats-Unis et le Canada dans les années 2000, où la consommation des dérivés de la morphine, avec ou sans ordonnance, a explosé en quelques années. Il avait été montré à cette occasion que le périopératoire était une période clé dans les prescriptions d'opioïdes au long cours <sup>20</sup>. En France, des études récentes retrouvent chez 3 à 5 % des patients naïfs de tout traitement par dérivés morphiniques, une consommation persistante de ce type de médicaments encore 3 mois après la chirurgie <sup>21</sup>.

#### 1.4.4 Pharmacocinétique

La diffusion des morphiniques au niveau du site d'action dépend, comme pour toutes les molécules, de leurs propriétés physicochimiques. La fraction diffusible est la fraction libre (non fixée aux protéines plasmatiques) et non ionisée. Elle dépend du degré de fixation aux protéines plasmatiques et du pKa de la molécule. Elle peut être modifiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et de syndrome inflammatoire. La diffusion de la molécule non liée aux protéines (fraction diffusible) dépend quant à elle de deux facteurs : la liposolubilité et le volume du compartiment central. La diffusion des morphiniques de part et d'autre de la barrière hémato-encéphalique est passive. Elle répond au gradient de concentration transmembranaire, et est d'autant plus rapide que la molécule est plus liposoluble. Ainsi, quand l'agent est très liposoluble, sa diffusion transmembranaire est importante et son équilibre de concentration est rapidement atteint entre le plasma et les récepteurs morphiniques dans le système nerveux central. Les dérivés morphiniques utilisés en anesthésie ont des liposolubilités différentes : la morphine est la moins liposoluble, les autres morphiniques le sont beaucoup plus. Le fentanyl et le sufentanil sont les plus liposolubles.

Le volume de distribution des morphiniques est principalement constitué par le territoire musculaire, du fait de sa vascularisation. La distribution d'un morphinique dans les muscles dépend également de sa liposolubilité (plus il sera liposoluble, plus grand sera son volume de distribution).

La clairance des dérivés opioïdes est principalement assurée par le métabolisme hépatique, et le cytochrome p450. Une insuffisance hépatocellulaire peut donc être à l'origine d'une diminution de cette clairance, et d'un surdosage. La seule exception est le rémifentanyl, qui est métabolisé par des cholinestérases plasmatiques aspécifiques. Ceci explique, en plus de son très faible volume de distribution, son délai et sa durée d'action très courte.

Pour les autres dérivés opioïdes, le métabolisme hépatique consiste en une glucuroconjugaison, et aboutit à deux principaux métabolites :

- Le dérivé 3-glucuroconjugué (M3G) est le plus important en terme de quantité mais ne possède que peu d'activité pharmacologique.
- Le dérivé 6-glucuroconjugué (M6G) est quant à lui un puissant agoniste des récepteurs  $\mu$ , pouvant traverser facilement la barrière hémato-encéphalique, et à la demi-vie longue (environ 10h), notamment dans le liquide céphalo rachidien (LCR).

Ce mécanisme de glucuroconjugaison n'est altéré au point d'entraîner une accumulation qu'en cas d'insuffisance hépatocellulaire décompensée.

Enfin, l'élimination des métabolites, actifs ou inactifs, est assurée par l'excrétion rénale. Il existe alors un risque d'accumulation du M6G en cas de baisse de la clairance rénale, et de détresse respiratoire pouvant conduire la contre-indication de certains dérivés opioïdes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

## **1.5 Pharmacologie des analgésiques non morphiniques appliquées à l'anesthésie générale**

### **1.5.1 Anti-inflammatoires**

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) ont depuis longtemps montré leur efficacité sur la douleur postopératoire, allant jusqu'à une réduction de 50 % des besoins en morphine chez les patients après une chirurgie majeure<sup>22</sup>. Cette classe pharmacologique a de ce point de vue un effet supérieur à tous les co-analgésiques tels que le paracétamol ou le néfopam. Ses deux principales complications dans le contexte périopératoire de



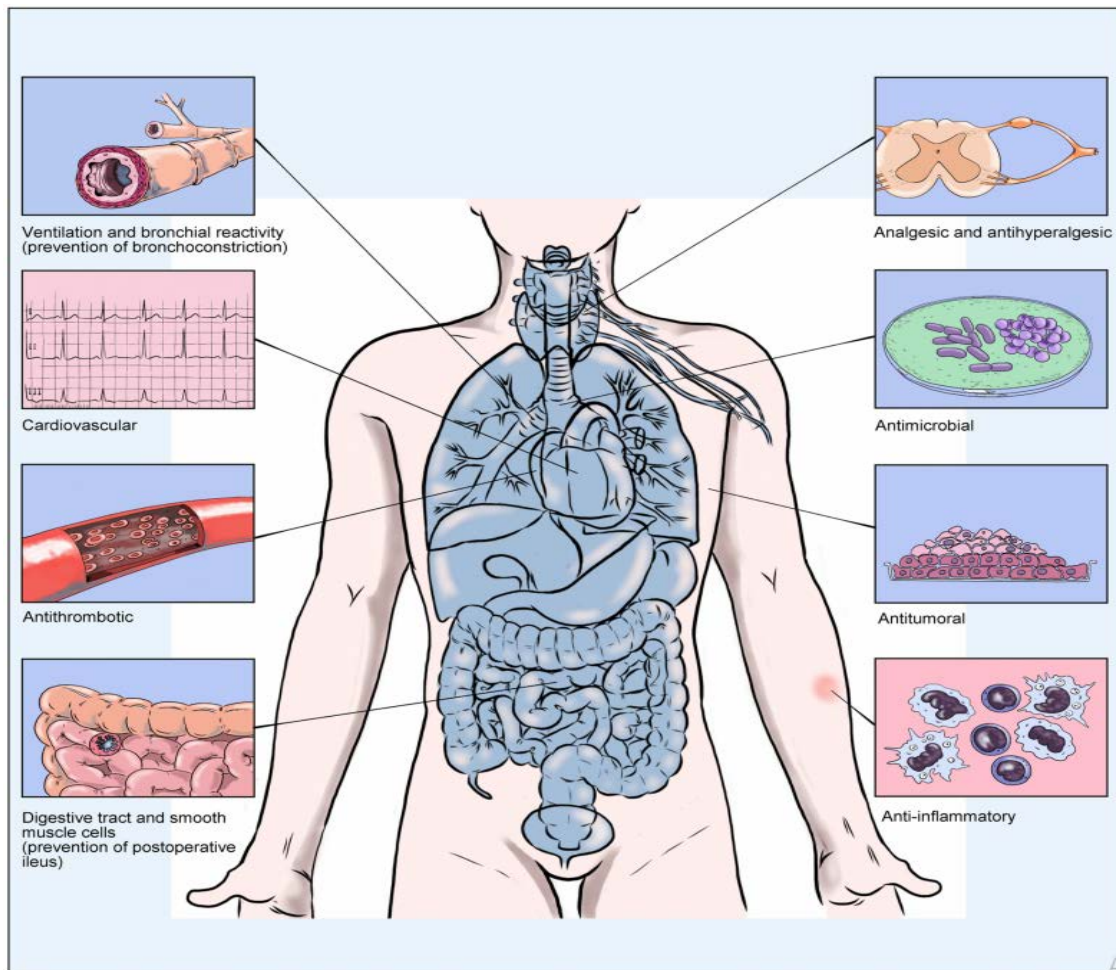
chirurgie cardiaque sont la potentialisation des effets secondaires des anti-agrégants plaquettaires, notamment de l'acide acétylsalicylique, avec un risque majoré de saignement, et d'insuffisance rénale aiguë par vasoconstriction de l'artère rénale. Des études déjà anciennes dans ce domaine ne semblaient cependant pas retrouver de sur-risque à leur emploi sur une courte durée en terme de morbidité <sup>23</sup>.

La dexaméthasone est un **anti-inflammatoire corticoïde** puissant à faible activité minéralocorticoïde. Elle permet de diminuer les nausées-vomissements post-opératoires, mais également de diminuer la douleur post-opératoire <sup>24</sup>. Bien que des doses élevées aient montré des effets importants sur la douleur, une dose de 0.1 mg/kg (soit environ 8 mg) permet déjà l'obtention des effets bénéfiques sans sur-risque infectieux ou hémorragique, et sans impact sur la cicatrisation <sup>25</sup>. Son emploi a cependant montré une augmentation significative des glycémies dans plusieurs études, qui nécessite une surveillance accrue des glycémies postopératoires chez les patients diabétiques.

### 1.5.2 Anesthésiques locaux

La **lidocaïne** est un antiarythmique de classe 1b de la famille des amides, couramment utilisé lors des anesthésies locales, locorégionales, mais également par voie intraveineuse lors de l'anesthésie générale. Son action principale génère un **blocage des canaux sodiques nerveux voltage dépendants**, mais s'étend aussi sur un grand nombre d'autres récepteurs, notamment les récepteurs NMDA. Son administration par voie intraveineuse permet ainsi une analgésie « systémique » par blocage des neurones périphériques, préférentiellement démyélinisés. La lidocaïne possède également des effets sédatifs, **anti-hyperalgésiques**, et anti-inflammatoires par inhibition des protéines G membranaires <sup>26</sup>. Son utilisation lors de chirurgies majeures, notamment abdominales, a ainsi démontré des effets bénéfiques sur la consommation postopératoire de morphine, un raccourcissement de la durée d'iléus intestinal, une diminution des nausées-vomissements et de la durée de séjour <sup>27,28</sup>. L'administration d'une dose initiale de 1,5 mg/kg suivie d'un entretien de 1 à 2 mg/kg/h pendant 24 heures permet d'obtenir l'effet analgésique escompté sans majoration des effets secondaires, notamment cardiaques. A cette posologie, les concentrations plasmatiques restent inférieures au seuil de toxicité, même en chirurgie cardiothoracique avec CEC <sup>29</sup>.

Comme les autres anesthésiques locaux, la lidocaïne est métabolisée par le foie au niveau du cytochrome p450, et l'élimination des métabolites se fait par voie rénale.



**Figure 7.** Propriété pharmacologiques de la lidocaïne IV (Beaussier et al, Drugs 2018)

### 1.5.3 Antagonistes spécifiques des récepteurs NMDA

La **kétamine** est un anesthésique intraveineux présentant à la fois des propriétés hypnotiques psychodysléptiques et analgésiques, par **antagonisme non compétitif des récepteurs au N-Methyl-D-Aspartate et au glutamate**. Son action réside principalement au niveau de la corne postérieure de la moelle, du thalamus, de l'hippocampe et du cortex préfrontal. La kétamine provoque ainsi une anesthésie dite « **dissociative** » en découplant l'information nociceptive, transmise du système nerveux périphérique, de la perception douloureuse au niveau des aires associatives. Ses effets analgésiques sont obtenus pour des posologies plus faibles (0,25-0,5 mg/kg) que celles nécessaires à l'effet hypnotique (1-3 mg/kg). A ces propriétés analgésiques s'associent des effets **anti-hyperalgésiques**, même à très faibles doses <sup>30</sup>. De plus, certains travaux suggèrent un effet anti-inflammatoire de la kétamine aux doses analgésiques <sup>31</sup>. La kétamine est actuellement recommandée pour toutes

les chirurgies lourdes ou potentiellement pourvoyeuses de douleurs chroniques, ainsi que pour les patients étiquetés vulnérables à la douleur <sup>32</sup>.

