



**HAL**  
open science

# La nociception peropératoire, évaluée par l'Analgesia Nociception Index (ANI), peut-elle prédire la douleur postopératoire en chirurgie cervicothyroïdienne ?

Pierre-Lou Cucuphat

## ► To cite this version:

Pierre-Lou Cucuphat. La nociception peropératoire, évaluée par l'Analgesia Nociception Index (ANI), peut-elle prédire la douleur postopératoire en chirurgie cervicothyroïdienne ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03389507

**HAL Id: dumas-03389507**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03389507>**

Submitted on 21 Oct 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.

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 juin 2021

Par **Pierre-Lou Cucuphat**

Né le 03 Octobre 1992 à Ollioules (83)

**LA NOCICEPTION PEROPERATOIRE, EVALUEE PAR L'ANALGESIA NOCICEPTION  
INDEX (ANI), PEUT-ELLE PREDIRE LA DOULEUR POSTOPERATOIRE EN  
CHIRURGIE CERVICOTHYROIDIENNE ?**

**Directeur de thèse**

Madame le Docteur Eline Bonnardel

**Rapporteur de thèse**

Monsieur le Professeur Philippe Richebé

**Jury**

Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara

Monsieur le Professeur Philippe Richebé

Monsieur le Professeur François Sztark

Monsieur le Professeur Olivier Joannes-Boyau

Monsieur le Docteur Clément Boisselier

Madame le Docteur Eline Bonnardel

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge



## Remerciements

**Au président du jury, Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara,**

Je vous remercie tout d'abord d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci également pour votre engagement dans la formation et l'encadrement des internes et, surtout, pour le rôle bien particulier que vous avez eu dans mon choix de cette belle spécialité qu'est l'anesthésie-réanimation. Soyez assuré de ma grande reconnaissance et de ma considération.

**Au rapporteur de thèse, Monsieur le Professeur Philippe Richebé,**

Merci d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse. Je suis honoré que vous fassiez partie de ce jury. Votre expertise dans le domaine de l'analgésie périopératoire est précieuse et je vous remercie pour votre avis sur ce travail. Veuillez recevoir ici l'assurance de ma gratitude.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur François Sztark,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Vous apportez avec vous votre grande connaissance de notre spécialité dans sa globalité, son caractère pluridimensionnel et en particulier sur ce sujet bien particulier qu'est la douleur. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Olivier Joannes-Boyau,**

Merci également de faire partie de mon jury de thèse. J'ai pu apprécier au fil de ma formation tes qualités pédagogiques ainsi que ta disponibilité et ta sympathie qui sont chères aux internes ayant fréquenté les murs de la réanimation Magellan.

**Monsieur le Docteur Clément Boisselier,**

Je te remercie d'avoir fait germer chez moi l'idée de ce travail de thèse, et de m'avoir sensibilisé aux enjeux des sujets qu'elle traite. Tu apportes à beaucoup d'entre nous une approche nouvelle de l'anesthésie qui est précieuse à notre formation.

**A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Eline Bonnardel,**

Je te remercie sincèrement d'avoir encadré et dirigé ce travail, tu y as apporté ton dynamisme et ta rigueur. Merci pour toutes ces relectures, tes conseils avisés (j'espère que tu apprécieras la courte longueur des phrases de ce manuscrit !) ainsi que ta disponibilité et ton aide pour la publication de ce travail.

### **A mes co-internes et collègues,**

Merci en premier lieu à toute l'équipe IADE et anesth du bloc thoracique qui ont participé à cette étude, et à ma super co-interne Lucie qui a sûrement rempli autant de ligne de mon tableau Excel que moi ! J'espère qu'on se retrouve bientôt à Bayonne ;)

A tous ceux que j'ai côtoyés pendant cet internat, de la neurologie à la réanimation, de Pau à Bayonne, en passant par Mont-de-Marsan, par Saint André, Pellegrin et Magellan ! Merci pour tout ce que vous avez pu m'apprendre, pour l'accueil et la bienveillance de la grande majorité d'entre vous, pour les hectolitres de café partagés, pour les parties de The Game, pour les drifts dans les ronds-points en SMUR...

### **A ma famille,**

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez de nous avoir donné les moyens de réussir, et nous avoir toujours soutenu avec la dose de présence qu'il faut ! Vous avez créé un havre de paix à Saint-Mandrier dans lequel on a toujours hâte de revenir (pensez à ne pas louer tout l'été pour en profiter un peu quand même !)

A mon frère, pour tous ces moments partagés, et malgré quelques disputes ;), avec toutes nos ressemblances et nos différences, c'est toujours un plaisir de te retrouver !

A la famille Beuzeron, pour le bonheur partagé dans nos réunions familiales et le plaisir d'avoir grandi aux cotés de Pauline et Océ !

A mes grands-parents, qu'ils aient ou non la chance de lire ces lignes, je sais qu'elles seront pour eux une source de fierté.

### **A mes amis,**

#### **Ceux qui sont là (presque) depuis le début,**

A Florian et Julian, pour les heures passées sur la map Hyrule, le record du monde sur pic DK, oh vous avez pas vu le panneau ??

Au Nathalie Saint Cricq & Raoult Fan Club, pour les millions de messages malgré les kilomètres qui nous séparent. Même si je comprends pas toujours tout quand « les mesures en 18,5/16 manquent un peu de brush », j'espère que cet espace d'expression libre et parfaitement politiquement correct perdurera : A Nico aka Pipou Nico Neko l'Enrouleur Heartlay Sindres, Maître Fred Lagnol dit « le camion », Guillaume et/ou le bot chinois, Paul au t-shirt Renault millénaire et Romain « petite flemme » le charlassien (et Guiu ?). Il est temps qu'on se refasse un meeting en vrai non ?

A Arnaud, mon meilleur partenaire de conneries, pour les batailles de Get, les messes interdites en festival, Hermione Grangé, les big Chang, les urgences de Arras, le trouple, where is Nala, le cocktail au master, les retours du Maxi... Et bises à Paul le futur dentiste des Marseillais !

#### **Aux Marseillais, Aixois, Varois, Gapençais,**

A Lola, ta passion dans ce que tu fais m'impressionnera toujours autant ! Et merci pour ton aide pour les stats ;) ; à Adrien, laisse un peu Lola gagner à 7 wonders quand même ! Je suis content que vous ayez tous les 2 fuit vers l'ouest aussi, vivement la prochaine soirée piscine pour battre

le record de 10<sup>2614</sup> passes ! A Céline, qui n'a pas peur des siciliens maltais, pour toutes ces aventures partagées à l'autre bout du monde ; à Etienne, le photographe officiel de ces dernières, award du best Weasley des vieilles charrues ; à Thomas, tu reprendras bien un petit vodka moutarde ? à Charlotte, la seule monitrice de ski allergique au froid ; à Nazim (l'homme aux 1000 remplas) et Nahela (j'espère que tu le vois un peu quand même !) pour vos fous rires communicatifs ; à Vinceou et Camille, tout le bonheur aux futurs mariés ! à Marine, notre blonde surfeuse, toujours à fond et motivée, à Elo, heureusement que tu es là sinon on partirait en vacances à l'Estaque (toutes les 2 c'est quand vous voulez sur les vagues basques !), à Prit, notre futur PU, j'espère que tu ne changeras pas pour autant !

A vous tous, pour tous ces souvenirs mémorables, et surtout ceux à venir, merci de former ce groupe si particulier, avec vos personnalités totalement différentes et toujours un plaisir fou à vous retrouver !!

### **A l'équipe des paloïis,**

A mes incroyables collocs de Serre-ca, Ambre, pour ta bonne humeur constante, la seule personne à manger des paniers de Yoplait par paquet de 6 et à appeler ça un régime, je suis content qu'on continue à habiter pas loin !! ; à Florie, pour ton énergie débordante, et bien sûr ta vague inimitable, coucou à Steevi ; à Mailis, qui apporte un peu de sérénité à ce trio d'enfer, j'ai hâte qu'on se retrouve à la Réunion ! Bises à Matthieu, j'espère que la peinture avance bien ;)

A Valentin, c'est toujours un plaisir de discuter avec l'homme qui a fini youtube !

A Elo, qui m'a suivi dans l'aventure du droit au remord ! On a vu la différence entre la radiologue et la réanimatrice, je crois que je préfère la 2<sup>e</sup> ! Et sinon, à quand la prochaine danse de l'éléphanteau ? A Ninon, la plus fidèle à nos origines paloïises, attention aux excès de vitesse dans la poudre ! En tout cas on peut dire que l'anesth-réa ça plait dans le Poitou (coucou Simon et Guigui !!)

A Thomas, que j'ai apprécié dès le 1<sup>er</sup> jour de notre rencontre à Pau, une bonne raison de ne pas regretter d'avoir fait un an de neurologie ! et à Manou pour son franc parler inimitable !

A Quentin et à Clem, pour les kilomètres de poudreuses dévalés, vivement la saison prochaine !

Je n'aurais jamais espéré en venant ici trouver si facilement des gens que j'apprécie autant que vous tous, c'est une chance de vous avoir !

**Et bien sûr, à Rachel,** pour tout ce qu'on partage hier, aujourd'hui et dans le futur ; tu es ma meilleure partenaire pour tous les instants de la vie, dans les moments de joie, de rire, les voyages, les jeux, mais aussi les moments plus difficiles (Bon ok peut être une exception sur le surf !). Merci d'être cette personne toujours attentionnée pour tous, et pour moi au quotidien, qui sait s'intéresser à mes passions (plus ou moins éphémères..). Merci aussi pour ton soutien pendant cette année particulière de fin d'internat. Je suis ravi d'apprendre à connaître de mieux en mieux ton père Marc, ton frère Benjamin, ton cousin Antoine, et tous tes amis agenais ou aulnaysiens !

## Résumé

**Contexte.** La prise en charge de la douleur et de la nociception périopératoires est au cœur du rôle de l'anesthésiste. Cependant, leurs mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent incomplètement connus. En outre, l'impact du contrôle peropératoire de la nociception sur la douleur postopératoire n'a pas été étudié de manière approfondie. Cette étude vise à évaluer la relation entre la nociception peropératoire, mesurée par l'Analgesia Nociception Index (ANI), et la douleur postopératoire.

**Méthodes.** Après accord du comité d'éthique, un total de 70 patients nécessitant une chirurgie cervico-thyroïdienne ont été inclus dans cette étude monocentrique rétrospective. Les données de l'ANI ont été enregistrées de l'incision chirurgicale à la fermeture et ont été corrélées aux niveaux de douleur postopératoire (échelle numérique pendant les 24 premières heures, consommation totale d'opioïdes). Les données de l'ANI comprenaient le temps total ou l'aire sous la courbe en dessous des niveaux de nociception donnés par le fabricant ou en dessous de la valeur initiale d'ANI du patient. Par ailleurs, une analyse en sous-groupe des patients recevant ou non une anesthésie sans opioïdes (OFA) a été réalisée.

**Résultats.** Quels que soient les critères analysés, les valeurs de nociception peropératoires dérivées de l'ANI n'étaient pas corrélées aux niveaux de douleur postopératoire. Les patients recevant une OFA présentaient des niveaux de douleur plus faibles (3 [2-4] vs. 4 [3-5], p-value 0,01), alors que l'ANI relevait des niveaux de nociception peropératoire plus élevés que chez les patients ne recevant pas d'OFA.

**Conclusion.** La nociception peropératoire quantifiée par le monitoring de l'ANI n'a montré aucune corrélation avec la douleur postopératoire et la consommation d'opioïdes. Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse d'une "déconnexion" entre la nociception peropératoire et la douleur postopératoire, ce qui constitue un des principes de base de l'OFA.

## Abstract

**Background.** Management of perioperative pain and nociception is the core of the anesthesiologist's role. However, their underlying pathophysiological mechanisms remains incompletely known. Moreover, the impact of intraoperative control of nociception on postoperative pain has not been extensively investigated. We proposed to evaluate the relationship between intraoperative nociception, measured by Analgesia Nociception Index (ANI) monitoring, and postoperative pain.

**Methods.** After approval by our ethical committee, a total of 70 patients undergoing cervicothyroid surgery were retrospectively included in this study. ANI data were recorded from surgical incision to closure and were correlated to the postoperative pain outcomes (numeric rating scale during the 24 first hours, total opioid consumption). ANI data included the time or the area under the curve below the nociception levels given by the manufacturer or below the patient's ANI baseline value. In addition, subgroups of patients receiving or not Opioid-Free anesthesia (OFA) were compared.

**Results.** Whatever the criteria analyzed, the intraoperative ANI-derived nociception values were not correlated to pain outcomes. Patients receiving OFA had lower levels of pain (3 [2-4] vs. 4 [3-5], p-value 0.01), while the ANI monitoring showed higher nociception levels that of patients not receiving OFA.

**Conclusion.** Intraoperative nociception quantified by ANI monitoring showed no correlation with postoperative pain and opioid consumption. Those findings are in the line of the hypothesis of a “disconnection” between intraoperative nociception and postoperative pain, which is one of the basic principles of OFA.