#### 1.5.4 Alpha2-agonistes

Le premier médicament utilisé pour son effet agoniste des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, à visée anti-nociceptive, était la **clonidine**. De par ses propriétés pharmacodynamiques de **bloqueur sympathique**, la clonidine provoque au niveau du système nerveux central un effet analgésique, sédatif, anxiolytique et anti émétique. Cependant, de par sa spécificité relative aux récepteurs alpha2-adrénergiques, elle induit également une **hypotension artérielle** importante. De plus, ce médicament possède un délai d'action (environ 20 minutes) et une demi-vie longue (12 à 16h), rendant peu pratique son emploi en périopératoire

La **dexmédétomidine** est un agoniste des récepteurs  $\alpha_2$  centraux et périphériques 1300 fois plus spécifique que la clonidine, au délai d'action (5-10 minutes) et à la demi-vie bien plus courte (2h). Son utilisation permet une inhibition de l'intégration corticale du signal douloureux et un blocage sympathique direct. Plusieurs travaux ont mis en évidence des effets antalgiques importants avec épargne morphinique <sup>33</sup>, mais également des effets bénéfiques en postopératoire de chirurgie cardiaque sur la dysfonction cognitive et la fibrillation atriale <sup>34</sup>. Le rationnel de ces effets n'est pas décrit de façon exhaustive à l'heure d'aujourd'hui, mais reposerait sur un **effet anti-inflammatoire**, et agirait comme protecteur vis-à-vis des phénomènes d'ischémie-reperfusion. L'utilisation de dexmédétomidine en réanimation permet de plus une sédation de qualité, comparable au propofol mais supérieure au midazolam <sup>35</sup>. Ses effets secondaires sont marqués par des **bradycardies** et des épisodes d'hypotension, sans qu'aucune augmentation de la morbidité n'ait été démontré dans les nombreuses études et méta-analyses en anesthésie et réanimation <sup>36</sup>.

### 1.6 L'OFA en 2020

Depuis l'avènement de l'OFA ces dix dernières années, un certain nombre d'auteurs se sont intéressés à l'association de ces différentes molécules en remplacement des dérivés de la morphine pendant la chirurgie. **Bakan et al.** ont ainsi montré qu'un protocole anesthésique associant propofol, dexmédétomidine et lidocaïne permettait une réduction significative de la douleur, de la consommation en morphiniques et en antiémétiques en postopératoire, en comparaison à un protocole standard associant rémifentanyl et propofol, au cours de chirurgies vésiculaires <sup>37</sup>. **Mulier et al.** ont comparé dans une étude prospective observationnelle

monocentrique portant sur plus de 5000 patients opérés d'une chirurgie bariatrique deux protocoles d'anesthésie, l'un sans opioïde, associant clonidine ou dexmedetomidine, lidocaïne intraveineuse, sulfate de magnésium et kétamine, et l'autre dit standard comportant du sufentanil. Les patients du groupe OFA présentaient des besoins en opioïdes inférieurs durant les 24 premières heures postopératoires et une durée d'hospitalisation plus courte, sans impact sur le taux de réadmission par rapport aux patients du groupe standard. Par ailleurs, une anesthésie sans opioïde était liée à une diminution du taux de complications postopératoires non chirurgicales et une diminution du taux de complications hémorragiques <sup>38</sup>. Plus récemment, **Mulier et al.** ont montré dans un essai prospectif contrôlé randomisé en double aveugle, qu'une protocole d'OFA versus un protocole d'anesthésie standard en chirurgie bariatrique permettait une diminution de la consommation de morphine en postopératoire, ainsi qu'un meilleur confort des patients en post-opératoire <sup>39</sup>. En chirurgie ORL non carcinologique, **Samuels et al.** ont également montré dans une cohorte rétrospective une diminution significative des besoins en opioïdes en postopératoire, grâce à un protocole associant dexmédétomidine, kétamine et magnésium à la place des morphiniques en peropératoire <sup>40</sup>.

L'OFA est actuellement de plus en plus utilisée en France, notamment pour les **patients fragiles** chez lesquels la **réhabilitation précoce** est un enjeu majeur, pour des chirurgies lourdes, carcinologiques, en chirurgie digestive, gynécologique et thoracique. Cependant, la littérature sur ces types de chirurgies reste en devenir.

La chirurgie cardiaque est une chirurgie dite majeure caractérisée par un **stress inflammatoire et tissulaire considérable**, responsable d'une douleur post-opératoire parfois importante. La fonction respiratoire est également fréquemment altérée en postopératoire avec l'apparition d'atélectasies et d'hypoxémie. De plus, parmi les différentes interventions caractérisant cette spécialité, les pontages aorto-coronariens utilisant les artères mammaires internes sont probablement les plus douloureux en raison d'un décollement cutanéomusculaire important <sup>41</sup>.

Ainsi, une stratégie d'anesthésie générale par OFA appliquée à la chirurgie cardiaque sous CEC pourrait permettre de diminuer la consommation de morphine et la douleur postopératoire, et ainsi diminuer les complications secondaires à l'utilisation des morphiniques. Au CHU de Rouen, l'OFA est depuis plusieurs années au cœur de la prise en charge anesthésique des patients en chirurgie bariatrique. En chirurgie cardiaque, un protocole d'anesthésie sans morphinique est également couramment utilisé depuis 2018.

Dans ce cadre, nous avons voulu comparer les effets de ce protocole dit d'« OFA » à la stratégie conventionnelle la plus fréquemment utilisée dans notre service de chirurgie cardiaque, basée sur un morphinique de courte durée d'action, le **réfimentanil**.

Le principal bénéfice attendu de notre étude serait de montrer association entre OFA et faible consommation en morphine en chirurgie cardiaque sous CEC, et par extension, une diminution de ses effets secondaires les plus fréquents chez nos patients. Ces derniers pourraient ainsi présenter moins de douleurs ou d'hyperalgésie, moins de nausées-vomissements postopératoires, moins de complications respiratoires, ou encore moins de dysfonction cognitives.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1 Design de l'étude et population étudiée

Il s'agit d'une **étude de cohorte rétrospective observationnelle monocentrique** au CHU de Rouen réalisée entre Novembre 2018 et Mars 2020. Les patients éligibles étaient les patients majeurs ayant bénéficié d'une **chirurgie cardiaque** (pontages coronariens, remplacement valvulaire, ou chirurgie de l'aorte ascendante) **sous CEC**. Ces derniers étaient répartis en deux groupes : un **groupe « OFA »** et un groupe « **OA** » (Opioid Analgesia). Le groupe OFA rassemblait tous les patients opérés en chirurgie cardiaque sous CEC au CHU de Rouen, dont le protocole d'analgésie peropératoire comportait une association de dexmédétomidine, de kétamine et de lidocaïne en intraveineux, sans association de dérivé opioïde. Le groupe OA était constitué de patients sélectionnés au hasard dont le protocole d'analgésie peropératoire comportait du rémifentanil. Un appariement selon différents critères sera réalisé avant analyse statistique (cf infra).

### 2.2 Préopératoire

Les données recueillies avant la chirurgie étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel, l'Euroscore II, le score ASA, la fraction d'éjection du ventricule gauche, l'existence d'un trouble du rythme ou d'un trouble de conduction dans les antécédents, l'existence d'un traitement par bêta-bloquants et/ou anti-hypertenseurs, et leur arrêt (ou non) pour la chirurgie, un traitement par opioïdes, par corticoïdes ou par benzodiazépines, ou encore la prescription d'une prémédication. L'existence d'une souffrance myocardique préopératoire était également relevée, estimée par le dosage sanguin de troponine (en ng/mL) la veille de l'intervention. Toutes ces données étaient extraites du dossier informatisé du patient (logiciel ICCA®, Philips) et de sa feuille de consultation préanesthésique.

### 2.3 Protocole opératoire

Après leur installation au bloc opératoire, les patients du groupe OFA bénéficiaient selon le protocole du service d'une pré-induction anesthésique par un bolus de dexmédétomidine (0.3-0.5 µg/kg) et de lidocaïne (1.5 mg/kg) dans les dix minutes précédant l'induction de l'anesthésie générale, et sous surveillance électrocardioscopique. Les patients du groupe OA recevaient quant à eux lors de l'induction de l'anesthésie générale un bolus de rémifentanil (en Anesthésie Intra Veineuse avec Objectif de Concentration, ou AIVOC ;

modèle de Minto), dose nécessaire à l'obtention d'une cible au site effet de 3 et 5 ng/mL). Pour tous les patients, une dose de propofol (AIVOC, modèle de Schider ; pour une concentration au site effet de 2-6 ng/mL, objectif d'indice bispectral BIS® entre 40 et 60) ou d'étomidate (0.2-0.4 mg/kg) était administrée pour obtenir la perte de conscience, associée à une dose de kétamine (0.2-0.5 mg/kg) à visée anti-hyperalgésique et une dose de dexaméthasone (dose standard de 8 mg par patient). Pour faciliter l'intubation orotrachéale et le déroulement de la chirurgie, tous les patients bénéficiaient d'une injection de cisatracurium (0.2-0.3 mg/kg).

Pour chaque patient, l'entretien de l'anesthésie générale était assuré par une perfusion continue de propofol (en AIVOC, dose nécessaire pour obtenir une concentration au site effet entre 2 et 6 ng/mL), et la profondeur de cette anesthésie générale était monitorée par l'indice bispectral (entre 40 et 60). La curarisation était maintenue tout le long de la procédure, soit par perfusion continue de cisatracurium, soit par des bolus itératifs, et monitorée par « TOF » (Train Of Four à l'adducteur du pouce).

Pour assurer l'analgésie et le contrôle du système sympathique durant la chirurgie, les patients du groupe OFA recevaient des perfusions continues de dexmédétomidine (0.5-1 µg/kg/h), de kétamine (0.2 mg/kg/h) et de lidocaïne (2 mg/kg/h). La perfusion continue de dexmédétomidine était débutée rapidement après l'induction anesthésique, à une posologie de 0.7 à 1 µg/kg/h jusqu'à la sternotomie (moment supposé le plus douloureux de l'intervention), puis diminué à une posologie entre 0.3 et 0.7 µg/kg/h, adaptées ensuite en fonction de pression artérielle invasive, et de la fréquence cardiaque. Les perfusions de kétamine et de dexmédétomidine étaient stoppées en fin de procédure, et la perfusion continue de lidocaïne était maintenue durant les 24 premières heures en postopératoire.

Pour les patients du groupe OA, l'analgésie et le contrôle sympathique étaient assurés par une perfusion continue de rémifentanil (en AIVOC, dose nécessaire à l'obtention d'une concentration plasmatique entre 1 et 8 ng/mL), pareillement adaptée en fonction des paramètres hémodynamiques associés à l'indice bispectral, et stoppée à la fin de la chirurgie. Certains patients du groupe OA ont parfois bénéficiés d'une perfusion continue de lidocaïne (2 mg/kg/h) selon l'appréciation de l'anesthésiste présent au bloc opératoire.

En fin de procédure, la prise en charge analgésique postopératoire de tous les patients était débutée par l'injection d'1 gr de paracétamol et de 20 mg de néfopam. En l'absence de contre-indication majeure (âge > 75 ans, antécédents d'anaphylaxie ou d'ulcère gastroduodéal, double anti-agrégation plaquettaire), les patients du groupe OFA recevaient une dose de 100 mg de kétoprofène. Toujours selon l'appréciation de l'anesthésiste référent, une dose de

morphine pouvait également être administrée. Les patients du groupe OA recevaient quant à eux une dose de morphine de façon systématique (0.05-0.2 mg/kg).

Enfin, à la fin de la chirurgie, les patients étaient tous transférés dans le service de réanimation chirurgicale cardiaque, la sédation étant entretenue par une perfusion continue de propofol.

Les données recueillies pendant l'intervention étaient le type de chirurgie, le caractère programmé ou non, la durée de CEC (en minute), la nécessité d'arrêt de la ventilation en per procédure, la dose cumulée administrée d'éphédrine et de phényléphrine, la nécessité d'un traitement par noradrénaline ou dobutamine, leurs doses maximales au cours de la chirurgie, et leur durée d'administration, l'apparition d'un trouble du rythme ou d'un trouble de conduction de haut degré *de novo*, la fréquence cardiaque minimale et maximale, la survenue d'une bradycardie et la dose cumulée d'atropine administrée, le recours à un traitement antihypertenseur (dose cumulée de nifédipine), l'index bispectral minimal et maximal, la dose de morphine administrée en fin d'intervention, et le type d'analgésie multimodale administrée. Ces différentes données étaient issues de la feuille de recueil peropératoire anesthésique de chaque patient.

## **2.4 Prise en charge en réanimation chirurgicale cardiaque**

A leur arrivée en réanimation, les patients étaient maintenus sous sédation par propofol et sous ventilation mécanique, le temps d'obtenir les résultats du premier bilan biologique, un apport en oxygène ( $FiO_2$  inférieure à 50%) et une température (supérieure à 36°C) compatible avec le réveil, et de vérifier l'absence d'hémorragie postopératoire précoce nécessitant une reprise chirurgicale.

Après l'arrêt des sédations, l'extubation de chaque patient était réalisée selon l'appréciation du médecin réanimateur en charge de ce dernier, et selon les recommandations françaises de bonnes pratiques<sup>42</sup>. En plus d'une analgésie multimodale par paracétamol et/ou néfopam et/ou tramadol prescrite de façon systématique, chaque patient pouvait bénéficier d'une titration morphinique (bolus de 2 ou 3 mg toutes les 5 min jusqu'à obtention d'un score de douleur EN <3/10). Par la suite, l'administration de morphine par voie intraveineuse ou per os était maintenue (ou non) selon les besoins de chaque patient. L'administration de kétoprofène durant les 48 premières heures postopératoires était réalisée selon l'appréciation du médecin réanimateur référent, de façon systématique ou en cas d'échec de la titration morphinique pour obtenir un score de douleur EN (Echelle Numérique) inférieur à 3/10.



Les données recueillies lors du séjour en réanimation étaient le score SOFA à l'admission, la nécessité d'un traitement par noradrénaline ou dobutamine, leur dose maximale (en µg/kg/min) et leur durée d'administration (en heures), l'apparition d'un trouble du rythme ou d'un trouble de conduction de haut degré *de novo*, le recours à un traitement antihypertenseur (en mono ou bithérapie), la troponinémie maximale, le dosage de lactate artériel maximal sur les 24 premières heures, la durée de ventilation mécanique (en heures), l'apparition d'une hypoxémie postopératoire (recours à la ventilation non invasive ou à l'oxygénothérapie haut débit de façon non prophylactique), la survenue d'un delirium postopératoire (définie par une confusion ou une agitation ayant nécessité l'introduction de benzodiazépines ou de neuroleptiques), la durée de l'iléus postopératoire (jour de reprise du transit gazeux puis solide), le score IGS II et la durée de séjour en réanimation. Étaient également recueillis le score de douleur maximum sur les premières 24 heures (par EN/10), et le score de douleur à 24 heures de l'arrivée dans le service. Le recours aux différents analgésiques morphiniques et non morphiniques, aux anti-inflammatoires, et la dose totale de morphine administrée dans les premières 24h étaient également relevés.

## 2.5 Objectif principal

Notre objectif principal était de mettre en évidence une **diminution de la consommation de morphine totale** après une chirurgie cardiaque par un protocole d'anesthésie générale sans morphinique.

## 2.6 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette recherche étaient de mettre en évidence une **diminution de la douleur et des morbidités liées à l'utilisation de morphiniques**, ainsi que d'évaluer la **sécurité** de l'emploi de l'OFA en chirurgie cardiaque sous CEC pour les patients.

## 2.7 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la **dose totale cumulée de morphine** administrée en péri-opératoire.

## 2.8 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- **En peropératoire**

- Le recours à de amines vasopressives et/ou inotropes (éphédrine, phényléphrine, noradrénaline ou dobutamine). En cas de bolus, la dose totale était relevée, et en cas de perfusion continue, la durée et la dose maximum (en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) étaient relevées.
- L'apparition de troubles du rythme ou de la conduction de novo (fibrillation atriale, flutter, bloc auriculo-ventriculaire de haut degré).
- La survenue de bradycardie, et la nécessité de recours à l'atropine.
- Le recours à un traitement antihypertenseur itératif (nicardipine).

- **Lors du séjour en réanimation chirurgicale cardiaque**

- L'estimation de douleur postopératoire ressentie par le patient, via l'échelle numérique (EN) de douleur cotée de 0 à 10 à H24, et l'estimation maximale de la douleur via l'EN durant ces premières 24h.
- Le délai avant reprise de transit (gaz et solides).
- L'apparition d'un trouble du rythme de novo (fibrillation atriale ou flutter).
- L'apparition d'un trouble de conduction de haut degré de novo.
- La survenue de complications respiratoires, définies par la nécessité d'une ventilation non invasive (oxygénothérapie haut débit incluse) ou d'une réintubation orotrachéale.
- Le recours à des amines vasopressives et/ou inotropes (noradrénaline, dobutamine).
- L'apparition d'un delirium postopératoire définie par un recours nécessaire à des traitements psychotropes de novo (neuroleptiques, benzodiazépines).
- La durée de ventilation mécanique
- La durée d'hospitalisation en réanimation

## **2.9 Analyse statistique**

### **2.9.1 Analyse bivariée**

Dans un premier temps, une **analyse bivariée descriptive** des données était réalisée. Celle-ci était réalisée en utilisant des tests de **Student** ou de **Wilcoxon** pour les variables quantitatives suivant leur distribution, et des tests du **Chi2** de Pearson pour les variables catégorielles. Cette analyse comparait toutes les variables dans les deux groupes (OFA et OA) en prenant en compte l'intégralité des patients.

### 2.9.2 Score de propension

Afin d'améliorer la comparabilité des groupes, un **score de propension** était réalisé en utilisant un modèle de régression logistique multivarié. Les variables démographiques prises en compte dans le score étaient sélectionnées *a priori* (âge, sexe, Euroscore II et type de chirurgie).

### 2.9.3 Appariement

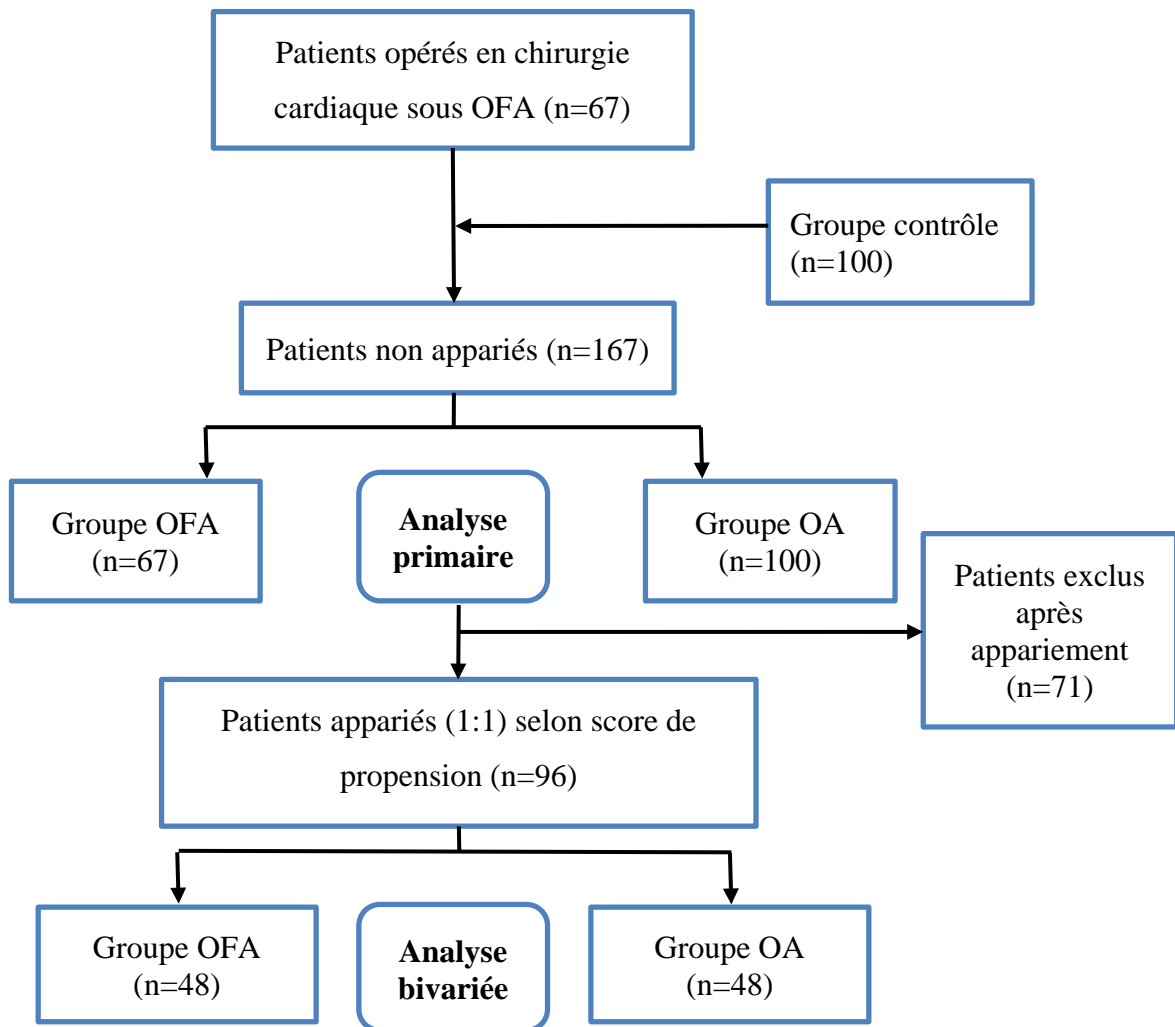
Un appariement des sujets OFA et OA était ensuite effectué par ce score de propension en utilisant le package "RMatchIt". L'appariement se faisait uniquement sur des variables ne présentant **aucune donnée manquante**, et/ou apparaissant comme **cliniquement pertinentes**. Les variables présentant au moins une valeur manquante dans le jeu de données étaient donc exclues avant appariement. Chaque cas (OFA) était apparié avec un témoin (OA) en fonction du score de propension avec la méthode "nearest neighbor matching" et l'option caliper à 0.1 pour éviter d'apparier des patients avec des scores de propension trop différents.