# Table des matières

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>7</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>8</b>
1.Physiologie de la douleur et de la nociception .....	8
1.1. Définitions .....	8
1.2. Les voies périphériques de la nociception.....	8
1.3. Les voies supra-spinales : De l'influx nociceptif aux réactions à la douleur .....	10
2.Gestion de la nociception par l'anesthésiste.....	11
2.1. Les opioïdes comme barrière à la nociception .....	11
2.2. Effets indésirables des opioïdes.....	10
2.3. L'anesthésie sans opioïdes (OFA).....	14
3.L'Analgesia Nociception Index (ANI).....	16
3.1. Concept de Variabilité du Rythme Cardiaque.....	16
3.2. Calcul de l'ANI .....	17
3.3. Limites à l'utilisation de l'ANI.....	19
<b>Objectifs et hypothèse du travail de thèse .....</b>	<b>20</b>
<b>Article original .....</b>	<b>21</b>
1.Introduction .....	25
2.Materials & Methods .....	26
3.Results .....	28
4.Discussion .....	29
5.Conclusion .....	31
6.References.....	31
<b>Discussion .....</b>	<b>45</b>
1.Principaux résultats.....	45
2.Comparaison à la littérature.....	45
3.Impact en pratique clinique.....	48
4.Limites et perspectives de l'étude .....	50
<b>Conclusion .....</b>	<b>52</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>53</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>58</b>
<b>Serment d'Hippocrate .....</b>	<b>62</b>

## Liste des abréviations

ANI : Analgesia Nociception Index

EN : Echelle Numérique

NOL : Nociception Level Index

NVPO : Nausées-Vomissements Post-Opératoires

OFA : Anesthésie sans opioïdes (Opioid-Free Anesthesia)

SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

VRC : Variabilité du Rythme Cardiaque

# Introduction

## 1. Physiologie de la douleur et de la nociception.

### 1.1. Définitions

La douleur est décrite par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée, ou ressemblant à celle associée, à un dommage tissulaire réel ou potentiel" (1). Cette définition a été remise à jour en 2020, l'ancienne définition ne comprenant pas la phrase « ou ressemblant à celle associée » (2), insistant ainsi sur le fait que la douleur ne fait pas forcément suite à un stimulus physique. Elle souligne donc le caractère subjectif et complexe de la douleur. En effet, celle-ci est une sensation consciente, qui interfère à la fois avec le psychisme, l'émotionnel, le social et les fonctions physiques.

Quant à elle, la nociception peut être définie comme l'activité du système nerveux périphérique et central déclenchée par des stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques susceptibles d'endommager les tissus. Les voies de la nociception sont résumées sur un schéma en **Figure 1**.

### 1.2. Les voies périphériques de la nociception

Le message nociceptif est généré au niveau des terminaisons libres de fibres nerveuses appelées « nocicepteurs ». Ceux-ci sont de 2 types :

-Des nocicepteurs unimodaux, appelés également mécanonocicepteurs, activés uniquement par des stimulations mécaniques intenses.

-Des nocicepteurs polymodaux, répondant à des stimuli de nature mécanique mais aussi thermique et chimique.

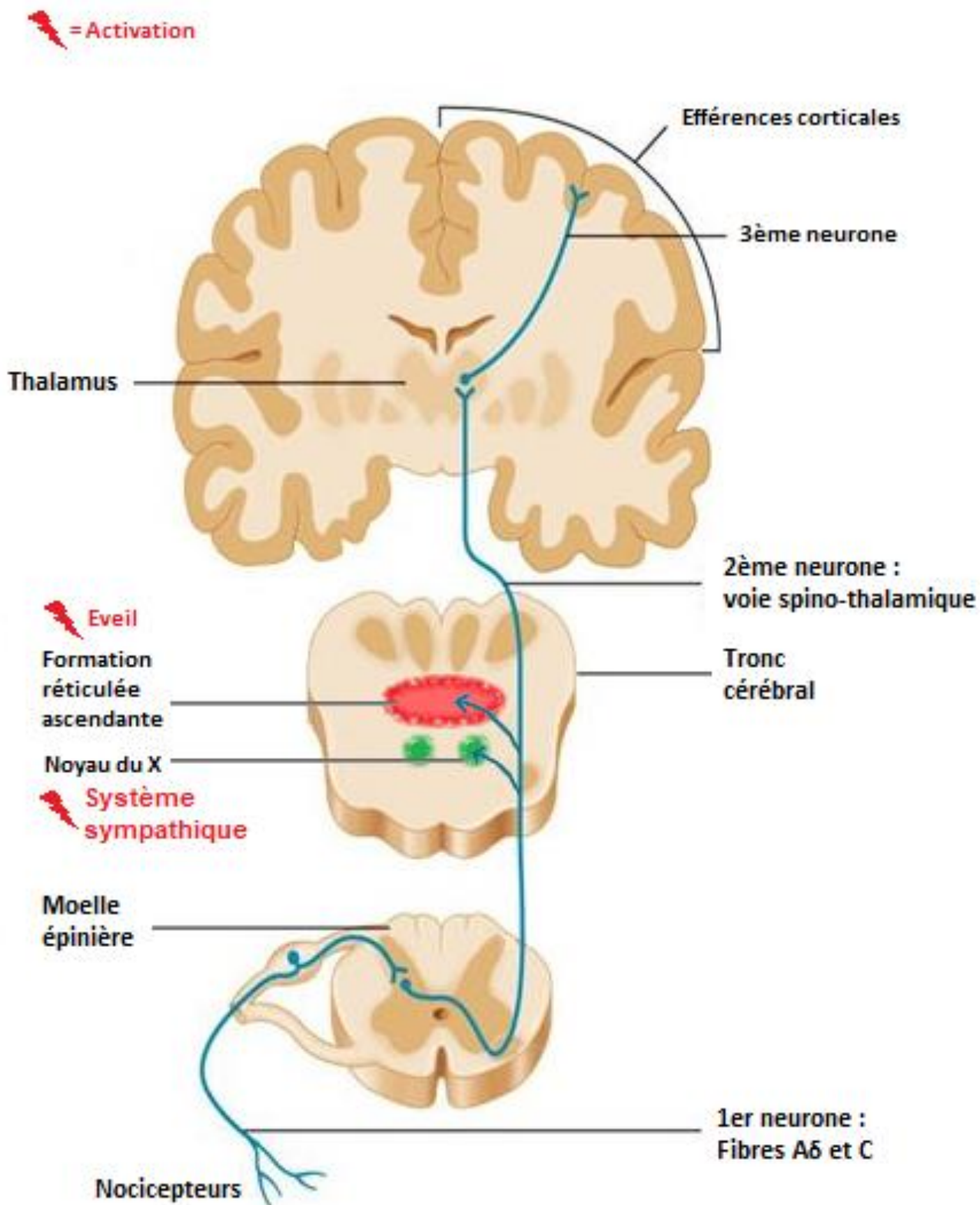
L'influx nociceptif est ensuite véhiculé vers la moelle épinière par le 1er neurone (périphérique) le long de l'axone associé au nocicepteur. Il existe deux types d'axones différents :

-Les fibres A $\delta$ , principalement associées aux mécanocicepteurs, myélinisées et permettant au potentiel d'action de se déplacer à une vitesse de 5 à 40 mètres/seconde.

-Les fibres C, qui ont une conduction plus lente (1 à 2 mètres/seconde), et sont associés surtout aux nocicepteurs polymodaux. (3)

Le message nociceptif gagne ensuite la moelle épinière par les racines dorsales et le relais est alors passé au 2<sup>ème</sup> neurone : le neurone spinal. Ce neurone va remonter la moelle épinière jusqu'au tronc cérébral au sein du faisceau spinothalamique.

Plusieurs étapes de cette voie de la nociception sont le siège de phénomènes de sensibilisation faisant le lit de l'hyperalgésie. Ainsi, à la suite d'une agression et d'une inflammation des tissus, on constate une majoration de la réponse ainsi qu'une diminution du seuil de réponse des nocicepteurs périphériques (4). Le relais synaptique au niveau médullaire est également impliqué dans cette sensibilisation : lors de stimulations importantes et/ou répétées, une cascade de réactions cellulaires mettant en jeu principalement les récepteurs NMDA au glutamate aboutit à une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs spinaux. Ceci constitue l'une des cibles des thérapies anti-hyperalgésiques basées sur les antagonistes des récepteurs NMDA (la kétamine) (5). Ce phénomène, qui serait renforcé par l'usage de morphiniques, est également impliqué dans l'hyperalgésie induite par les opioïdes dont il serait un des mécanismes principaux. (6,7)



**Figure 1.** Les voies de la nociception, du nocicepteur au cortex cérébral. *D'après Pearson Education 2011 (8), modifié.*

### 1.3. Les voies supra-spinales : De l'influx nociceptif aux réactions à la douleur.

Lors de leur traversée du tronc cérébral, avant de rejoindre le thalamus, une partie des fibres nerveuses va activer la formation réticulée ascendante, responsable de l'état d'éveil (9). De la même manière, il existe une projection vers les noyaux végétatifs de certains nerfs crâniens (nerf X principalement) à l'origine de la réponse neurovégétative à la nociception (10). Celle-ci se caractérise par une activation du système sympathique ainsi qu'une inhibition du tonus parasympathique (11). Cette modification de la balance neurovégétative en faveur du système sympathique se manifeste par une tachycardie, une hypertension artérielle, une mydriase, une vasoconstriction périphérique, une pilo-érection et une hypersudation.

Après leur traversée du tronc cérébral, la majorité des axones des neurones nociceptifs médullaires se terminent en faisant synapse dans le thalamus qui constitue le centre de triage de toute l'information sensitive (12). Le message nociceptif est alors relayé par un 3<sup>ème</sup> neurone dans un circuit complexe vers de nombreuses efférences corticales impliquées dans la localisation de la douleur, son caractère désagréable et son contexte affectif ainsi que sa mémorisation (13).

## **2. Gestion de la douleur et de la nociception par l'anesthésiste**

La gestion de la douleur et de la nociception périopératoires est un élément central du rôle de l'anesthésiste.

Chez le sujet sous anesthésie générale, de nombreuses études montrent que les efférences cérébrales du signal nociceptif sont inhibées, en particulier celles qui se font vers les aires cérébrales associées à la composante émotionnelle de la douleur et à sa mémorisation (14). En revanche, les réactions végétatives à la nociception que nous avons citées précédemment sont conservées chez le patient sous anesthésie générale et sont utilisées au quotidien en anesthésie pour l'évaluation de la nociception peropératoire.

En salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI), les douleurs post-opératoires sont évaluées par des échelles d'auto ou d'hétéro-évaluation (*Figure 2*). Parmi celles-ci, l'échelle numérique est la plus utilisée chez l'adulte en post-opératoire immédiat.

Modalité à cocher	Score	Pas de douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportable
Echelle Verbale Simple	0 - 4	0	1	2	3	4
EN ou EVA (en mm)	0 - 100	0	1 - 39	40 - 59	60 - 79	80 - 100
EN ou EVA (en cm)	0 - 10	0	1 - 3	4 - 5	6 - 7	8 - 10
Autres échelles acceptées		Pas de douleur	Faible	Modérée	Forte	Insupportable

*Figure 2.* Liste des échelles acceptées et correspondance des niveaux de douleur pour l'évaluation de la douleur. Haute Autorité de Santé, 2020.

### 3.1. Les opioïdes comme barrière à la nociception.

En pratique clinique usuelle, l'anesthésiste s'efforce de bloquer le signal nociceptif en peropératoire et les opioïdes se sont imposés comme la classe médicamenteuse de choix à cet effet. L'apparition de signes hémodynamiques évocateurs d'une augmentation du niveau nociceptif (hypertension artérielle, tachycardie) va donc le plus souvent conduire à l'augmentation des doses d'opioïdes. Il est alors courant d'entendre que le patient « a mal » avec en arrière-pensée l'idée que ce blocage de la nociception diminuera les niveaux de douleur postopératoire du patient, supposant ainsi un lien entre la nociception peropératoire et la douleur postopératoire.

Pourtant, ce lien n'a jamais été prouvé et il est nécessaire de rappeler que les opioïdes ont été initialement introduits au bloc opératoire à la suite de travaux démontrant leur capacité à contrôler la réponse sympathique et la réaction d'éveil liées à la nociception. Ils permettent

ainsi de diminuer les doses d'hypnotiques et d'inhiber les conséquences hémodynamiques de la nociception (15–17).