### 2.9.4 Analyse des critères de jugement

L'analyse du critère de jugement principal était réalisée par un **test de Wilcoxon** pour les séries appariées. Pour les critères de jugement secondaires, des **tests de Wilcoxon** pour les séries appariées (variables continues) ou du  **$\chi^2$  de McNemar** (variables quantitatives) étaient réalisés. S'en suivait une analyse bilatérale avec un seuil de significativité défini par  $p < 0.05$ . Le traitement des données et les analyses statistiques sont effectuées sur le **logiciel R** version 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### 3. Résultats

Durant la période de l'étude, l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un protocole d'anesthésie générale par OFA ont été inclus (**OFA = 67**), et 100 patients ont été inclus dans le groupe contrôle (**OA = 100**).



**Figure 7.** Diagramme de flux

Les deux groupes n'étaient pas comparables concernant le type de chirurgie, avec plus de pontages coronariens dans le groupe OFA et davantage de chirurgie valvulaire dans le groupe contrôle (respectivement OA 37.0 contre OFA 53.7 % et OA 50.0 contre OFA 31.3%,  $p=0.026$ ). Il existait également une différence en terme de **comorbidités préopératoires**, avec des scores ASA plus élevés dans le groupe contrôle que dans le groupe OFA (respectivement pour la classe ASA 3 : OA 65.0 % vs OFA 82.1 %. Et pour la classe ASA 4 : OA 34.0 % vs OFA 16.4 %,  $p=0.043$ ). De fait, l'Euroscore II calculé moyen des patients OFA était significativement plus bas (OA 1.28 [0.93, 1.77] vs OFA 1.02 [0.80, 1.46],  $p=0.031$ ). Il n'a été

retrouvé aucune autre différence pour les données démographiques et les thérapeutiques **préopératoires**. Les patients étaient majoritairement des hommes (75.4 %), en surpoids, avec une fonction ventriculaire gauche conservée. Le traitement habituel de la plupart des patients comportait un bêtabloquant et/ou un antihypertenseur. Une part négligeable d'entre eux était traitée par opioïdes et/ou par benzodiazépines de façon chronique en préopératoire. Enfin, la majorité des patients a bénéficié d'une prémédication par benzodiazépine de courte durée d'action.

Variables	Tous	OA	OFA	<i>p</i>
<i>n</i>	167	100	67	
<b>Terrain</b>				
Age, (années)	71 [62, 74]	71 [62, 74]	68 [58, 74]	<b>0.007</b>
Sexe (M), n(%)	126 (75.4)	74 (74.0)	52 (77.6)	0.728
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )	27.7	27.9	27.4	0.546
ASA, n(%)				<b>0.043</b>
2	2 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.5)	
3	120 (71.9)	65 (65.0)	55 (82.1)	
4	45 (26.9)	34 (34.0)	11 (16.4)	
Euroscore II (%)	1.16 [0.89, 1.69]	1.28 [0.93, 1.77]	1.02 [0.80, 1.46]	<b>0.031</b>
FEVG (%)	65 [57, 70]	65 [57, 70]	64 [58, 68]	0.350
Trouble du rythme, n(%)	15 (9.0)	9 (9.0)	6 (9.0)	1.000
Trouble de conduction, n(%)	3 (1.8)	2 (2.0)	1 (1.5)	1.000
Troponine (ng/mL)	13[9, 24]	16 [9, 30]	11[8, 20]	0.060
<b>Traitements</b>				
Bêtabloquants, n(%)	102 (61.1)	58 (58.0)	44 (65.7)	0.404
Arrêt pour bloc (bêtabloquants), n(%)	44 (43.6)	25 (43.9)	19 (43.2)	1.000
Antihypertenseurs, n(%)	123 (73.7)	74 (74.0)	49 (73.1)	1.000
Arrêt pour bloc (antihypertenseurs), n(%)	121 (98.4)	72 (97.3)	49 (100.0)	0.666
Corticothérapie, n(%)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1.000
Prise chronique d'opioïdes, n(%)	8 (4.8)	4 (4.0)	4 (6.0)	0.830
Prise chronique de benzodiazépines, n(%)	19 (11.4)	8 (8.0)	11 (16.4)	0.153
Prémédication, n(%)	128 (76.6)	75 (75.0)	53 (79.1)	0.669
<b>Type de chirurgie</b>				
Pontage coronarien, n(%)	73 (43.7)	37 (37.0)	36 (53.7)	
Remplacement valvulaire, n(%)	71 (42.5)	50 (50.0)	21 (31.3)	
Chirurgie combinée, n(%)	16 (9.6)	11 (11.0)	5 (7.5)	
Chirurgie aortique, n(%)	7 (4.2)	2 (2.0)	5 (7.5)	

**Tableau 1** Caractéristiques démographiques des patients avant appariement. Données exprimées sous forme de médiane (intervalle de confiance) ou de nombre (pourcentage). (FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche)

Concernant les données relevées en peropératoire, on retrouvait un recours à l'éphédrine supérieur de façon significative dans le groupe OFA (OA 15.00 mg [2.25, 24.00] vs OFA 21.00 [7.50, 30.00],  $p=0.047$ ). La survenue de bradycardie était également majorée dans le groupe OFA (OA 8 (8.0 %) vs OFA 15 (22.4 %),  $p=0.016$ ). On observait un delta de variation de l'indice bispectral (BIS) plus important dans le groupe OFA, avec un minimum supérieur dans le groupe OA (OA 27 [24, 31] vs OFA 25 [22, 29],  $p=0.036$ ) et un maximum supérieur dans le groupe OFA (OA 49 [44, 57] vs OFA 55 [48, 60],  $p=0.006$ ). De manière attendue, l'utilisation du kétoprofène concernait principalement le groupe OFA (OA 4 (4.0 %) vs OFA 54 (81.8 %),  $p<0.001$ ). Aucune différence n'était significative concernant le reste des paramètres peropératoires.

En postopératoire immédiat, les patients du groupe OA présentaient un score SOFA moins élevé (OA 3 [2, 5] vs OFA 4 [2, 5],  $p=0.038$ ). Le recours aux catécholamines apparaissait plus fréquent dans le groupe OFA (OA 39 (39.0 %) vs OFA 40 (59.7 %),  $p=0.036$ ), avec une durée de traitement par noradrénaline plus importante (OA 0.00 [0.00, 5.00] vs OFA 3.00 [0.00, 9.00] heures,  $p=0.029$ ). Le pic de troponine postopératoire était au contraire supérieur dans le groupe OA (OA 512 [334, 807] vs OFA 388 ng/mL [269, 591],  $p=0.021$ ). Concernant le transit, la reprise du transit gazeux était significativement plus courte dans le groupe OFA (OA 3 [2, 4] vs OFA 2 jours [2, 3],  $p=0.013$ ). Enfin, le recours postopératoire aux anti-inflammatoires était plus important dans le groupe OFA (OA 11 (11.0 %) vs OFA 20 (29.9 %),  $p=0.004$ ). La consommation totale de morphine était supérieure dans le groupe OA (OA 12.00 [10.00, 15.12] vs OFA 1.00 mg [0.00, 5.50],  $p<0.001$ ). Il n'y avait pas de différence sur les autres critères per et postopératoires, notamment la consommation postopératoire de morphine et les scores de douleur par autoévaluation.

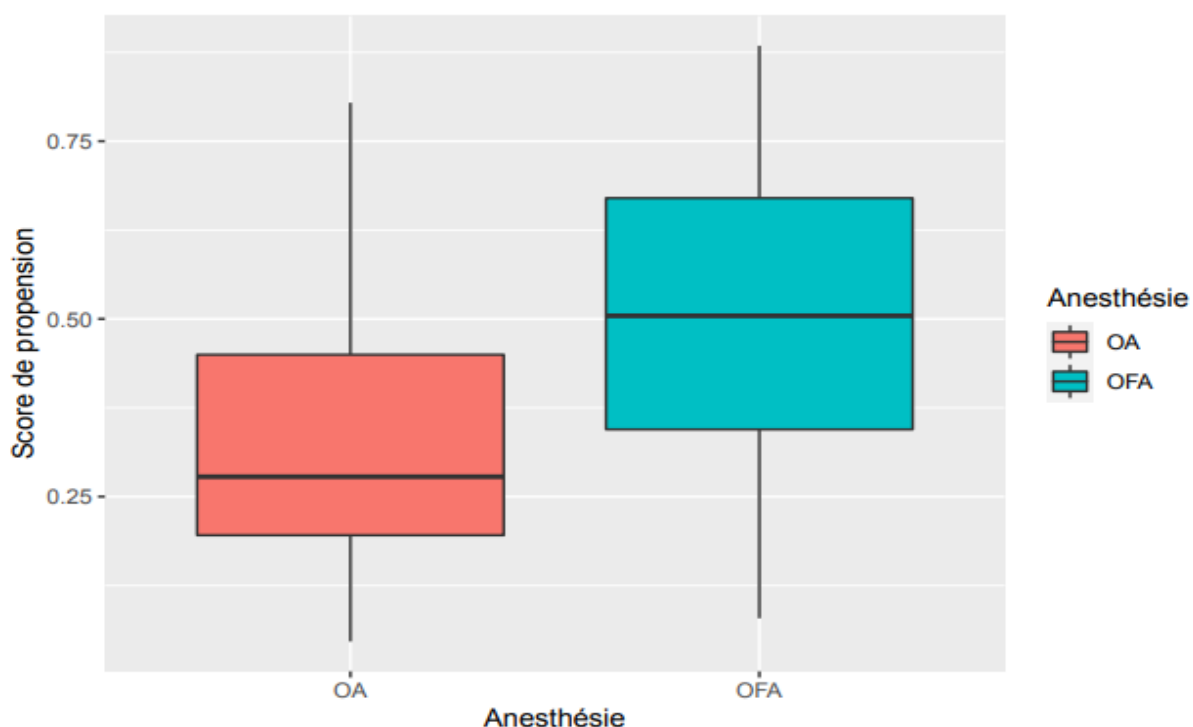
Comme décrit dans le protocole défini a priori pour cette étude, les variables non significatives comportant des données manquantes étaient exclues de l'appariement et de la seconde analyse.