### 3.2. Effets indésirables des opioïdes.

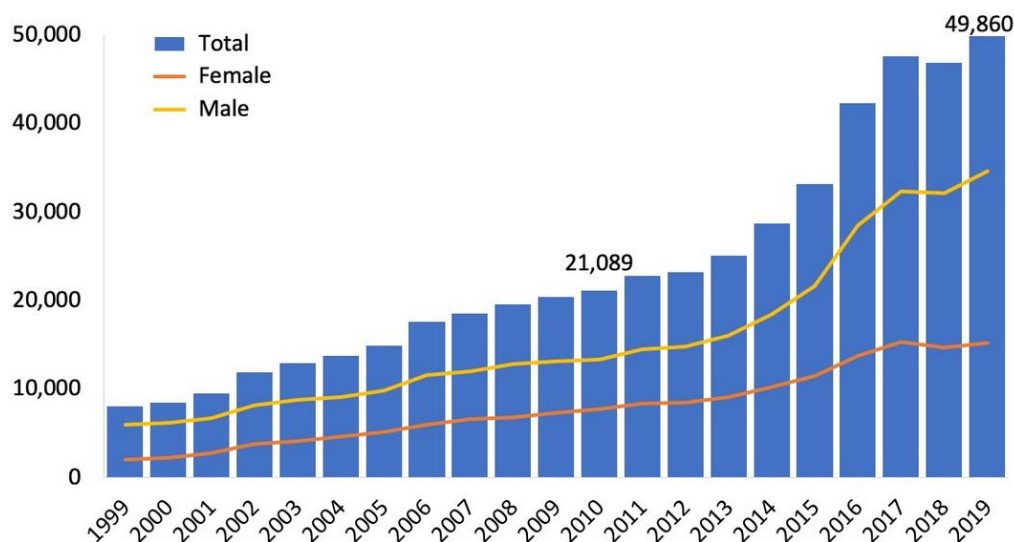
De par leur puissant pouvoir antalgique, l'usage des morphiniques s'est généralisé en quelques décennies. La consommation mondiale d'antalgiques opioïdes a ainsi été multipliée par 6 en 2013-2015 comparée à la période 1991-1993 (18). De la même manière, le nombre de prescription d'opioïdes forts a augmenté de 104% en France entre 2004 et 2017 (19). Cette généralisation a fortement contribué à une meilleure gestion globale de la douleur sous toutes ses formes : d'origine cancéreuse, traumatique, articulaire ou post-opératoire. Cependant, cette augmentation importante de la consommation d'opioïdes est également devenue une préoccupation majeure de santé publique en raison des effets indésirables associés aux opioïdes.

En effet, ceux-ci entraînent de nombreux effets secondaires. En premier lieu, ils induisent une dépression respiratoire par une baisse de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie (20), ainsi qu'une hypotonie des voies aériennes supérieures à l'origine d'apnées obstructives et d'une respiration paradoxale (21). Par leur action sur le tractus gastro-intestinal, les opioïdes sont également associés à un risque accru d'iléus (22) et de nausées-vomissements post-opératoires (NVPO) (23). Leurs autres effets secondaires sont l'augmentation du risque de rétention urinaire (24), une sédation et des troubles du sommeil accrus ainsi que des frissons en période post-opératoire (25). Par ailleurs, plusieurs travaux soulignent l'impact des morphiniques sur le système immunitaire (26) et posent la question d'une possible influence défavorable sur le pronostic après chirurgie carcinologique (27).

Enfin, les opioïdes sont des substances ayant un fort potentiel addictif et constitue un danger mortel en cas de surdosage ou de mésusage. Depuis les années 2000, le continent nord-américain est touché par une « crise des opioïdes », caractérisée par une forte augmentation des



décès par overdose d’opioïdes atteignant presque 50 000 en 2019 (**Figure 3**) (28). Ces décès concernant principalement des sujets jeunes, cette crise est la cause d’un recul de l’espérance de vie inédit aux Etats-Unis depuis les années 1980 et l’épidémie de VIH.



**Figure 3.** Nombre de décès annuel par overdose impliquant des opioïdes aux USA. D’après *National Institute on Drug Abuse, 2021* (28).

Plus d’un tiers des décès par overdose d’opioïdes sont liés directement à des opioïdes prescrits initialement à visée médicale. Parmi ces prescriptions, celles réalisées en périopératoire occupent une place importante et le taux d’apparition d’un usage chronique d’opioïdes après une chirurgie est de 5.9 à 6.5% (29).

Si la situation en France est loin d’être celle constatée en Amérique du Nord (133 décès par opioïde pour 1 million d’habitants aux États-Unis contre 3,4 en France), la consommation d’opioïdes forts ainsi que la morbi-mortalité associée sont en constante augmentation et le phénomène doit être pris en compte (30).

### 3.3. L'anesthésie sans opioïdes (OFA)

Devant l'ensemble des effets négatifs associés aux opioïdes, la nécessité d'un usage raisonné de ces derniers est de plus en plus prise en compte par les cliniciens et a participé aux concepts d'anesthésie équilibrée et multimodale.

Par extension, une nouvelle façon de gérer la nociception peropératoire, l'anesthésie sans opioïdes (Opioïd Free Anesthesia, OFA), a été développée. Elle est basée sur l'utilisation d'une association de techniques et de médicaments permettant à la fois la stabilité hémodynamique, la perte de conscience et l'immobilité qui constituent les 3 éléments essentiels d'une anesthésie, le tout sans utilisation de morphiniques (31).

En plus des hypnotiques usuels et d'un éventuel curare, cette association comprendra dès que possible une anesthésie locorégionale, qui est la technique de choix pour réduire ou éviter l'usage d'opioïdes (32). Lorsque celle-ci est non réalisable, l'utilisation de lidocaïne intraveineuse a également démontré ses bénéfices (33).

Les antagonistes des récepteurs NMDA sont également intéressants afin de prévenir l'hyperalgésie postopératoire, la kétamine en particulier a démontré dans la littérature sa capacité à réduire la consommation d'opioïdes per et postopératoire ainsi que la douleur aiguë et chronique (34). Les alpha-2 agonistes (clonidine et dexmedetomidine) permettent un blocage direct de la réaction hémodynamique à la nociception par leur effet sympatholytique, ils sont donc des adjuvants intéressants pour l'OFA, et la littérature a également montré leur capacité à réduire la consommation de morphiniques (35). Enfin, l'administration d'anti-inflammatoires stéroïdiens (dexaméthasone) et/ou non-stéroïdiens permet une meilleure analgésie, une diminution des NVPO et améliore le délai de réhabilitation (36,37)

Les données récentes montrent que l'administration peropératoire d'opioïdes induit un phénomène d'hyperalgésie postopératoire (7,38), aggravant la douleur et augmentant la

consommation d'opioïdes. Ce phénomène est surtout connu avec le remifentanil (39), mais existe également avec le sufentanil (40) et constitue un argument supplémentaire pour la diminution de l'administration des opioïdes et l'utilisation de l'OFA.

Plusieurs études cliniques montrent que l'OFA permet un contrôle similaire ou meilleur de la douleur postopératoire, tout en diminuant les effets secondaires associés aux opioïdes, en particulier NVPO et iléus postopératoire, et avec de plus hauts niveaux de satisfaction des patients (41–43). Toutefois, les études comparant l'OFA aux pratiques habituelles sont en nombre limité, le plus souvent ciblées sur un type particulier de chirurgie, et la littérature manque d'études prospectives randomisées à grande échelle.

L'OFA repose donc sur l'hypothèse que le blocage du signal nociceptif n'est pas une nécessité absolue tant que le niveau de narcose et le contrôle de la réponse neurovégétative sont suffisants (44), cela sous-tend l'absence de lien entre ce signal nociceptif peropératoire et la douleur postopératoire.

Notre étude va s'intéresser à ce lien, en utilisant un outil de monitoring de la nociception peropératoire récemment développé, l'Analgesia Nociception Index (ANI).

## **4. L'Analgesia Nociception Index (ANI)**

### **4.1. Concept de Variabilité du Rythme Cardiaque (VRC)**

La variabilité du rythme cardiaque (VRC) correspond aux variations de l'intervalle R-R (entre deux battements cardiaques) au cours du temps. Celui-ci est soumis à l'interaction permanente entre les deux bras du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) de par leur effet sur le nœud sinusal cardiaque. La VRC a de nombreux usages en physiologie médicale, notamment la détection de la dysautonomie dans les atteintes neurologiques et

systemiques qui en sont pourvoyeuses telles que le diabète ou les syndromes parkinsoniens (45–47).

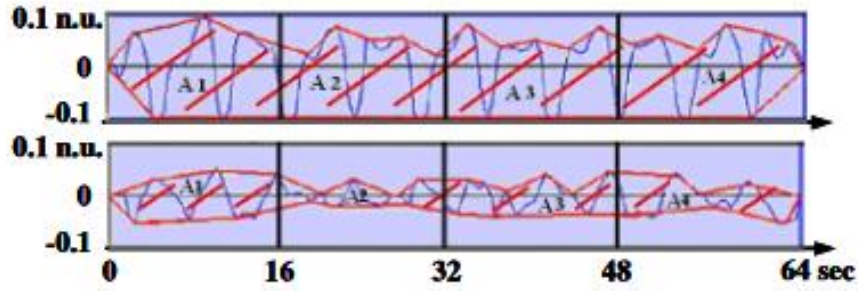
Dans les années 2000, plusieurs équipes ont commencé à s'intéresser à la VRC comme outil d'évaluation de la nociception péri-opératoire en raison de l'influence de celle-ci sur la balance sympathique/parasympathique (48,49). C'est de ce concept qu'est né le moniteur d'ANI développé par *MDoloris Medical Systems* (Lille, France).

Afin de quantifier le tonus parasympathique, l'ANI va mesurer l'influence des cycles respiratoires sur l'intervalle R-R de l'électrocardiogramme. En effet, le nœud sinusal est soumis à chaque inspiration à une diminution rapide et transitoire du tonus parasympathique se traduisant par une brève accélération du rythme cardiaque et donc une diminution temporaire de l'intervalle R-R. (50). Ce phénomène est connu en physiologie sous le nom d'arythmie sinusale respiratoire. Il est d'autant plus marqué que le tonus parasympathique est important.

#### 4.2. Calcul de l'ANI

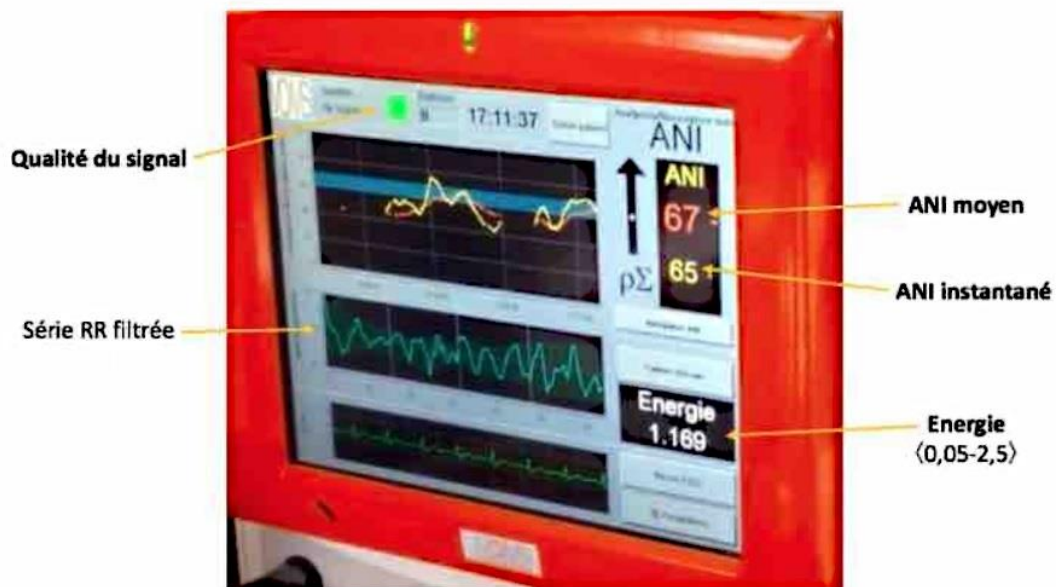
Afin d'isoler les variations de l'intervalle R-R liées à l'arythmie sinusale respiratoire, et donc au tonus parasympathique, l'ANI va s'intéresser uniquement aux variations entrant dans la gamme des hautes fréquences (0.15–0.5 Hz), qui correspond aux fréquences respiratoires communément observées (9 à 30 par minute). La série d'intervalle R-R enregistrée à partir du signal ECG est donc dans un premier temps filtrée pour ne garder que les variations contenues dans cette gamme de fréquences.

Ce filtrage de la série R-R au cours du temps permet d'afficher sous forme de surface l'influence de la ventilation (**Figure 4**). Plus la surface mesurée est grande, plus le tonus parasympathique est considéré comme important (51).



**Figure 4.** Séries R-R filtrées. En haut, une situation correspondant à un tonus parasympathique prédominant, avec une surface importante. En bas, la situation contraire où le tonus parasympathique est faible, correspondant à une stimulation nociceptive importante.

L'ANI est exprimé sous la forme d'un indice allant de 0 à 100. Les valeurs proches de 100 correspondent à un tonus parasympathique prédominant tandis que les valeurs proches de 0 correspondent à une baisse du tonus parasympathique, qui est associée à la nociception. La zone < 50 est proposée par le constructeur afin de définir la « zone de nociception ».



**Figure 5.** Affichage du moniteur d'ANI

Sur le moniteur d'ANI (**Figure 5**), l'ANI moyen (ANIm) correspond à la moyenne des valeurs des 120 dernières secondes. L'énergie affichée par le moniteur représente la quantité de signal incluse dans le calcul de la VRC, elle permet de confirmer la fiabilité des paramètres calculés. D'après le constructeur, elle doit être comprise entre 0.05 et 2.5, une valeur inférieure à 0.05 signifiant une quantité d'information insuffisante et une valeur supérieure à 2.5 suggère un signal soumis à des parasites.

#### 4.3. Limites à l'utilisation de l'ANI

Le calcul de l'ANI étant basé sur le phénomène d'arythmie sinusale respiratoire, toutes les situations où le rythme cardiaque n'est pas issu du nœud sinusal (tachycardies supraventriculaires et ventriculaires, fibrillation auriculaire) rendent son utilisation impossible. De plus, l'évaluation de la nociception par l'ANI reposant sur son impact sur le système neurovégétatif, celle-ci va être faussée chez les patients atteints de dysautonomie (neuropathies liées au diabète ou à l'insuffisance rénale sévères, maladies systémiques, syndromes parkinsoniens...). Enfin, l'utilisation de médicaments agissant sur le système nerveux autonome, telles que l'atropine, les bêtabloquants, la clonidine ou encore l'éphédrine va interférer avec l'ANI (52).

## **Objectifs et hypothèse du travail de thèse**

Le lien entre la nociception peropératoire et la douleur postopératoire a peu été étudié. L'existence d'un tel lien soulignerait la nécessité d'un blocage du signal nociceptif en peropératoire. Au contraire, son absence irait en faveur d'une déconnexion entre nociception et douleur, et serait en faveur des stratégies d'épargne morphinique et d'OFA.

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer le lien entre la nociception peropératoire mesurée par l'ANI et la douleur postopératoire (échelle numérique (EN) et consommation d'opioïdes). L'objectif secondaire est d'analyser l'impact d'un protocole d'OFA sur les niveaux de nociception peropératoire et de douleur postopératoire.

Notre hypothèse principale est qu'il n'existe pas de lien entre la nociception peropératoire, mesurée par l'ANI, et la douleur postopératoire.

Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective monocentrique en chirurgie cervico-thyroïdienne. Ce type de chirurgie est un bon modèle d'étude car il s'agit d'une chirurgie rapide, reproductible, avec peu de complications agissant comme facteurs confondants sur la douleur postopératoire.

# Article original

## Journal of Clinical Monitoring and Computing

### Could the intraoperative nociception monitored by Analgesia Nociception Index (ANI) predict postoperative pain after cervicothyroid surgery? Results from a retrospective study.

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	JCMC-D-21-00193
<b>Full Title:</b>	Could the intraoperative nociception monitored by Analgesia Nociception Index (ANI) predict postoperative pain after cervicothyroid surgery? Results from a retrospective study.
<b>Article Type:</b>	Original Research
<b>Section/Category:</b>	Monitoring (other)
<b>Keywords:</b>	nociception; monitoring; Analgesia Nociception Index ANI; postoperative pain; general anaesthesia; Opioid Free Analgesia OFA
<b>Corresponding Author:</b>	Eline Bonnardel, M.D. CHU Bordeaux Pôle Anesthésie Réanimation: Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux Pole Anesthesie Reanimation Bordeaux, FRANCE
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	CHU Bordeaux Pôle Anesthésie Réanimation: Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux Pole Anesthesie Reanimation
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Pierre-Lou Cucuphat
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Pierre-Lou Cucuphat Eline Bonnardel, M.D. Clément Boisselier, M.D. Alexandre Ouattara, M.D.Ph.D. Hadrien Rozé, M.D.Ph.D
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Funding Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p><b>Purpose:</b> Management of perioperative pain and nociception is the core of the anesthesiologist's role. However, their underlying pathophysiological mechanisms remains incompletely known. Moreover, the impact of intraoperative control of nociception on postoperative pain has not been extensively investigated. We proposed to evaluate the relationship between intraoperative nociception guided by Analgesia Nociception Index (ANI) monitoring and postoperative pain.</p> <p><b>Methods:</b> After approval by our ethical committee, a total of 70 patients undergoing cervicothyroid surgery were retrospectively included in this study. ANI data were recorded from surgical incision to closure and were correlated to the postoperative pain outcomes (numeric rating scale during the 24 first hours, total opioid consumption).</p> <p>ANI data included the time or the area under the curve below the nociception levels given by the manufacturer or below the patient's ANI baseline value. In addition, subgroups of patients receiving or not Opioid-Free anesthesia (OFA) were compared.</p> <p><b>Results:</b> Whatever the criteria analyzed; the intraoperative ANI-derived nociception values were not correlated to pain outcomes. Patients receiving OFA had lower levels of pain (3 [2-4] vs. 4 [3-5], p-value 0.01), while their nociception parameters are comparable to that of patients not receiving OFA.</p>



	<p>Conclusion: Intraoperative nociception quantified by ANI monitoring showed no correlation with postoperative pain and opioid consumption. Those findings are in the line of the hypothesis of a “disconnection” between intraoperative nociception and postoperative pain, which is one of the basic principles of OFA.</p>
<p><b>Suggested Reviewers:</b></p>	<p>Rami Issa, M.D.  Universit� de Montréal: Universite de Montreal, Canada  rami.issa@umontreal.ca  Dr Issa is in a world-renowned team for pain assessment and management</p> <hr/> <p>Ernesto Martínez García, M.D.  Hospital Infantil Universitario Niño Jesús: Hospital Infantil Universitario Nino Jesus, Madrid, Spain  emartinezg@salud.madrid.org  Dr Martinez Garcia knows very well the nociception monitoring by ANI</p>

# Could the intraoperative nociception monitored by Analgesia Nociception Index (ANI) predict postoperative pain after cervicothyroid surgery? Results from a retrospective study.

Pierre-Lou Cucuphat<sup>a,b</sup>, Eline Bonnardel<sup>a</sup>, Clément Boisselier<sup>a</sup>, Alexandre Ouattara<sup>a,b</sup>, Hadrien Rozé<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> CHU Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical Care, Magellan Medico-Surgical Centre, F-33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Univ. Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France

**Corresponding author:** Eline Bonnardel, MD, Service d'Anesthésie-Réanimation GH Sud, Centre Médico-chirurgical Magellan, Hôpital Haut-Lévêque, Avenue Magellan, Pessac, France. Tel: (33) 5 57 65 68 66 / Fax: (33) 5 57 65 68 11. E-mail address: [eline.bonnardel@chu-bordeaux.fr](mailto:eline.bonnardel@chu-bordeaux.fr)

**Words count:** 2634 (excluding references)

**Abstract** (232 words):

**Purpose:** Management of perioperative pain and nociception is the core of the anesthesiologist's role. However, their underlying pathophysiological mechanisms remains incompletely known. Moreover, the impact of intraoperative control of nociception on postoperative pain has not been extensively investigated. We proposed to evaluate the relationship between intraoperative nociception guided by Analgesia Nociception Index (ANI) monitoring and postoperative pain.

**Methods:** After approval by our ethical committee, a total of 70 patients undergoing cervicothyroid surgery were retrospectively included in this study. ANI data were recorded from surgical incision to closure and were correlated to the postoperative pain outcomes (numeric rating scale during the 24 first hours, total opioid consumption). ANI data included the time or the area under the curve below the nociception levels given by the manufacturer or below the patient's ANI baseline value. In addition, subgroups of patients receiving or not Opioid-Free anesthesia (OFA) were compared.

**Results:** Whatever the criteria analyzed; the intraoperative ANI-derived nociception values were not correlated to pain outcomes. Patients receiving OFA had lower levels of pain (3 [2-4] vs. 4 [3-5], p-value 0.01), while their nociception parameters are comparable to that of patients not receiving OFA.

**Conclusion:** Intraoperative nociception quantified by ANI monitoring showed no correlation with postoperative pain and opioid consumption. Those findings are in the line of the hypothesis of a "disconnection" between intraoperative nociception and postoperative pain, which is one of the basic principles of OFA.

**Keywords:** nociception; nociception monitoring; Analgesia Nociception Index ANI; postoperative pain; cervicothyroid surgery; Opioid Free Analgesia OFA.

**Abbreviations:** ANI, Analgesia Nociception Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; AUC, Area Under Curve; OFA; NOL, Nociception Level; NRS, Numeric Rating Scale; Opioid Free Anesthesia; PONV, postoperative nausea and vomiting; SD, Standard Deviation.

**Declarations:**

**Funding:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Conflicts of interest:**

**Financial interests:** Hadrien Rozé has received consulting fees from Medtronic/Getinge, payment for lectures from Medtronic, Getinge, Air Liquide Medical System and support for attending meetings from Draeger. Other authors declare they have no financial interests.

**Non-financial interests:** none.

**Availability of data and material:** The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

1 **Code availability:** NA

2  
3 **Author's contribution:** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data  
4 collection and analysis were performed by Pierre-Lou Cucuphat, Eline Bonnardel and Clément Boisselier. The  
5 first draft of the manuscript was written by Pierre-Lou Cucuphat and all authors commented on previous  
6 versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

7  
8 **Ethics approval and Consent to participate:** This study was conducted in accordance with the ethical standards  
9 of the declaration of Helsinki and relevant guidelines and regulations. The design of the study complies with the  
10 general data protection regulation n ° 2016/679 / EU of April 27, 2016 and falls within the framework of article  
11 65-2 of the Data Protection Act n ° 78-17 of January 6, 1978 modified 2018. Consequently, it does not require a  
12 declaration to the national supervisory authority. Because the current study was a retrospective observational trial  
13 with patients treated according to our hospital standard of care, our ethics committee granted an authorisation to  
14 waive written informed consent from patients. In addition, the other conditions relating to the right to privacy and  
15 the protection of personal health data were approved by the data protection officer and the study was recorded in  
16 the processing register under the reference CHUBX2020RE0263. All data were collected and analyzed  
17 confidentially assigning an identification number to each patient.

18  
19 **Consent for publication:** NA

## 1. Introduction

1 Management of perioperative pain and nociception is the core of the anesthesiologist's role. However their  
2 underlying mechanisms remain incomplete and should continue to increase. Thus, the incidence of moderate-to-  
3 severe acute postoperative pain is not exactly known and seems to be around 50% [1].  
4  
5

6 Pain is described by the International Association for the Study of Pain as "an unpleasant sensory and emotional  
7 experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage" [2]. This  
8 definition emphasizes the subjective and complex nature of pain, which is a conscious sensation that interferes  
9 with the psyche, emotional, social and physical functions.  
10

11 On the other hand, nociception can be defined as the activity of the peripheral and central nervous system triggered  
12 by mechanical, thermal or chemical stimuli that can damage tissue.  
13

14 In patient under general anesthesia, the nociceptive stimulus takes its usual routes through the Ad and C fibers and  
15 then the spinal cord to the brainstem [3]. At this point, it is relayed to the reticular formation and the effectors of  
16 the vegetative system, leading to the well-known response of awakening and increased sympathetic tone [4]. In  
17 contrast, numerous studies show that the signal usually relayed to the cortical areas and the thalamus, associated  
18 with the emotional component of pain and its memorization, are absent in the patient under hypnotic treatment  
19 [5,6].  
20

21 Usually, the anesthesiologist attempts to block the response to nociception intraoperatively, mainly with opioids.  
22 The idea is that this will decrease the patient's post-operative pain levels, thus assuming a link between  
23 intraoperative nociception and post-operative pain. However, this link has never been proved and opioids in the  
24 operating theatre has initially been introduced to decrease the doses of hypnotic and to inhibit the sympathetic  
25 response to nociception [7,8].  
26

27 Decreasing of opioid administration has become a predominant concern in the last years due to their numerous  
28 side effects (postoperative nausea and vomiting (PONV), sedation, sleep disturbances, constipation, urinary  
29 retention, and respiratory depression) and the implication of surgical procedures in the actual "opioid crisis" [9].  
30

31 A new way of managing nociception based on an Opioid-Free Anesthesia (OFA) has thus been developed. It relies  
32 on the hypothesis that control of intraoperative nociception is not an absolute necessity as long as the level of  
33 narcosis and control of the sympathetic response is sufficient [10]. It is also based on data showing that  
34 intraoperative opioid administration induces a phenomenon called opioid-induced hyperalgesia [11], which  
35 worsens pain and increases postoperative opioid consumption, it is mostly known with remifentanyl, but also exists  
36 with sufentanyl [12].  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

OFA has permitted a similar or even better control of pain during the postoperative period with less side effects [13,14].

In our study, we focused on the relationship between intraoperative nociception and postoperative pain. To quantify nociception, we used the Analgesia Nociception Index (ANI) monitoring, which measures the parasympathetic tone via heart rate variability [15]. The ANI is an index from 0 to 100. An ANI value close to 100 indicates a high parasympathetic tone (anti-nociception predominance) while a value close to 0 means a low parasympathetic tone (nociception predominance). A threshold value of 50 is usually admitted to define the “nociception zone”.

We conducted a retrospective study in cervicothyroid surgery to evaluate the relationship between intraoperative nociception measured by ANI monitoring and postoperative pain outcomes (pain level and opioid consumption).

We also focused on the effect of OFA on those parameters.

## **2. Methods**

### ***2.1. Study design and participants***

We conducted a single-centre, retrospective and observational study. We collected data from patients who underwent elective cervicothyroid surgery (thyroidectomy or parathyroidectomy) under general anaesthesia between August and November 2020 in our department of thoracic anaesthesia.

All adult patients with ASA score (American Society of Anesthesiologists) between 1 and 3 who underwent planned thyroidectomy or parathyroidectomy with ANI monitoring were included.

Exclusion criteria were: comorbidities making interpretation of ANI impossible (arrhythmia, pacemaker, known dysautonomia); patients undergoing chronic pain or preoperative use of opioids; pregnant women.

### ***2.2. Procedure***

All surgical procedures were performed under general anaesthesia with endotracheal intubation. The use of anaesthetic and analgesic drugs was at the discretion of the anaesthetist.