Variabes	Tous	OA	OFA	<i>p</i>
<i>n</i>	167	100	67	
<b>Peropératoire</b>				
Chirurgie non programmée, n(%)	50 (29.9)	33 (33.0)	17 (25.4)	0.378
Durée CEC (min)	73.48 (30.18)	73.92 (28.75)	72.82 (32.40)	0.818
Ventilation durant la CEC, n(%)	134 (80.2)	79 (79.0)	55 (82.1)	0.769
Ephédrine (mg)	18.00 [6.00, 27.00]	15.00 [2.25, 24.00]	21.00 [7.50, 30.00]	<b>0.047</b>
Phényléphrine (mg)	0.00 [0.00, 50.00]	0.00 [0.00, 12.50]	0.00 [0.00, 75.00]	0.657

Recours aux catécholamines, n(%)	74 (44.3)	44 (44.0)	30 (44.8)	0.827
<b>Noradrénaline</b>				
- Durée (min)	0.00 [0.00, 60.00]	0.00 [0.00, 60.00]	0.00 [0.00, 50.00]	0.889
- Dose maximale (µg/kg/min)	0.00 [0.00, 0.10]	0.00 [0.00, 0.09]	0.00 [0.00, 0.14]	0.215
<b>Dobutamine</b>				
- Durée (min)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.228
- Dose maximale (µg/kg/min)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.224
Trouble du rythme, n(%)	9 (5.4)	8 (8.0)	1 (1.5)	0.140
Trouble de conduction, n(%)	17 (10.2)	11 (11.0)	6 (9.0)	0.867
<b>Fréquence cardiaque</b>				
- Minimale	50 [45, 55]	50 [45, 55]	50 [45, 50]	0.323
- Maximale	85 [80, 92]	88 [80, 95]	85 [80, 90]	0.103
Bradycardie, n(%)	23 (13.8)	8 (8.0)	15 (22.4)	<b>0.016</b>
Atropine (mg)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	<b>0.003</b>
Nicardipine (mg)	0.50 [0.00, 1.50]	0.50 [0.00, 1.50]	0.50 [0.00, 1.00]	0.944
<b>Indice bispectral</b>				
- Minimum	26 [23, 30]	27 [24, 31]	25 [22, 29]	<b>0.036</b>
- Maximum	52 [45, 59]	49 [44, 57]	55 [48, 60]	<b>0.006</b>
Paracétamol, n(%)	159 (95.2)	94 (94.0)	65 (97.0)	0.600
Néfopam, n(%)	156 (93.4)	92 (92.0)	64 (95.5)	0.561
Tramadol, n(%)	2 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.5)	1.000
Kétoprofène, n(%)	58 (34.9)	4 (4.0)	54 (81.8)	<b>&lt;0.001</b>
Morphine (mg)	8.00 [0.00, 10.00]	10.00 [8.00, 12.00]	0.00 [0.00, 0.00]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Postopératoire</b>				
Score SOFA postopératoire immédiat	3 [2, 5]	3 [2, 5]	4 [2, 5]	<b>0.038</b>
Poursuite/introduction de catécholamines, n(%)	81 (48.5)	41 (41.0)	40 (59.7)	<b>0.036</b>
<b>Noradrénaline</b>				
- Durée (heures)	0.00 [0.00, 6.00]	0.00 [0.00, 5.00]	3.00 [0.00, 9.00]	<b>0.029</b>
- Dose maximale (µg/kg/min)	0.00 [0.00, 0.06]	0.00 [0.00, 0.06]	0.02 [0.00, 0.06]	0.150
<b>Dobutamine</b>				
- Durée (heures)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.099
- Dose maximale (µg/kg/min)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.099
Trouble du rythme, n(%)	31 (18.6)	19 (19.0)	12 (17.9)	1.000
Trouble de conduction, n(%)	16 (9.6)	12 (12.0)	4 (6.0)	0.303
Antihypertenseurs (IV continue), n(%)	61 (36.5)	39 (39.0)	22 (32.8)	0.518
Troponinémie (mg/mL)	457[311, 730]	512 [334, 807]	388 [269, 591]	<b>0.021</b>
Lactate artériel (mmol/L)	2.18 [1.60, 2.81]	2.20 [1.70, 2.90]	2.10 [1.46, 2.69]	0.376
Durée ventilation mécanique (heure)	5 [4, 6]	5 [4, 7]	5 [3, 6]	0.246
Hypoxémie, n(%)	9 (5.4)	5 (5.0)	4 (6.0)	1.000
Pneumopathie, n(%)	4 (2.4)	2 (2.0)	2 (3.0)	1.000
Delirum, n(%)	10 (6.0)	5 (5.0)	5 (7.5)	0.745
<b>Reprise transit (jour post-opératoire)</b>				
- Gazeux	3 [2, 3]	3 [2, 4]	2 [2, 3]	<b>0.013</b>

- Solide	4 [3, 5]	4 [3, 4]	3 [2, 5]	0.235
Douleur (échelle numérique/10)				
- Maximum sur les premières 24h	4 [3, 5]	4 [3, 4]	3 [2, 5]	0.235
- À 24h	2 [0, 3]	2 [0, 3]	2 [0, 3]	0.643
Paracétamol, n(%)	167 (100.0)	100 (100.0)	67 (100.0)	NA
Néfopam, n(%)	122 (73.1)	70 (70.0)	52 (77.6)	0.363
Tramadol, n(%)	161 (96.4)	97 (97.0)	64 (95.5)	0.937
Kétoprofène, n(%)	31 (18.6)	11 (11.0)	20 (29.9)	<b>0.004</b>
Morphine (mg)	0.00 [0.00, 5.00]	0.00 [0.00, 4.00]	0.00 [0.00, 5.50]	0.956
Score IGS2	36	37	35	0.162
Durée de séjour en soins intensifs (jours)	3 [2, 4]	3 [2, 4]	2 [2, 4]	0.128
Consommation totale de morphine (mg)	10.00 [2.50, 14.00]	12.00 [10.00, 15.12]	1.00 [0.00, 5.50]	<b>&lt;0.001</b>

**Tableau 2.** Variables peropératoires et postopératoires avant appariement. Données exprimées sous forme de médiane (intervalle de confiance) ou de nombre (pourcentage)



**Figure 8.** Distribution du score de propension entre les deux groupes (OFA et OA)



Variables	Tous	OA	OFA
<b>n</b>	96	48	48
<b>Terrain</b>			
Age, (années)	69 [64, 74]	69 [64, 73]	69 [64, 74]
Sexe (M), n(%)	72 (75.0)	35 (72.9)	37 (77.1)
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )	27.07 (4.29)	27.16 (4.71)	26.99 (3.88)
ASA, n(%)			
2	2 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
3	74 (77.1)	36 (75.0)	38 (79.2)
4	20 (20.8)	11 (22.9)	9 (18.8)
Euroscore II (%)	1.16 [0.92, 1.65]	1.35 [0.98, 1.89]	1.12 [0.92, 1.48]
Trouble du rythme, n(%)	9 (9.4)	4 (8.3)	5 (10.4)
Trouble de conduction, n(%)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
<b>Traitements</b>			
Bêtabloquants, n(%)	61 (63.5)	28 (58.3)	33 (68.8)
Antihypertenseurs, n(%)	71 (74.0)	34 (70.8)	37 (77.1)
Corticothérapie, n(%)	1 (1.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
Prise chronique d'opioïdes, n(%)	4 (4.2)	2 (4.2)	2 (4.2)
Prise chronique de benzodiazépines, n(%)	13 (13.5)	5 (10.4)	8 (16.7)
Prémédication, n(%)	77 (80.2)	37 (77.1)	40 (83.3)
<b>Type de chirurgie</b>			
Pontage coronarien, n(%)	49 (51.0)	24 (50.0)	25 (52.1)
Remplacement valvulaire, n(%)	34 (35.4)	18 (37.5)	16 (33.3)
Chirurgie combinée, n(%)	10 (10.4)	5 (10.4)	5 (10.4)
Chirurgie aortique, n(%)	3 (3.1)	1 (2.1)	2 (4.2)
<b>Peropératoire</b>			
Chirurgie non programmée, n(%)	34 (35.4)	21 (43.8)	13 (27.1)
Durée CEC (min)	71.67 (31.78)	73.65 (30.89)	69.69 (32.85)
Ventilation durant la CEC, n(%)	78 (81.2)	38 (79.2)	40 (83.3)
Ephédrine (mg)	18.00 [4.50, 30.00]	15.00 [0.00, 27.75]	21.00 [6.00, 30.00]
Phényléphrine (mg)	0.00 [0.00, 150.00]	0.00 [0.00, 162.50]	0.00 [0.00, 112.50]
Recours aux catécholamines, n(%)	42 (43.8)	21 (43.8)	21 (43.8)
Noradrénaline : Durée (min)	0.00 [0.00, 50.00]	0.00 [0.00, 52.50]	0.00 [0.00, 32.50]
<b>Dobutamine</b>			
- Durée (min)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]
- Dose maximale (µg/kg/min)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]
Trouble du rythme, n(%)	3 (3.1)	2 (4.2)	1 (2.1)
Trouble de conduction, n(%)	6 (6.2)	2 (4.2)	4 (8.3)
<b>Fréquence cardiaque</b>			
- Minimale	50.00 [45.00, 55.00]	50.00 [45.00, 55.25]	50.00 [45.00, 55.00]
- Maximale	85.00 [80.00, 90.00]	90.00 [80.00, 95.00]	82.00 [80.00, 90.00]
Bradycardie, n(%)	16 (16.7)	6 (12.5)	10 (20.8)
Atropine (mg)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]
Nicardipine (mg)	0.50 [0.00, 1.50]	0.50 [0.00, 1.06]	0.50 [0.00, 1.50]
Paracétamol, n(%)	93 (96.9)	45 (93.8)	48 (100.0)

Néfopam, n(%)	91 (94.8)	44 (91.7)	47 (97.9)
Tramadol, n(%)	1 (1.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
<b>Morphine</b>			
- Proportion, n(%)	51 (53.1)	46 (95.8)	5 (10.4)
- Dose (mg)	2.00 [0.00, 10.00]	10.00 [9.75, 12.00]	0.00 [0.00, 0.00]
<b>Postopératoire</b>			
Score SOFA postopératoire immédiat	3.00 [2.00, 5.00]	3.00 [2.00, 4.25]	4.00 [2.75, 5.00]
Poursuite/introduction de catécholamines, n(%)	46 (47.9)	19 (39.6)	27 (56.2)
Noradrénaline : Durée (heures)	1.00 [0.00, 7.00]	0.00 [0.00, 6.25]	3.00 [0.00, 7.25]
<b>Dobutamine</b>			
- Durée (heures)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]
- Dose maximale (µg/kg/min)	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]
Trouble du rythme, n(%)	16 (16.7)	7 (14.6)	9 (18.8)
Trouble de conduction, n(%)	5 (5.2)	4 (8.3)	1 (2.1)
Antihypertenseurs (IV continue), n(%)	32 (33.3)	15 (31.2)	17 (35.4)
Troponine (ng/mL)	399 [276, 657]	420 [307, 745]	386 [267, 578]
Lactate artériel (mmol/L)	2.14 [1.44, 2.73]	2.30 [1.70, 2.89]	1.92 [1.40, 2.61]
Durée ventilation mécanique (heure)	5.00 [4.00, 6.00]	5.00 [4.00, 7.00]	5.00 [3.00, 6.00]
Hypoxémie, n(%)	7 ( 7.3)	4 ( 8.3)	3 ( 6.2)
Pneumopathie, n(%)	3 ( 3.1)	2 ( 4.2)	1 ( 2.1)
Delirium, n(%)	9 ( 9.4)	4 ( 8.3)	5 ( 10.4)
<b>Douleur (échelle numérique/10)</b>			
- Maximum sur les premières 24h	4.00 [2.00, 5.00]	4.00 [2.00, 5.00]	3.00 [2.00, 5.00]
- À 24h	2.00 [0.00, 3.00]	2.00 [0.00, 3.00]	2.00 [0.00, 3.00]
Paracétamol, n(%)	96 (100.0)	48 (100.0)	48 (100.0)
Néfopam, n(%)	71 ( 74.0)	34 ( 70.8)	37 ( 77.1)
Tramadol, n(%)	90 ( 93.8)	45 ( 93.8)	45 ( 93.8)
Kétoprofène, n(%)	20 ( 20.8)	6 ( 12.5)	14 ( 29.2)
Morphine sur 24h (mg)	0.00 [0.00, 5.00]	0.00 [0.00, 3.25]	0.00 [0.00, 5.25]
Score IGS2	36	36	35
Durée de séjour en soins intensifs (jours)	3.00 [2.00, 4.00]	3.00 [2.00, 4.25]	3.00 [2.00, 4.00]