All patients had intraoperative monitoring including 5-lead ECG, pulse oximetry, heart rate, respiration parameters, sampling of respiratory gases and ANI.

Patients were placed in supine position with their necks slightly extended.

The surgeon performed a transverse subcricoid cervicotomy. After dissection to the thyroid compartment, the thyroid or parathyroid glands were resected. Depending on the indication, a lymph node resection was carried out.

After checking the haemostasis, the cervicotomy was closed plan by plan.

1 Tracheal extubation was performed in the operating or in recovery room. After the intervention, patients were  
2 immediately transferred to recovery room, then to the surgical ward. Hospital discharge were allowed between  
3  
4 Day 1 to Day 3 depending to the patient's physical conditions.

### 5 6 **2.3. Collected data**

7  
8 Demographic and perioperative data were acquired from anaesthetic charts (Metavision, *iMDsoft*®, Tel Aviv,  
9  
10 Israel), and electronic medical report system used in the surgical ward (DxCare, *Dedalus*, France). ANI data were  
11  
12 directly exported from the ANI monitor memory (ANI™, *MDoloris Medical Systems*, Lille, France).

13  
14 Continuous variables are expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range from  
15  
16 25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentile, according to the type of variable distribution. Categorical variables are presented as numbers  
17  
18 and percentage (%).

19  
20 For the data collection, we used Excel (Excel 2016, *Microsoft Corporation*, Washington, USA). Statistical analysis  
21  
22 was performed with R++ (*Zebrys*, France) and Medcalc (software; *Mariakerke*, Belgium).

23  
24 For each patient, we first calculated the following parameters, derived from the ANI records (example in Figure  
25  
26 1.):

27  
28 **-ANImin (ANI):** Minimal value of ANI, from surgical incision to closure.

29  
30 **-ANImax (ANI):** Maximal value of ANI, from surgical incision to closure.

31  
32 **-Time in nociception zone per hour (sec.h<sup>-1</sup>):** Time, in seconds, during which the ANI score is comprised between  
33  
34 0 and 50, divided by surgery time (in hours).

35  
36 **-AUC nociception zone per hour (ANI.sec.h<sup>-1</sup>):** Area under curve calculated for values of ANI under 50, divided  
37  
38 by surgery time (in hours).

39  
40 **-ANI BaseValue (ANI):** Average ANI values from the 5 minutes prior to incision.

41  
42 **-Time < BaseValue per hour (sec.h<sup>-1</sup>):** Time, in seconds, during which the ANI score is comprised between 0 and  
43  
44 ANI Base value, divided by the surgery time (in hours).

45  
46 **-AUC < BaseValue per hour (ANI.sec.h<sup>-1</sup>):** Area under curve calculated for values of ANI under ANI Base value,  
47  
48 divided by the surgery time (in hours).

### 49 50 **2.4. Statistical analysis**

51  
52 The strength of association between the above derived from ANI parameters and postoperative pain outcomes  
53  
54 (Numeric Rating Scale (NRS) during the 24 first hours, total opioid consumption) was assessed using Pearson  
55  
56 correlation coefficient.

1 We also compared the ANI derived parameters and the outcomes between two groups of patients: one group of  
2 patients receiving OFA and the other receiving opioid drug during the intervention (nonOFA). Two-sided  
3 Student's t-test was used to compare normally distributed data and a non-parametric Mann-Whitney U-test for  
4 non-normally distributed data. A *p*-value less than 0.05 was considered to be statistically significant.  
5

### 6 *Ethics*

7  
8 This retrospective observational study was conducted in accordance with the ethical standards of the declaration  
9 of Helsinki and relevant guidelines and regulations. The design of the study complies with the general data  
10 protection regulation n ° 2016/679 / EU of April 27, 2016 and falls within the framework of article 65-2 of the  
11 Data Protection Act n ° 78-17 of January 6, 1978 modified 2018. Consequently, it does not require a declaration  
12 to the national supervisory authority. Because the current study was a retrospective observational trial with patients  
13 treated according to our hospital standard of care, our ethics committee granted an authorisation to waive written  
14 informed consent from patients. In addition, the other conditions relating to the right to privacy and the protection  
15 of personal health data were approved by the data protection officer and the study was recorded in the processing  
16 register under the reference CHUBX2020RE0263. All data were collected and analyzed confidentially assigning  
17 an identification number to each patient.  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

## 29 **3. Results**

### 30 ***3.1. Patients' characteristics***

31  
32 A total of 70 patients were included (see flow chart in figure 2 for details). The main characteristics of patients  
33 are reported in Table 1, and data relative to surgical procedure are shown in table 2.  
34  
35

### 36 ***3.2. Data from perioperative period***

37 Profile of intraoperative drugs used for anaesthesia and analgesia is detailed in Table 3.  
38 Details on postoperative pain scores (NRS and opioid consumption (showed in milligrams of morphine equivalent))  
39 are given in Table 4. and Figure 3. Approximately half of included patients (38/70) exercised moderate to severe  
40 pain during the first 24 hours and a similar proportion (36/70) received opioid antalgic during their hospital stay.  
41 ANI monitoring was ineffective for a median time of 66 (0 – 263) seconds per patient, which represents 1.4% (0%  
42 – 5.4%) of the surgery time.  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51

### 52 ***3.3. Correlation analysis***

53 We found no statistically significant correlation between ANI derived parameters and postoperative pain outcomes  
54 (Maximal NRS in first 24 hours and total opioid consumption) (Table 5).  
55  
56 For didactic purpose, two examples of the resulting scatter plots can be found in Figure 4.  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

### **3.4. Group analysis of OFA and nonOFA patients**

Among 70 included patients, 17 (24%) patients received an opioid-free anaesthesia (OFA).

When comparing the ANI derived parameters between these two groups, it appears that OFA patients had a lower ANI<sub>min</sub> and ANI<sub>max</sub>, spent more time in the nociception zone per hour, with higher AUC in nociception zone per hour. There was no significant difference on Time and AUC under Base Value per hour (Figure 5).

OFA patients had lower maximal NRS pain score in first 24 hours than the nonOFA patients (respectively 3 (2-4) versus 4 (3-5),  $p = 0.01$ ). There is no significant difference of total opioid consumption between the two groups: 0 (0-6) in the OFA group vs. 3 (0-8) in the nonOFA group ( $p$ -value 0.15).

## **4. Discussion**

### **4.1. Key Findings**

The main result of this study is that we found no correlation between intraoperative nociception measured by ANI derived parameters and postoperative pain outcomes (maximal NRS in first 24 hours and total opioid consumption).

### **4.2. Comparison with previous studies**

To our knowledge, our study is the first to assess the link between postoperative pain and intraoperative nociception by measuring ANI during surgery time. Others authors have published studies, with contradictory results, [16,17] on the relationship between pain levels and ANI, but with a different approach, measuring ANI during the postoperative time (just before or after extubation) and comparing it to pain levels in the recovery room.

This approach differs from ours as it seeks an immediate link between pain and parasympathetic tone measured by ANI, aiming to assess the level of pain of patients who cannot express it effectively.

Another recent study [18] performed a similar analysis to ours, using the Nociception Level (NOL), another nociception monitor based on the measurement of parasympathetic tone by a composite algorithm (taking into account HRV, skin conductance and plethysmograph wave amplitude) [19]. They found similar results with no predictive value to NOL during surgery for postoperative moderate-severe pain. It is to note that they found that a small NOL reaction to skin incision is associated with less postoperative pain, which could be the sign of a reduced nociception response in these patients.

Our choice of ANI as nociception monitoring has been led by several reasons : 1) Nociception monitors have proven their ability to respond to nociceptive stimuli before hemodynamic parameters and with a better specificity [20] ; 2) ANI has proven its clinical utility for decreasing the intraoperative opioid administration without increase



of postoperative pain levels and with less opioid side effects [21,22]; 3) ANI is of usual use in our operatory rooms for 4 years and thus is well-known by local physicians and paramedical staff.

In previous studies, variations of ANI showed better prediction of nociception than fixed values [20] especially when considering the patient's baseline value [23]. This led us to analyze ANI derived parameters taking into account the variation from the patient's baseline value ("Time under base value per hour" and "AUC under base value per hour").

### ***4.3. Implications for health care providers***

At first glance, the result of our study may seem surprising or even disappointing if one wants to use ANI to anticipate postoperative pain and establish an individualized strategy for the prescription of analgesics. However, those results seem to fit in perfectly with recent findings in the literature suggesting a "disconnection" of higher functions related to pain during general anesthesia or sedation. [6,24]

If this hypothesis is correct, it suggests that the level of intraoperative nociception is of little importance and that it is only necessary to control its repercussion on the state of arousal (by increasing the doses of hypnotics, monitoring the level of hypnosis with the BIS for example is then essential) and on the vegetative system, depending on the patient's tolerance to tachycardia or hypertension.

This "disconnection" of pain integration functions during general anesthesia is one of the basic principles motivating the development of OFA. [10]

In our subgroup analysis of patients receiving an OFA versus non-OFA patients, we found lower levels of pain in the OFA group, with no difference on the total opioid consumption.

Although the clinical relevance of the difference in median NRS of 1 found between the 2 groups is questionable, these results are consistent with those of studies on postoperative pain in OFA [13,14,25] and may lead physicians to favor this option for cervicothyroid surgery in order to reduce opioid side effects [26].

51 % of our patients required opioid analgesics during the postoperative period, which is close to the previous findings in cervicothyroid surgery (57% to 66%) [27,28]. Thus, in this kind of surgery, usual postoperative period is marked by varying levels of pain depending on the patient, the search of a discriminative parameter on pain is therefore of interest. Cervicothyroid surgery is also a good study model as it is a reproducible surgery, with few complications that could act as confounding factors on postoperative pain.

### ***4.4. Limitations***

1 One limitation of our study is its retrospective and monocentric design, which could lead to selection and  
2 misclassification bias [29]. The latter is limited by the small amount of missing data and the objective nature of  
3 data issued from monitoring devices.  
4

5 Another limitation is the administration of ephedrine and clonidine as well as the usual medication with beta-  
6 blockers in a portion of our patients (24%, 4% and 14% respectively). Those medications are known to interact  
7 with vegetative system and may limit the interpretations of ANI monitoring [20]. However, the increase of  
8 parasympathetic tone induced by betablockers and clonidine, which are administrated before anesthetic induction  
9 for clonidine and on the morning of surgery for betablockers, is taken account by ANI derived parameters with  
10 baseline values. This led us to keep those patients in our analysis, avoiding an over-selection of data. For patients  
11 receiving intraoperative ephedrine, the interaction with vegetative system is known to last only a limited time [30]  
12 but may still have altered final results of these patients.  
13  
14

15 Finally, there is a possible lack of power for correlation analysis. We did not calculate a needed number of subjects  
16 to include because of the absence of previous epidemiologic data on intraoperative ANI monitoring and its  
17 relationship with postoperative pain. The beta risk is therefore not quantified.  
18  
19

20 Further prospective study comparing two groups, one with a total control of ANI and one with no control of ANI  
21 and a simple control of the hemodynamic changes due to nociception could be interested to confirm our findings.  
22  
23

## 24 **5. Conclusion**

25 In conclusion, the intraoperative nociception quantified by ANI monitoring showed no correlation with  
26 postoperative pain and opioid consumption. Those findings are in the line of the hypothesis of a “disconnection”  
27 between intraoperative nociception and postoperative pain, which is one of the basic principles of OFA.  
28  
29

## 30 **References**

- 31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48 [1] Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS. The Incidence and Severity of  
49 Postoperative Pain following Inpatient Surgery. *Pain Med.* 2015 Dec;16(12):2277–83.  
50  
51 [2] Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association  
52 for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020  
53 Sep;161(9):1976–82.  
54  
55 [3] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001 Sep;413(6852):203–10.  
56  
57 [4] Martins I, Tavares I. Reticular Formation and Pain: The Past and the Future. *Front Neuroanat.* 2017;11:51.  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
- [5] Lee MC, Mouraux A, Iannetti GD. Characterizing the cortical activity through which pain emerges from nociception. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2009 Jun 17;29(24):7909–16.
  - [6] Hofbauer RK, Fiset P, Plourde G, Backman SB, Bushnell MC. Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. *Anesthesiology*. 2004 Feb;100(2):386–94.
  - [7] 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/N2O in Humans. *Anesthesiology*. 1988 Jan 1;68(1):157–63.
  - [8] Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology*. 1997 Aug;87(2):213–27.
  - [9] Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg*. 2017 21;152(6):e170504.
  - [10] Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Sep;33(3):353–60.
  - [11] 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 Apr 13;393(10180):1558–68.
  - [12] Aubrun F, Valade N, Coriat P, Riou B. Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008 May;106(5):1535–41, table of contents.
  - [13] 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 May;74(5):651–62.
  - [14] Tripathy S, Rath S, Agrawal S, Rao PB, Panda A, Mishra TS, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: An observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018 Mar;34(1):35–40.
  - [15] Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2010;2010:1194–7.
  - [16] Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. 2013 Sep;111(3):453–9.
  - [17] Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2013 Oct;111(4):627–9.
  - [18] Ledowski T, Schlueter P, Hall N. Nociception level index: do intra-operative values allow the prediction of acute postoperative pain? *J Clin Monit Comput*. 2021 Jan 24;
  - [19] Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. 2013 Dec 1;27(6):659–68.
  - [20] Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index ( $\Delta$ ANI). *J Clin Monit Comput*. 2016 Dec;30(6):977–84.
  - [21] Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Feb 1;38(1):35–9.
  - [22] Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”—Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017 Jul;125(1):81–90.

- 1 [23] Issa R, Julien M, Décary E, Verdonck O, Fortier L-P, Drolet P, et al. Evaluation of the analgesia  
2 nociception index (ANI) in healthy awake volunteers. *Can J Anesth Can Anesth*. 2017 Aug 1;64(8):828–  
3 35.
- 4 [24] Kang H, Nakae A, Ito H, Vitayaburananont P, Minamoto T, Ikeda T, et al. Effects of sedation on  
5 subjective perception of pain intensity and autonomic nervous responses to pain: A preliminary study.  
6 *PloS One*. 2017;12(9):e0183635.
- 7 [25] Mulier J, Wouters R, Dillemans B, Dekock M. A Randomized Controlled, Double-Blind Trial Evaluating  
8 the Effect of Opioid-Free Versus Opioid General Anaesthesia on Postoperative Pain and Discomfort  
9 Measured by the QoR-40. 2018 Feb 27;2.
- 10 [26] Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best  
11 Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Dec;31(4):487–98.
- 12 [27] Tharakan T, Jiang S, Fastenberg J, Ow TJ, Schiff B, Smith RV, et al. Postoperative Pain Control and  
13 Opioid Usage Patterns among Patients Undergoing Thyroidectomy and Parathyroidectomy. *Otolaryngol--  
14 Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2019 Mar;160(3):394–401.
- 15 [28] Chen Y, Nwaogu I, Chomsky-Higgins K, Gosnell JE, Seib C, Shen WT, et al. Postoperative Pain and  
16 Opioid Use After Thyroid and Parathyroid Surgery-A Pilot, Prospective SMS-Based Survey. *J Surg Res*.  
17 2019 Aug;240:236–40.
- 18 [29] Šimundić A-M. Bias in research. *Biochem Medica*. 2013 Feb 15;23(1):12–5.
- 19 [30] Andersen TW, Gravenstein JS. Mephentermine and ephedrine in man: A comparative study on  
20 cardiovascular effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1964 May;5(3):281–5.

### 29 **Figure captions**

30  
31 **Fig1** Calculation of ANI-derived parameters on the ANI records of one of the included patients. In this example,  
32 the ANI BaseValue is 69

33 - AUC of nociception zone is the area with large oblique stripes.

34 - AUC < Base Value is the finely hatched area (it also includes the large oblique striped area)

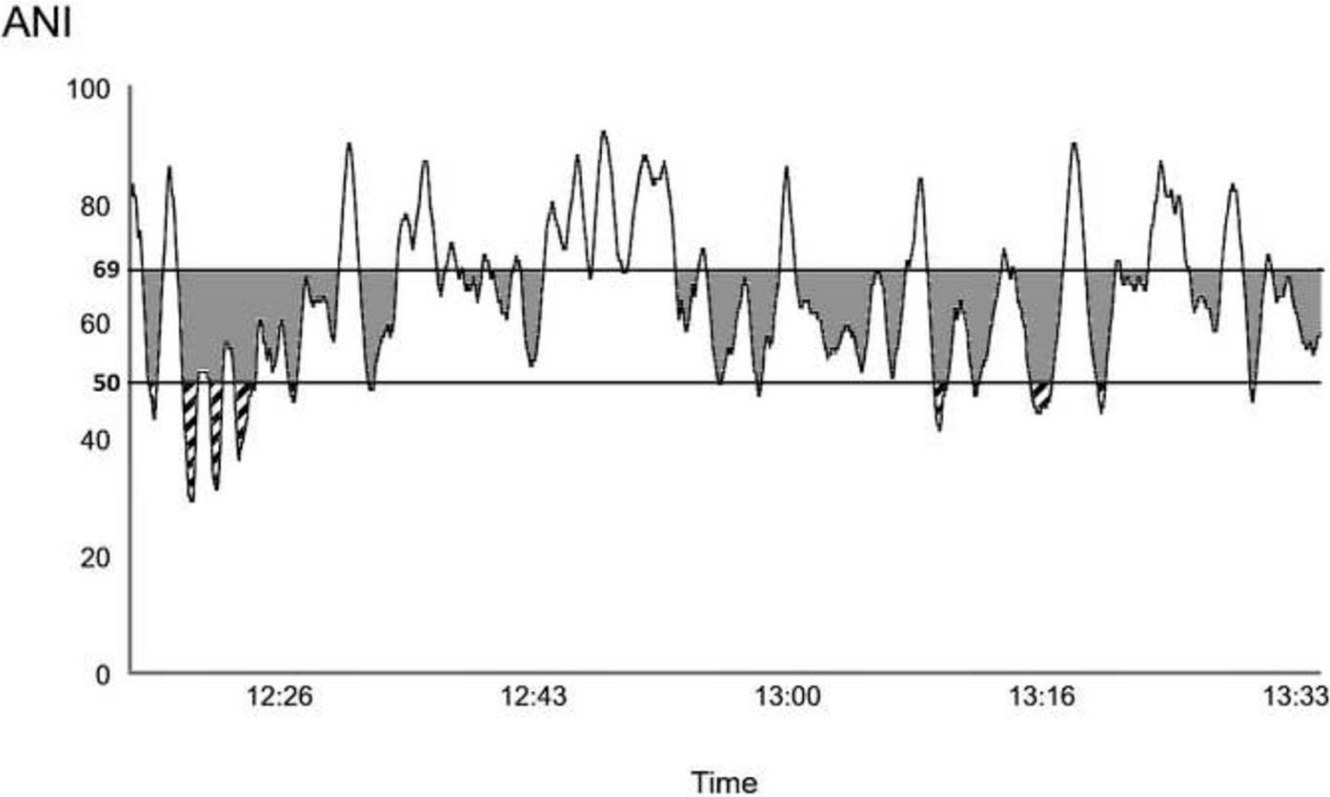
35  
36 **Fig2** Flow chart showing the patients inclusion process

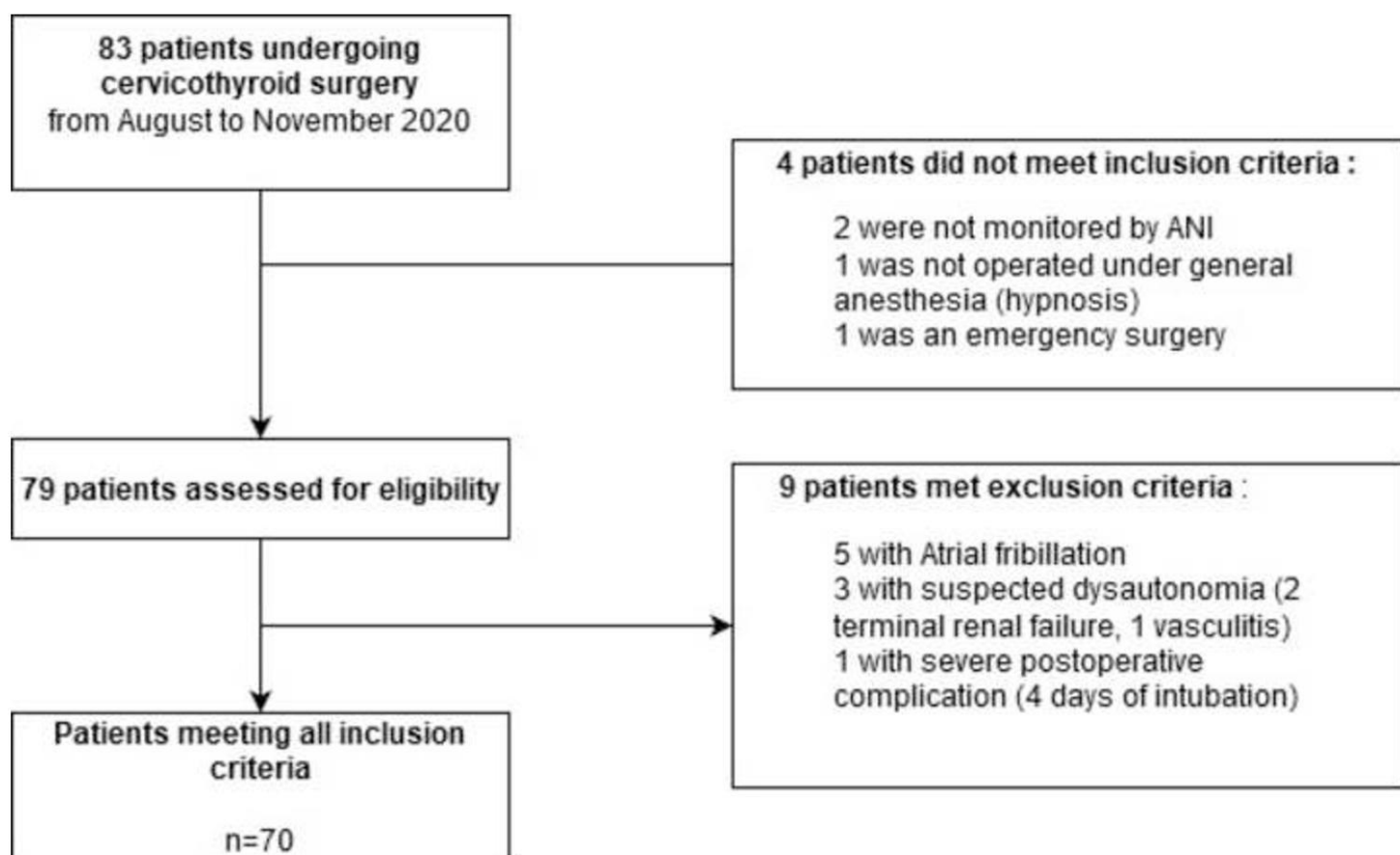
37  
38 **Fig3** Details of the maximal NRS pain scores observed on Day 1

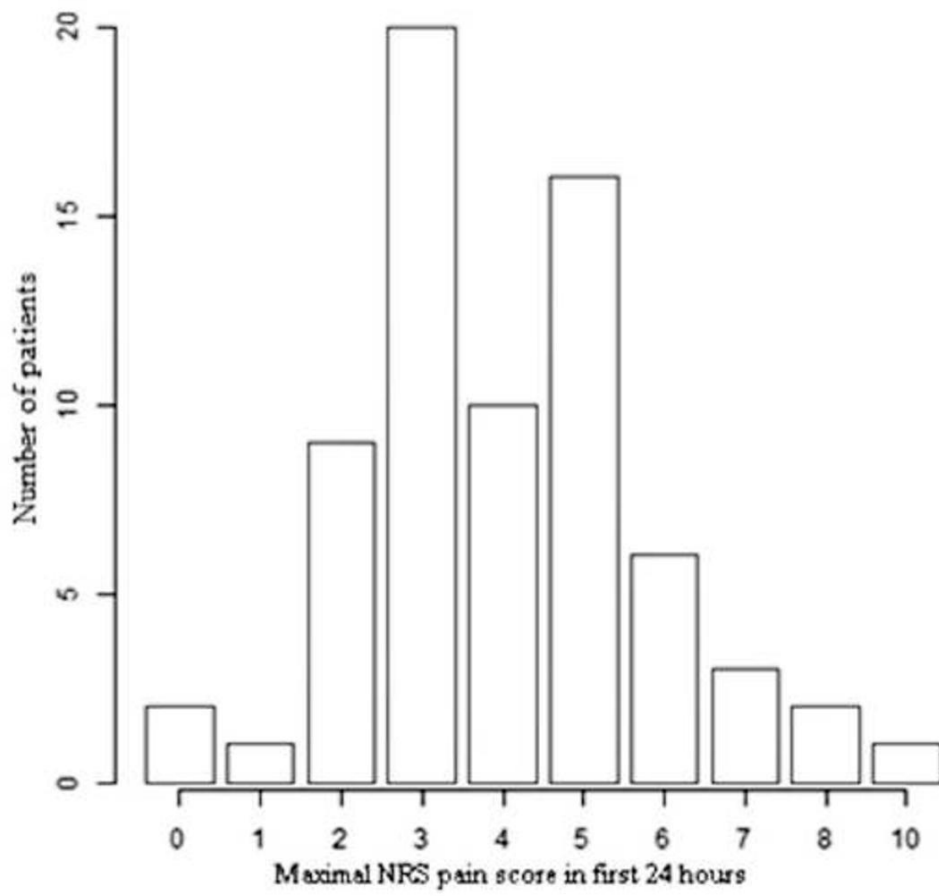
39  
40 **Fig4** Scatter plots of recorded Maximal NRS pain scores in first 24 hours on AUC in Nociception Zone per hour  
41 (a) and on Time < Base Value per hour (b).  $r$  is the corresponding correlation coefficient (Pearson) and  $p$  its  $p$ -  
42 value