**Tableau 3.** Caractéristiques démographiques, variables préopératoires, peropératoires et postopératoires après appariement (avant analyse). Données exprimées sous forme de médiane (intervalle de confiance) ou de nombre (pourcentage)

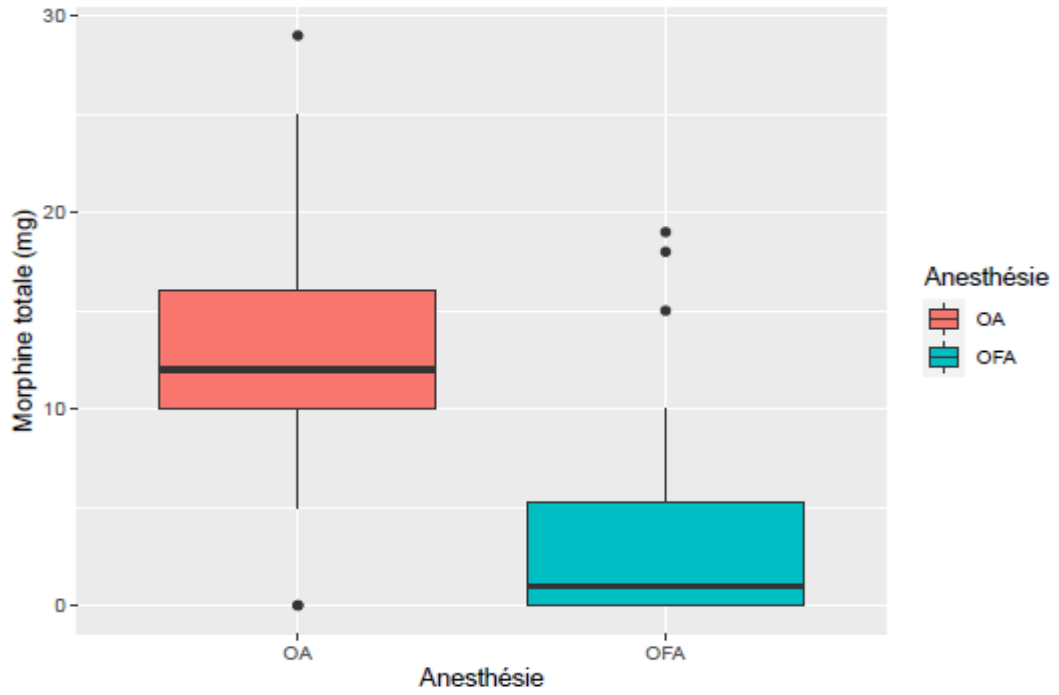
**Après appariement** chaque groupe comptait **48 patients**, et était comparable pour les variables incluses dans le score de propension (âge, sexe, Euroscore II et type de chirurgie). Sur l'ensemble des variables restantes représentées dans le **tableau 3**, seules les données présentant un intérêt à la fois statistique et clinique ont été incluses dans l'analyse finale.

Selon cette analyse, la consommation totale périopératoire de morphine était plus élevée dans le groupe OA (OA 12 [10, 16] vs OFA 1 [0, 5] mg,  $p < 0.001$ ). Cependant, la consommation postopératoire de morphine ne différait pas entre les deux groupes (OA 0.00 [0,

3.25] vs OFA 0.00 [0, 5.25]mg,  $p= 0,897$ ). Il n'y avait pas de différence en terme de score SOFA postopératoire immédiat (OA 3 [2, 4] vs OFA 4 [3, 5],  $p=0.125$ ). Le délai avant l'extubation était également équivalent (OA 5 [4 ;7] vs OFA 5 [3 ;6] heures,  $p= 0,562$ ), ainsi que la durée de séjour en soins intensifs (OA 3 [2 ;4] vs OFA 3 [2 ;4] jours,  $p=0,165$ ). Aucune différence n'était constatée en périopératoire concernant le besoin en catécholamines, la survenue de bradycardie, de trouble du rythme cardiaque ou de trouble de conduction de haut degré. Durant la période postopératoire, les deux groupes étaient comparables concernant le score de douleur après les 24 premières heures (et le score maximum pendant celles-ci), la survenue d'une dysfonction cognitive, d'une hypoxémie ou d'une pneumopathie. Enfin, la troponinémie maximale durant le séjour en réanimation était équivalente entre chaque groupe (OA 422 [307, 744] vs OFA 386 [267, 578] ng/mL,  $p=0.136$ ).

	OA	OFA	<i>p</i>
<b>Critère de jugement principal</b>			
Morphine consommée totale (mg)			<b>&lt;0.001</b>
- Médiane	12 [10, 16]	1 [0, 5]	
- Moyenne	13.1 (5.6)	3.4 (4.8)	
<b>Critères secondaires</b>			
Morphine consommée (mg)			
- Peropératoire	10.00 [9.75, 12.00]	0.00 [0.00, 0.00]	<b>&lt;0.001</b>
- Postopératoire	0.00 [0.00, 3.25]	0.00 [0.00, 5.25]	0.897
Bradycardie peropératoire n(%)	6 (12.5)	10 (20.8)	0.134
Score SOFA postopératoire immédiat	3 [2, 4]	4 [3, 5]	0.125
Poursuite/introduction de catécholamines en postopératoire, n(%)	19 (39.6)	27 (56.2)	<b>0.013</b>
Durée d'hospitalisation en soins intensifs (jours)	3 [2, 4]	3 [2, 4]	0.165
Durée de ventilation mécanique (heures)	5 [4, 7]	5 [3, 6]	0.562
Troponinémie maximale en soins intensifs (ng/ml)	422 [307, 744]	386 [267, 578]	0.136
Trouble du rythme supraventriculaire, n(%)			
- Peropératoire	2 (4.2)	1 (2.1)	1.000
- Postopératoire	7 (14.6)	9 (18.8)	0.480
Trouble de conduction de haut degré, n(%)			
- Peropératoire	2 (4.2)	4 (8.3)	0.480
- Postopératoire	4 (8.3)	1 (2.1)	0.248
Delirium postopératoire, n(%)	4 (8.3)	5 (10.4)	1.000

**Tableau 4** Critère de jugement principal et critères secondaires après appariement selon le score de propension



**Figure 9.** Consommation totale de morphine (mg) selon le type d'anesthésie générale

## 4. Discussion

Dans notre étude, nous avons pu montrer qu'un protocole d'anesthésie générale sans morphinique, au cours d'une chirurgie cardiaque sous CEC, était associé de façon significative à une consommation totale de morphine moindre qu'avec un protocole d'anesthésie dit "standard", comportant du rémifentanyl.

Ce résultat est cohérent avec la seule étude comparable réalisée à notre connaissance sur une cohorte de patients de chirurgie cardiaque. En effet, Guinot *et al* ont réalisé en 2019 une étude rétrospective sur deux cohortes appariées ("OFA" vs "standard"), et ont mis en évidence une consommation de morphine postopératoire plus faible dans la cohorte "OFA"<sup>41</sup>. Il faut cependant noter que dans cette unique étude précédemment réalisée en chirurgie cardiaque, le protocole du groupe "OFA" comportait uniquement une association de lidocaïne, de kétamine et de dexaméthasone, et était comparé à un protocole d'anesthésie générale dit "standard" dont l'analgésie était assurée par du sufentanyl, associé à un bloc du muscle serratus antérieur bilatéral. De plus, seule la consommation de morphine postopératoire était étudiée.

L'utilisation d'un  $\alpha$ 2-agoniste tel que la dexmédétomidine, comme nous l'avons fait dans notre étude, peut représenter un avantage supplémentaire. Seule ou en association avec la lidocaïne, cette molécule a déjà montré une réduction des scores de douleur postopératoire en chirurgie non cardiaque<sup>43</sup>. Cependant, si nous avons pu montrer une différence significative concernant la consommation de morphine totale dans notre étude, cette différence ne semble refléter que la période peropératoire, puisque les consommations postopératoires de morphine des deux groupes paraissent quant à elles strictement équivalentes. Cet écart significatif en peropératoire peut uniquement s'expliquer par l'administration systématique en fin d'intervention d'une dose de morphine, pour les patients opérés sous rémifentanyl, dont l'effet analgésique s'estompe en quelques minutes, contrairement au sufentanyl. Néanmoins, comme nous l'avons décrit en introduction, l'objectif de l'OFA est stricto sensu la réduction maximale de l'administration de morphiniques en péri-opératoire, dans le but de prévenir le cortège d'effets secondaires qui leur est associé, et ainsi de diminuer la morbi-mortalité postopératoire. Or la différence de consommation totale de morphine des patients des groupes OFA et OA, de l'ordre de 10 mg, paraît cliniquement pertinente.

Dans l'étude de Guinot *et al* les auteurs avaient mis en évidence des scores de douleurs postopératoires équivalents dans chacun des groupes, une incidence des confusions postopératoires et un nombre de passages en fibrillation atriale plus faible, ainsi qu'un délai d'extubation et un séjour en soins intensifs plus court dans le groupe "OFA". Dans notre étude,

les scores de douleurs postopératoires sont également comparables, ce qui tend à confirmer que l'épargne des morphiniques n'implique pas de défaut d'analgésie pour les patients opérés sous OFA. A l'inverse, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence en terme de dysfonction cognitive, de trouble du rythme postopératoire, de délai d'extubation ou encore de durée de séjour. Ces résultats peuvent avoir plusieurs explications.

Premièrement, de par le caractère rétrospectif de notre étude, nous n'avons pas pu utiliser de score validé pour la dysfonction cognitive postopératoire. Nos seules données objectives utilisables étaient la notification d'un épisode de confusion ou agitation inhabituelle dans le compte rendu d'hospitalisation en soins intensifs, ou l'administration d'un traitement par benzodiazépines et/ou neuroleptiques de façon itérative. La dysfonction cognitive fine proprement dite, à savoir les troubles mnésiques ou cognitifs, a ainsi été probablement sous-évaluée. En effet, les différentes études sur le delirium postopératoire en chirurgie cardiaque retrouvent des incidences allant de 9.3 à 23.5 %, notre étude se trouvant elle à la limite basse.