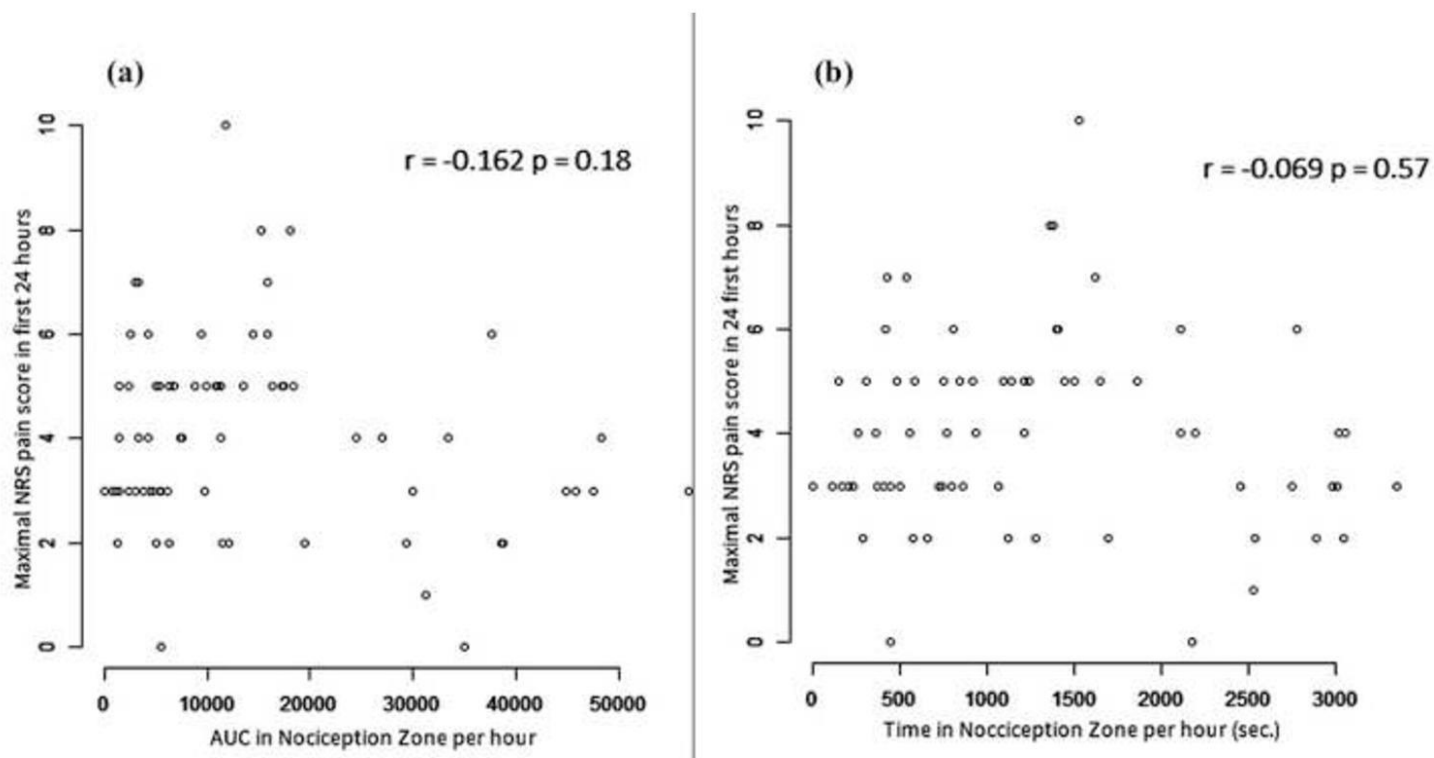
43  
44 **Fig5** Comparison of the ANI derived parameters between OFA and nonOFA patients

45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

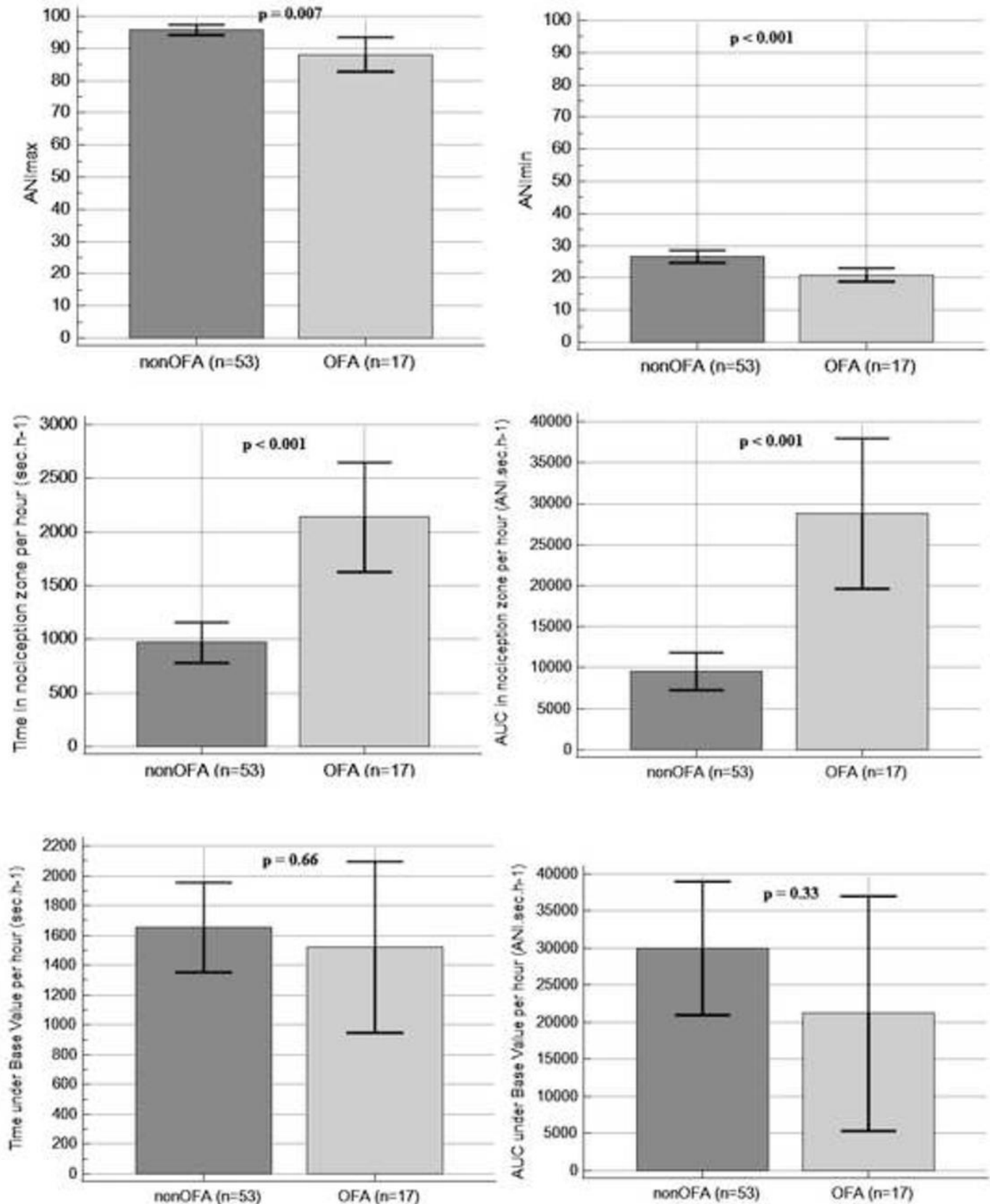












## ***Table of contents***

***Table 1. Main characteristics of patients (n=70).***

***Table 2. Data relative to surgical procedure (n=70).***

***Table 3. Anesthetic and analgesic drugs used (n=70).***

***Table 4. Postoperative pain scores and opioid consumption.***

***Table 5. Correlation between parameters derived from ANI and pain scores (NRS in the first 24 hours and total opioid consumption).***

**Table 1.** Main characteristics of patients (n=70).

Characteristics	
<b>Epidemiologic data:</b>	
Age (years)	53 ± 15
Sex, male/female	14/56
ASA classification :	
ASA I	13 (19%)
ASA II	53 (76%)
ASA III	4 (6%)
BMI (kg.m <sup>2</sup> )	25.9 ± 5.9
<b>Medical charts:</b>	
History of:	
Tobacco use	24 (34%)
Alcohol use	2 (3%)
Arterial hypertension	15 (21%)
Type 2 diabetes mellitus	4 (6%)
Cancer (other than thyroid)	6 (9%)
Depression and anxiety disorders	9 (13%)
Thyroid status:	
Hypothyroidism	5 (7%)
Hyperthyroidism	21 (30%)
Euthyroidism	44 (63%)
<b>Chronic treatment:</b>	
Antihypertensive drugs:	
Thiazide diuretics	5 (7%)
ACE inhibitors or ARBs	8 (11%)
Beta-blockers	10 (14%)
Calcium channel blockers	2 (3%)
Antalgic drugs:	
Non opioid	3 (4%)
Weak opioids (codeine, tramadol)	2 (3%)
Thyroid drugs:	
L-thyroxin	8 (11%)
Antithyroid drugs	17 (24%)
Others:	
Antidepressant therapy	4 (6%)
Anxiolytic therapy	7 (10%)
Antiaggregant therapy	2 (3%)
Anticoagulant therapy	2 (3%)

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

ASA : American Society of Anesthesiologists. BMI : Body Mass Index. ACE : Angiotensin-Converting Enzyme. ARBs : Angiotensin Receptor Blockers.

**Table 2.** Data relative to surgical procedure (n=70).

Data	
<b>Type of surgery:</b>	
Total thyroidectomy	48 (69%)
Partial thyroidectomy	10 (14%)
Parathyroidectomy	12 (17%)
<b>Lymph node resection</b>	11 (16%)
<b>Indication of surgery:</b>	
Basedow's disease	15 (21%)
Thyroid nodule(s)	21 (30%)
Multinodular goiter	22 (31%)
Hyperparathyroidism	12 (17%)
<b>Previous cervicothyroid surgery</b>	6 (9%)
<b>Duration of surgery (min)</b>	77 ± 29

Data are expressed as number (% of patients) or mean ± SD

**Table 3.** Anesthetic and analgesic drugs used (n=70).

Data	
<b>Hypnotic drug used for induction:</b>	70 (100%)
Propofol	
<b>Hypnotic drug used for maintenance:</b>	
Propofol	65 (93%)
Sevoflurane	5 (7%)
<b>Use of opioid agent:</b>	
None (Opioid-free anesthesia)	17 (24%)
Sufentanil	53 (76%)
<i>Total dose (µg)</i>	30 ± 8
Remifentanil	1 (1%)
<i>Total dose (µg)</i>	150
<b>Use of curare:</b>	
Atracurium	57 (81%)
Cisatracurium	1 (1%)
Succinylcholine	1 (1%)
None	11 (16%)
<b>Use of antihyperalgesic drugs:</b>	
Lidocaine	62 (89%)
Dexamethasone	54 (77%)
Ketamine	24 (34%)
<b>Use of sympatholytic agents:</b>	
Clonidine	3 (4%)
Esmolol	3 (4%)
Dexmedetomidine	0
<b>Use of other antalgic drugs:</b>	
Acetaminophen	70 (100%)
Nefopam	23 (33%)
Ketoprofen	60 (86%)
Tramadol	12 (17%)
<b>Use of a PONV prevention:</b>	
Droperidol	35 (50%)
Ondansetron	0
<b>Intraoperative use of catecholamine:</b>	
Ephedrine	17 (24%)
<i>Total dose (mg)</i>	12 ± 8
Norepinephrine	7 (10%)

*Data are expressed as number (% of patients) or mean ± SD.  
PONV : postoperative nausea and vomiting.*

**Table 4.** Postoperative pain scores and opioid consumption.

	Median (25th to 75th percentile)	Number of patients
<b>Maximal NRS score in first 24 hours (n=70):</b>	4 (3-5)	
NRS ≤ 3 (No or mild pain)		32 (46%)
NRS 4-6 (Moderate pain)		32 (46%)
NRS 7-10 (Severe pain)		6 (9%)
Maximal NRS score on day 2 (n=43)	2 (1-3)	
Maximal NRS score on day 3 (n=9)	1 (0-2)	
<b>Total opioid consumption (morphine-equivalent mg):</b>	3 (0 – 7.75)	
0		34 (49%)
1-5		12 (17%)
5-10		14 (20%)
10-15		6 (9%)
>15		4 (6%)
<b>Day of hospital discharge:</b>		
Day 1		27 (39%)
Day 2		34 (49%)
Day 3		9 (13%)

*Data are expressed as number (% of patients) or median (25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentile)  
NRS : Numeric Rating Scale.*

**Table 5.** Correlation between parameters derived from ANI and pain scores (NRS in the first 24 hours and total opioid consumption).

ANI derived parameter	NRS in the first 24 hours		Total opioid consumption	
	r	p-value	r	p-value
<b>ANImin (ANI)</b>	-0.006	0.96	-0.127	0.30
<b>ANImax (ANI)</b>	0.037	0.76	0.001	0.99
<b>Time in Nociception Zone per hour (sec.h<sup>-1</sup>)</b>	-0.069	0.57	-0.048	0.69
<b>AUC in Nociception Zone per hour (ANI.sec.h<sup>-1</sup>)</b>	-0.162	0.18	-0.068	0.57
<b>Time under Base Value per hour (sec.h<sup>-1</sup>)</b>	0.007	0.95	0.039	0.74
<b>AUC under Base Value per hour (ANI.sec.h<sup>-1</sup>)</b>	0.085	0.49	0.074	0.54

*ANI : Analgesia Nociception Index. NRS : Numeric Rating Scale. r : correlation coefficient.*

# Discussion

## 1. Principaux résultats

Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre la nociception peropératoire, mesurée par l'ANI, et les niveaux de douleur postopératoire (EN maximal dans les 24 premières heures et consommation totale d'opioïdes). Et ce, quel que soit le paramètre issu de l'ANI pris en compte : l'aire sous la courbe ou le temps total passé avec des valeurs d'ANI  $< 50$  ou avec des valeurs inférieures à l'ANI de base du patient.