Deuxièmement, concernant les troubles du rythme cardiaque, on retrouve dans la littérature des avis contradictoires. Dans la dernière méta-analyse publiée en 2020 par Liu *et al*, l'administration de dexmédétomidine en péri-opératoire de chirurgie cardiaque permettait une diminution de l'incidence de la fibrillation atriale <sup>44</sup>. Cependant, les auteurs insistent sur le caractère déterminant du timing d'administration de la dexmédétomidine : les études les plus en faveur débutant son administration en préopératoire et la poursuivant jusqu'à l'extubation. De plus, il a été démontré que la perfusion continue de propofol agissait également comme protectrice vis-à-vis des troubles du rythmes supra ventriculaires <sup>45</sup>. Or dans notre étude, si la dexmédétomidine était débutée dès l'induction anesthésique, elle n'était pas poursuivie en postopératoire, et l'anesthésie générale comme la sédation en réanimation reposait sur la perfusion continue de propofol. Ce faisant, l'incidence de la fibrillation atriale et la possible action de notre protocole OFA sur les troubles du rythme cardiaques sont également probablement sous-estimées. La littérature retrouve de ce fait une incidence moyenne de la fibrillation atriale autour de 35 % en postopératoire de chirurgie cardiaque, ce qui est bien supérieur à celle retrouvée pour nos patients <sup>46</sup>.

Troisièmement, l'absence de différence en termes de délai d'extubation, au contraire de l'étude de Guinot *et al* peut relever de plusieurs explications pharmacologiques. Il est admis dans la littérature que l'emploi du rémifentanil permet une durée de ventilation mécanique plus courte en comparaison avec le sufentanil, de demi-vie plus longue, et ce malgré l'administration de morphine à visée analgésique en fin d'intervention <sup>47</sup>. En revanche, les dernières études tendent à montrer un effet équivalent d'un protocole OFA comportant de la

dexmédétomidine et d'un protocole d'anesthésie générale reposant sur le rémifentanyl en chirurgie non cardiaque<sup>48</sup>. Il paraît donc logique que le délai d'extubation d'un patient dont l'analgésie peropératoire était assurée par le sufentanyl soit plus important qu'un patient sous protocole OFA, mais que notre étude ne retrouve pas de différence entre OFA et rémifentanyl. Il faut noter qu'en terme de ventilation mécanique, l'étude de Guinot *et al* et la nôtre retrouve des durées équivalentes autour de 5h, ce qui pourrait indiquer un impact modéré du type morphinique employé lors de l'anesthésie générale sur la durée du réveil après une chirurgie cardiaque. Par ailleurs, en terme de morbidité respiratoire, l'incidence de l'hypoxémie et de la pneumopathie postopératoire sont restées faibles dans notre étude, sans différence entre les groupes.

Enfin, l'absence de diminution du temps de séjour en réanimation peut être due à une absence d'impact majeure sur la morbidité postopératoire d'un protocole d'anesthésie générale type "OFA" comparativement à une anesthésie générale par rémifentanyl. En effet, la durée de séjour en soins intensifs après une chirurgie cardiaque sous CEC a été raccourcie ces dernières années, principalement grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiques, la réduction des temps opératoires, et l'optimisation des systèmes de CEC. Le temps moyen de séjour des patients dans notre service (3 jours) paraît ainsi difficile à raccourcir par le seul changement de protocole d'anesthésie générale. De plus, les patients présentaient un Euroscore II faible, limitant donc les complications postopératoires.

Pour terminer sur les éléments de morbidité, l'iléus et les NVPO sont fréquemment décrits comme pourvoyeurs de complications, au mieux ralentissant le processus de récupération, au pire engageant le pronostic vital<sup>49</sup>. Ceux-ci sont historiquement attribués aux dérivés morphiniques, par leur action sur le muscle lisse gastrique et intestinal. Plusieurs études ont montré le potentiel bénéfique de l'OFA, et notamment de la lidocaïne intraveineuse associée ou non à la dexmédétomidine sur la reprise précoce du transit<sup>50,51</sup>. Entre nos deux cohortes, nous avons observé un délai de reprise du transit gazeux plus précoce dans le groupe OFA lors de l'analyse univariée. Malheureusement, le manque de données n'a pas permis d'inclure ce résultat dans l'analyse appariée, et nous empêche donc de conclure sur ce thème. Concernant les NVPO, la littérature suggère un effet protecteur de l'OFA sur leur survenue en chirurgie non cardiaque<sup>52</sup>. Nous n'avons pas inclus cette donnée dans nos analyses, car outre la difficulté de son recueil en rétrospectif, son incidence semble faible en chirurgie cardiaque, l'anesthésie générale étant basée sur la perfusion continue de propofol et non sur un agent halogéné.

Contrairement à l'étude de Guinot *et al* nous avons mis en évidence une différence entre les groupes pour certains critères de sécurité. La survenue de bradycardie sinusale conduisant

à l'emploi d'atropine en peropératoire était significativement plus fréquente dans le groupe OFA lors de l'analyse univariée, même si celle-ci devenait comparable une fois les deux groupes appariés. Cet effet secondaire souvent imputable à la pharmacodynamie de la dexmédétomidine et son action sympatholytique est maintenant bien décrit dans la littérature, sans qu'un réel impact soit retrouvé sur la morbi-mortalité des patients en chirurgie cardiaque. Le recours aux catécholamines était équivalent dans les deux groupes en peropératoire, sans différence de dose ou de durée. En revanche, le support hémodynamique, principalement par noradrénaline, était plus souvent nécessaire dans le groupe OFA en postopératoire. Cette tendance est compatible avec le puissant effet bloqueur du système sympathique des alpha-2-agonistes, malgré la grande spécificité de la dexmédétomidine pour ses récepteurs par rapport à la clonidine. Malgré cette différence en terme d'emploi de catécholamines, l'écart des médianes du score SOFA entre les deux groupes à l'entrée en soins intensifs était statistiquement non significatif après appariement, confirmant un état hémodynamique et respiratoire des patients globalement équivalent en postopératoire immédiat. Par ailleurs, on ne retrouvait pas de différence en terme de scores IGS II dans l'analyse non appariée, et ce dernier restait bas dans chacun des groupes. L'incidence des troubles du rythme et des troubles de conduction de haut degré en per et postopératoire restait quant à elle faible et comparable entre les deux groupes.

Ces résultats sont cohérents avec une méta analyse récente sur l'emploi de la dexmédétomidine en chirurgie cardiaque, qui concluait à un contrôle satisfaisant du système sympathique en peropératoire par un alpha-2 agoniste pur et une globale diminution de la morbidité postopératoire, malgré des effets secondaires hémodynamiques fréquents quoique non sévères (18). D'un point de vue plus théorique, la dexmédétomidine pourrait avoir un effet cardioprotecteur en favorisant la vasodilatation coronaire par augmentation de la concentration d'AMPC (Adnosine Mono Phosphate cyclique), en diminuant l'inflammation systémique induite par la CEC, et en limitant par son effet sympatholytique les phénomènes d'ischémie/reperfusion<sup>53</sup>. Néanmoins, aucune différence n'était retrouvée dans notre étude quant à la troponinémie postopératoire.

Ces différents constats, associés à l'étude de Guinot *et al* et notre propre travail, tendent ainsi à démontrer la faisabilité d'une anesthésie sans morphinique en chirurgie cardiaque sous CEC.

Notre étude comporte cependant un certain nombre de limites. Tout d'abord, ce travail sur des cohortes rétrospectives est une étude pilote observationnelle sur de faibles effectifs, dont le design est à l'origine de plusieurs biais. Aucun nombre de sujet nécessaire n'a été



calculé, le travail de Guinot *et al* ayant été publié après la plupart des inclusions, et tous les patients ayant bénéficié d'un protocole OFA ayant été inclus dans la première analyse. Les patients inclus dans le groupe dit "contrôle" ont été sélectionnés au hasard parmi les patients opérés sur la même période, et dont le protocole d'analgésie peropératoire reposait sur le rémifentanyl. Ces points méthodologiques constituent en soi un biais d'inclusion, la sélection au hasard n'ayant pas été standardisée. De plus, les médecins anesthésistes ont pu choisir de façon délibérée des patients plus jeunes, et présentant moins de comorbidités pour employer un protocole type "OFA", réalisant ainsi un biais d'indication. Ce dernier est confirmé par la présence plus importante de patients de score ASA 4 dans le groupe OA que dans le groupe OFA. Ces failles méthodologiques ont en partie été corrigées par l'appariement réalisé dans un second temps sur les principaux critères démographiques.

Concernant le critère de jugement principal, la dose de morphine postopératoire était administrée sous forme de titration selon l'échelle numérique de douleur. Néanmoins, l'administration était ensuite réalisée à la demande par voie per os ou IV toutes les 4 à 6 heures. Le nombre de milligrammes injectés n'était donc pas standardisé par une pompe PCA (patient controlled analgesia), mais laissé à la discrétion du personnel médical et paramédical. De plus, le relai par une analgésie multimodale n'était soumis à aucun protocole durant la période de l'étude. Par exemple, les patients du groupe OFA ont plus fréquemment reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens de façon systématique durant les premières 48h postopératoires, alors que les patients du groupe OA n'en recevaient qu'en « rescue » en cas d'échec des antalgiques usuels. Notre étude se base ainsi sur une « photographie » de nos pratiques au moment de sa réalisation, et ses résultats relèvent de la pratique courante. Ces derniers sont de ce fait peu reproductibles, mais constituent probablement un reflet fidèle de l'impact du protocole OFA sur la morbi-mortalité de nos patients, en s'affranchissant d'un éventuel effet Hawthorne.

## 5. Conclusion

Ces dix dernières années, la réhabilitation précoce après chirurgie (RAAC) a été l'un des axes principaux du développement de la médecine périopératoire. Les protocoles type ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) ont permis une diminution des durées de séjour, et une amélioration notable de la morbidité et de la mortalité postopératoire, notamment en chirurgie digestive lourde et carcinologique. Ainsi, le développement d'un circuit court avec une prise en charge active de la réhabilitation en postopératoire constitue aujourd'hui un objectif permanent pour les patients devant subir une intervention majeure. Et dans ce cadre, limiter l'usage des opioïdes s'est avéré un enjeu majeur de l'anesthésie.

En parallèle du développement de nouvelles techniques de monitoring de l'anesthésie générale, comme l'indice bispectral, et de nouvelles molécules comme la dexmédétomidine, l'OFA a trouvé sa place dans l'arsenal d'outils thérapeutiques utilisés par les médecins anesthésistes-réanimateurs. Le but premier de cette technique est l'épargne totale ou partielle des dérivés morphiniques en per et postopératoire, avec pour objectif la prévention des effets secondaires imputables à cette classe pharmacologique.

Nous avons pu montrer dans cette étude une consommation de morphine totale statistiquement plus faible pour les patients ayant bénéficiés d'une anesthésie générale par OFA, comparée à une anesthésie générale standard comportant du rémifentanyl. Cette différence est principalement liée à l'administration systématique de morphine à visée analgésique en fin d'intervention, pour les patients opérés sous rémifentanyl, mais celle-ci nous semble rester cliniquement pertinente. En outre, les scores des douleurs postopératoires maximum et à 24h de l'intervention sont comparables, ce qui semble confirmer l'équivalence en terme d'analgésie pour nos deux protocoles.

Cette étude, en accord avec la littérature, contribue à établir l'efficacité de l'OFA en chirurgie cardiaque sous CEC, à la fois en terme de faisabilité, et d'analgésie prodiguée en per et postopératoire. Cependant, l'impact de l'OFA sur l'hémodynamique des patients en per et postopératoire semble réel, et ses conséquences sur leur pronostic reste inconnu. De plus, cette étude pilote n'a pas pu mettre en évidence de différence concernant la morbidité directement liée à l'emploi de dérivés morphiniques, de par son caractère rétrospectif et son faible effectif.

Un essai prospectif randomisé comparant l'OFA à une anesthésie générale avec morphinique permettrait de démontrer un éventuel effet à la fois sur cette morbidité liée aux opioïdes, mais aussi d'évaluer rigoureusement sa sécurité d'emploi pour les patients, notamment sur le plan hémodynamique.

## 6. Bibliographie

1. Moffitt EA, Sethna DH. The Coronary Circulation and Myocardial Oxygenation in Coronary Artery Disease: Effects of Anesthesia. *Anesth Analg*. 1986;65(4):395–410.
2. Aken HV, Meinshausen E, Prien T, Brüssel T, Heinecke A, Lawin P. The Influence of Fentanyl and Tracheal Intubation on the Hemodynamic Effects of Anesthesia Induction with Propofol/N<sub>2</sub>O in Humans: *Anesthesiology*. 1988;68(1):157-163.
3. Sacerdote P, Franchi S, E. Panerai A. Non-Analgesic Effects of Opioids: Mechanisms and Potential Clinical Relevance of Opioid-Induced Immunodepression. *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):6034-6042.
4. Donegan D. Opioid induced adrenal insufficiency: what is new? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(3):133-138.
5. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *The Lancet*. 2019;393(10180):1558-1568.
6. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine: *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155.
7. Gach K, Wyrębska A, Fichna J, Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2011;384(3):221-230.
8. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-979.
9. Pasternak GW, Pan Y-X. Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept. *Pharmacol Rev*. 2013;65(4):1257-1317.
10. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet Lond Engl*. 2011;377(9784):2215-2225.
11. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E<sub>2</sub>, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2008;9(7):650-657.
12. Kido K, Gautam M, Benson CJ, Gu H, Brennan TJ. The effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1186-1197.
13. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain*. 2012;153(7):1478-1483.
14. Scherrer G, Imamachi N, Cao Y-Q, et al. Dissociation of the Opioid Receptor Mechanisms that Control Mechanical and Heat Pain. *Cell*. 2009;137(6):1148-1159.

15. Toll L, Bruchas MR, Calo' G, Cox BM, Zaveri NT. Nociceptin/Orphanin FQ Receptor Structure, Signaling, Ligands, Functions, and Interactions with Opioid Systems. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):419-457.
16. Irannejad R, von Zastrow M. GPCR signaling along the endocytic pathway. *Curr Opin Cell Biol.* 2014;27:109-116.
17. Torrecilla M, Marker CL, Cintora SC, Stoffel M, Williams JT, Wickman K. G-protein-gated potassium channels containing Kir3.2 and Kir3.3 subunits mediate the acute inhibitory effects of opioids on locus ceruleus neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2002;22(11):4328-4334.
18. Birdsong WT, Arttamangkul S, Bunzow JR, Williams JT. Agonist Binding and Desensitization of the  $\mu$ -Opioid Receptor Is Modulated by Phosphorylation of the C-Terminal Tail Domain. *Mol Pharmacol.* 2015;88(4):816-824.
19. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev.* 2001;81(1):299-343.
20. Sun EC, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Incidence of and Risk Factors for Chronic Opioid Use Among Opioid-Naive Patients in the Postoperative Period. *JAMA Intern Med.* 2016;176(9):1286-1293.
21. Fuzier R, Serres I, Bourrel R, Palmaro A, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Analgesic drug consumption increases after knee arthroplasty: a pharmacoepidemiological study investigating postoperative pain. *Pain.* 2014;155(7):1339-1345.
22. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103(6):1296-1304.
23. Ralley FE, Day FJ, Cheng DC. Pro: nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be routinely administered for postoperative analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(6):731-734.
24. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013;110(2):191-200.
25. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology.* 2011;115(3):575-588.
26. Estebe J-P. Intravenous lidocaine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):513-521.
27. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis *Br J Anaesth.* 2016;116(6):770-783.

28. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative Systemic Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(11):1183-1194.
29. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy: *Anesthesiology*. 2007;106(1):11-18.
30. Brinck E, Tiippana E, Heesen M, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online December 20, 2018.
31. Wu G-J, Chen T-L, Ueng Y-F, Chen R-M. Ketamine inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 gene expressions in lipopolysaccharide-stimulated macrophages through suppression of toll-like receptor 4-mediated c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and activator protein-1 activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;228(1):105-113.
32. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth Can Anesth*. 2011;58(10):911.
33. Schnabel A, Meyer-Frieem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials: *Pain*. 2013;154(7):1140-1149.
34. Liu X, Xie G, Zhang K, et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2017;38:190-196.
35. Jakob SM. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2012;307(11):1151.
36. Wang G, Niu J, Li Z, Lv H, Cai H. The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. Patman S, ed. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0202620.
37. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Braz J Anesthesiol Engl Ed*. 2015;65(3):191-199.
38. Opioid free (OFA) versus opioid (OA) and low opioid anesthesia (LOA) for the laparoscopic gastric bypass surgery. Immediate post operative morbidity and mortality in a single center study on 5061 consecutive patients from March 2011 till June 2015 | Morressier. Accessed February 25, 2019.
39. A Randomized Controlled, Double-Blind Trial Evaluating the Effect of Opioid-Free Versus Opioid General Anaesthesia on Postoperative Pain and Discomfort Measured by the QoR-40. 2018;2(1):6.
40. Samuels D, Abou-Samra A, Dalvi P, Mangar D, Camporesi EM. Opioid-free Anesthesia Results in Reduced Post-operative Opioid Consumption. 2017;1(2):3.

41. Guinot P-G, Spitz A, Berthoud V, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):136.
42. Langeron O, Bourgain J-L, Francon D, et al. Intubation difficile et extubation en anesthésie chez l'adulte. *Anesth Réanimation.* 2017;3(6):552-571.
43. Xu S-Q, Li Y-H, Wang S-B, Hu S-H, Ju X, Xiao J-B. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(7):685-694.
44. Liu Y, Zhang L, Wang S, Lu F, Zhen J, Chen W. Dexmedetomidine Reduces Atrial Fibrillation After Adult Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 2020;20(3):271-281.
45. Miró O, de la Red G, Fontanals J. Cessation of paroxysmal atrial fibrillation during acute intravenous propofol administration. *Anesthesiology.* 2000;92(3):910.
46. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2017;52(4):665-672.
47. Wang J-M, Xu F, Peng G, Lu S. Efficacy and Safety of Sufentanil-Propofol Versus Remifentanil-Propofol as Anesthesia in Patients Undergoing Craniotomy: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;119:e598-e606.
48. Park J-S, Kim K-J, Lee JH, Jeong W-Y, Lee J-R. A Randomized Comparison of Remifentanil Target-Controlled Infusion Versus Dexmedetomidine Single-Dose Administration: A Better Method for Smooth Recovery From General Sevoflurane Anesthesia. *Am J Ther.* 2016;23(3):e690-696.
49. Johnson MD, Walsh RM. Current therapies to shorten postoperative ileus. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(11):641-648.
50. Cho JS, Kim H-I, Lee K-Y, et al. Effect of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion on Postoperative Bowel Movements in Patients Undergoing Laparoscopic Gastrectomy: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(24):e959.
51. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2011;58(1):22-37.
52. 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):651-662.
53. Ji F, Li Z, Nguyen H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation.* 2013;127(15):1576-1584.

## 7. Annexes

Variables	Nombre de données manquantes
<b>Préopératoire</b>	
Fraction d'éjection du ventricule gauche	4
Troponinémie	11
Arrêt traitement par bêtabloquants	66
Arrêt traitement par antihypertenseurs	44
<b>Peropératoire</b>	
Noradrénaline : dose maximum	13
Indice bispectral minimum	3
Indice bispectral maximum	3
Administration d'AINS	1
<b>Postopératoire</b>	
Noradrénaline : dose maximum	3
Reprise transit gazeux	12
Reprise transit solide	122

**Annexe 1.** Variables comportant des données manquantes avant appariement

## 8. Abstract

**Main objectives:** To evaluate the effect on morphine requirements and the safety on the perioperative period in cardiac surgery of an opioid-free anesthesia (OFA) protocol.

**Methods:** We conducted a monocentric retrospective matched case-control cohort study at Rouen University Hospital. Each patient who benefited of a cardiac surgery under cardiopulmonary bypass with OFA protocol (dexmedetomidine, ketamine, lidocaine) between December 2018 and December 2019 were included (OFA group) and compare to a randomly selected cohort of patients with standard general with opioid anesthesia by remifentanyl (OA group). A propensity score match (1:1) (by age, sex, Euroscore II, ASA score and type of surgery) was planned for the multivariate analysis. The primary outcome was the total morphine consumption in the 24 h after surgery. Secondary outcomes included analgesia items like pain score or non-opioid analgesic requirement, and safety items like occurrence of cardiac arrhythmia, severe conduction disorder or catecholamine requirement in perioperative period.

**Results:** For the first analysis, 167 patients were included (OA = 100; OFA = 67). There were several differences between the two groups regarding the age (OA 72 [67, 75] vs OFA 68 years old [58, 74],  $p=0.007$ ), the Euroscore II (OA 1.28 [0.93, 1.77] vs OFA 1.02 [0.80, 1.46],  $p=0.031$ ), and the ASA score, with a higher proportion of ASA 3 score in the OFA group, and a higher proportion of ASA 4 score in the OA group (respectively OFA 82 vs OA 65 % and OFA 16 vs OA 34 %,  $p=0.043$ ). The two groups were also not comparable about type of surgery, with more coronary artery bypass graft (CABG) in the OFA group, and more valvular surgery in the OA group (respectively OFA 53.7 vs OA 37.0 % and OFA 31.3 vs 50.0 %,  $p=0.026$ ). For the other demographic data, there were no differences between the two groups. After propensity score analysis, each group had 48 patients, and were comparable for each preoperative characteristic. According to this analysis, the total consumption of morphine was higher in the OA group (OA 12 [10,16] vs OFA 1 [0, 5] mg,  $p<0.001$ ). However, the postoperative consumption of morphine did not differ between the two groups (OA 0 [0, 5] vs OFA 0 [0, 3] mg,  $p=0.897$ ). Time to extubation was also equivalent (OA 5 [4, 7] vs OFA 5 [3, 6] hours,  $p=0.562$ ), along with ICU stay (OA 3 [2, 4] vs OFA 3 [2, 4] days,  $p=0.165$ ). No difference was found in perioperative time regarding catecholamines need, arrhythmia or severe conduction disorder occurrence. In postoperative time, the two groups were comparable regarding pain score after the 24 first hours (and the maximum score during them), cognitive dysfunction, hypoxemia or pneumopathy occurrence.

**Conclusion:** In this study, OFA protocol for general anesthesia was associated with a decrease of patients' s total morphine consumption, and does not appear to be associated with more significant side effects. Nevertheless, no differences were found in the usual morphine-attributable morbidity criteria. Prospective randomized trials with larger patient populations would be needed to explore any impact of a OFA protocol in cardiac surgery.

**Key words:** Cardiac surgery, opioid-free anesthesia, postoperative analgesia.