Les patients ayant reçu de l'OFA présentaient des niveaux de douleurs inférieurs et une consommation postopératoire d'opioïdes similaire aux patients du groupe nonOFA. En parallèle, leurs relevés d'ANI montrent une plus grande intensité du signal nociceptif peropératoire.

## 2. Comparaison à la littérature

La nature de la relation entre nociception peropératoire et douleur postopératoire est mal connue et, malgré les implications de celle-ci dans notre usage quotidien de médicaments anti-nociceptifs (opioïdes en particulier), elle a été peu étudiée. À notre connaissance, notre étude est la première à évaluer cette relation en mesurant l'ANI pendant toute la durée de l'intervention chirurgicale.

Plusieurs études ont évalué la relation entre les niveaux de douleur et l'ANI durant la période postopératoire. La première, publiée par Boselli *et al.* en 2013 (53), montrait une excellente valeur prédictive (sensibilité 82% et spécificité 92%) de l'ANI mesurée à l'arrivée en SSPI pour détecter une douleur sévère ( $EN \geq 7$ ). Une deuxième étude publiée par la même équipe (54) retrouvait un résultat similaire avec une mesure de l'ANI juste avant l'extubation, permettant de discriminer les patients présentant une douleur modérée à sévère ( $EN \geq 3$ ) avec une



sensibilité et une spécificité de 86%. Au contraire, Ledowski *et al.* (55) ne retrouvait qu'une faible corrélation entre les niveaux de douleur et l'ANI enregistrés simultanément en SSPI, avec une mauvaise capacité à discriminer les patients ayant une  $EN \geq 6$ . De la même manière, Köprülü *et al.* (56) ne trouvaient qu'une faible corrélation entre l'ANI mesurée juste avant et après extubation et les niveaux de douleur en SSPI.

Il est important de noter que ces études, aux résultats mitigés, avaient une approche différente de la nôtre puisque les auteurs mesuraient l'ANI en période postopératoire (juste avant ou après l'extubation) et le comparaient aux niveaux de douleur en SSPI. Cette approche diffère de la nôtre car elle recherche un lien direct entre la douleur et le tonus parasympathique mesuré par l'ANI, avec pour but de permettre une évaluation de la douleur chez des patients qui ne peuvent pas l'exprimer efficacement (enfants, patients non communicant, déments...).

Une autre étude récemment publiée (57) a effectué une analyse similaire à la nôtre en utilisant le Nociception Level index (NOL). Ce dernier est un autre moniteur de la nociception, également basé sur la mesure du tonus parasympathique. Les valeurs du NOL sont obtenues par un algorithme composite prenant en compte la VRC, la conductance cutanée par mesure de la sudation et l'amplitude des ondes pléthysmographiques reflétant la vasoconstriction périphérique (58). Cette étude chez 74 patients de chirurgie programmée retrouve des résultats similaires à la nôtre avec une absence de corrélation entre les valeurs peropératoires du NOL (NOL médian durant la chirurgie) et la douleur postopératoire modérée à sévère. Elle montre également qu'une réaction moindre du NOL à l'incision de la peau est associée à des niveaux de douleur postopératoire plus faibles. Cette moindre réactivité du NOL à l'incision pourrait être le signe d'une moindre sensibilisation à la nociception chez ces patients. En pratique clinique, ceci pourrait être utilisé afin d'identifier des patients plus ou moins à risque de douleur postopératoire.

Notre choix de l'ANI pour quantifier la nociception a été motivé par plusieurs raisons :

1) Les moniteurs de nociception dont l'ANI ont prouvé une meilleure sensibilité que les paramètres hémodynamiques classiques. En réponse à des stimuli nociceptifs chez des patients anesthésiés, Gruenewald *et al.* (59) et Funcke *et al.* (60) retrouvaient une variation plus importante de l'ANI que de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de l'index bispectral. Ceci était également vrai pour le Surgical Pleth Index et le pupillomètre, deux autres monitorages de la nociception basés respectivement sur la photopléthysmographie et le diamètre pupillaire.

2) Grâce à sa précision de détection de la nociception, l'ANI a prouvé son utilité en pratique clinique. Son utilisation pour guider l'administration peropératoire d'opioïdes permet d'en diminuer la dose totale sans augmenter les niveaux de douleur postopératoire et avec en conséquence moins d'effets secondaires. Dundar *et al.* retrouvaient, en chirurgie du sein, une consommation totale moyenne en remifentanyl de 629 µg chez 22 patients bénéficiant du monitoring de l'ANI contre 965 µg chez les 22 patients du groupe contrôle ( $p=0.027$ ), avec une diminution des NVPO dans le groupe ANI (61). Le Gall *et al.* montraient une diminution de la consommation horaire en sufentanyl chez 60 patients en chirurgie bariatrique, sans différence sur les niveaux de douleur postopératoire (62). Upton *et al.* retrouvaient, en chirurgie lombaire, une diminution significative de l'EN en salle de réveil pour le groupe ANI, ainsi qu'une baisse de 64% de la consommation en fentanyl, de 82% des NVPO et des frissons (63).

3) l'ANI est utilisé en routine dans notre bloc opératoire depuis 4 ans et est donc bien connu du personnel médical et paramédical.

Afin de sensibiliser notre interprétation des données de l'ANI, nous avons tenu compte des variations de celui-ci par rapport à la valeur de base du patient, calculée avant l'incision chirurgicale ("Time under base value per hour" et "AUC under base value per hour"). Boselli

*et al.* retrouvent une performance accrue des variations de l'ANI comparées aux valeurs fixes (aire sous la courbe ROC = 0.90 vs 0.77) pour la prévision de la réactivité hémodynamique à la nociception (64). Issa *et al.* montrent une meilleure corrélation avec l'intensité du stimulus nociceptif de la variation de l'ANI par rapport à une valeur de base comparée aux valeurs absolues de l'ANI (65).

Enfin, dans notre étude, tous les paramètres issus de l'ANI ont été calculés par heure afin d'éviter qu'ils ne soient grandement influencés par la durée de la chirurgie, celle-ci ayant été identifiée comme un facteur augmentant la douleur postopératoire (66,67).

### **3. Impact en pratique clinique**

A première vue, le résultat de notre étude peut paraître surprenant. Il est même décevant si l'on souhaite utiliser les scores d'ANI obtenus durant l'intervention chirurgicale pour anticiper la douleur postopératoire et établir une stratégie individualisée pour la prescription d'antalgiques.

Cependant, ce résultat semble concorder avec les résultats récents de la littérature suggérant une "déconnexion" des fonctions supérieures liées à la douleur chez le patient sous hypnotiques. L'étude de Hofbauer *et al.* montre la disparition de l'activité cérébrale associée à la mémorisation et à l'aspect émotionnel de la douleur chez des patients sous anesthésie générale (14). Kang *et al.* montre, pour des stimuli de même intensité, une diminution de la douleur ressentie par le sujet sans modification de la réponse du système nerveux autonome lors de l'augmentation des doses d'hypnotiques (68).

Si cette hypothèse est correcte, cela suggère que le blocage de la nociception en peropératoire n'est pas une fin en lui-même, tant que sont contrôlés ses répercussions sur l'état d'éveil (en augmentant les doses d'hypnotiques avec une surveillance du niveau d'hypnose) et sur le système végétatif, en fonction de la tolérance du patient à la tachycardie et à l'hypertension

artérielle. Ainsi, cette "déconnexion" des fonctions d'intégration de la douleur pendant l'anesthésie générale est l'un des principes de base motivant le développement de l'OFA (44).

Dans notre étude, 24% des patients ont bénéficié d'une anesthésie sans opioïdes. Le protocole utilisé est proposé en *Annexe 1*. L'ANI retrouvait une plus grande intensité du signal nociceptif chez les patients du groupe OFA, ceux-ci ayant des valeurs d'ANI significativement plus basses durant la chirurgie. Malgré cela, nous avons constaté des niveaux de douleur plus faibles dans le groupe OFA (ENmax médiane = 3 (2-4) vs 4 (3-5) dans le groupe nonOFA,  $p = 0,01$ ), sans différence sur la consommation totale d'opioïdes postopératoire.

Bien que la pertinence clinique de cette différence de 1 retrouvée sur l'EN médiane entre les 2 groupes soit discutable, ces résultats sont cohérents avec ceux des études existantes sur la douleur postopératoire en OFA. Dans un essai randomisé en chirurgie bariatrique, Mulier *et al.* retrouvaient une EN moyenne en SSPI de 1.7 chez 23 patients ayant reçu une OFA, contre 4.9 chez 22 patients nonOFA ( $p < 0.001$ ) (69). Tripathy *et al.* montraient un résultat similaire en chirurgie du sein (EN médiane des 24 premières heures = 2.3 dans le groupe OFA contre 3.5 dans le groupe nonOFA,  $p < 0.001$ ) (43).

Nous pensons que ce résultat peut conduire les médecins à privilégier l'OFA en chirurgie cervico-thyroïdienne afin de réduire les effets secondaires des opioïdes, en particulier les NVPO dont cette chirurgie est particulièrement pourvoyeuse.

51 % de nos patients ont eu recours à un antalgique opioïde en postopératoire, ce qui est proche des résultats de la littérature en chirurgie cervico-thyroïdienne (57 % à 66 %) (70,71). Les niveaux de douleur constatés dans les suites de ce type de chirurgie sont donc très différents d'un patient à un autre. Ce point est essentiel à notre étude car l'analyse statistique repose sur la diversité des niveaux de douleurs constatés. On peut toutefois se demander si une différence dans les niveaux de nociception et/ou de douleur pourrait être liée au type de chirurgie réalisée

(thyroïdectomie vs parathyroïdectomie). Nous avons donc comparé ces différents paramètres entre les 2 groupes de chirurgie et n'avons trouvé aucune différence significative (*Annexe 2*). Cela concorde avec les résultats d'une autre étude rétrospective sur 209 patients qui ne retrouvaient pas non plus de différence de consommation d'opioïdes entre les 2 types de chirurgie (70).

#### **4. Limites et perspectives de l'étude**

Une des limites de notre étude est son caractère rétrospectif et monocentrique, qui peut entraîner un biais de sélection et/ou de classement (72). Nous pensons que ce risque est limité d'une part par la nature objective des données issues des dispositifs de surveillance et d'autre part par la faible quantité de données manquantes. En effet, sur 83 patients opérés en chirurgie cervico-thyroïdienne durant la période d'étude, seuls 2 patients (2,4%) ont été exclus en raison de l'absence de données d'ANI.

Une autre limite est l'administration d'éphédrine et de clonidine ainsi que la prise habituelle de bêtabloquants chez une partie de nos patients (24%, 4% et 14% respectivement). Ces médicaments sont connus pour interagir avec le système végétatif et peuvent limiter l'interprétation de l'ANI (64). Cependant, les bêtabloquants et la clonidine étant administrés avant la mesure des valeurs d'ANI (le matin de la chirurgie pour les bêtabloquants et avant l'induction pour la clonidine), l'augmentation du tonus parasympathique induite par ces médicaments est contrebalancée par la prise en compte de la valeur de base pré-incision de l'ANI dans certains des paramètres analysés ("Time under base value per hour" et "AUC under base value per hour"). Ceci nous a conduit à garder ces patients dans notre analyse, évitant ainsi une sur-sélection des données. En ce qui concerne les patients recevant de l'éphédrine en peropératoire, l'interaction avec le système végétatif est connue pour ne durer qu'un temps

limité (73,74) mais peut néanmoins avoir légèrement modifié les résultats finaux de ces patients.

Ensuite, le monitoring choisi (l'ANI) n'est qu'un moyen indirect de mesure de la nociception, via son impact sur le tonus parasympathique. Un monitoring permettant une évaluation quantitative directe de la nociception serait idéal, mais est inexistant à ce jour.

Enfin, nous n'avons pas calculé un nombre nécessaire de sujets à inclure en raison de l'absence de données antérieures sur le sujet de l'ANI et de sa relation avec la douleur postopératoire. Le risque bêta n'est donc pas quantifiable.

Afin d'affirmer en pratique clinique le caractère non-nécessaire d'un blocage strict de la nociception peropératoire, il serait intéressant de réaliser une étude complémentaire prospective randomisée. Un groupe avec un contrôle de l'ANI de manière usuelle et l'autre sans contrôle strict de l'ANI mais une simple limitation de la réaction hémodynamique à la nociception à un niveau tolérable par le patient.

## **Conclusion**

La nociception peropératoire quantifiée par le monitoring de l'ANI n'a montré aucune corrélation avec la douleur postopératoire et la consommation d'opioïdes. Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse d'une " déconnexion " entre la nociception peropératoire et la douleur postopératoire, qui est l'un des principes de base de l'OFA.

## Bibliographie

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep;161(9):1976–82.
2. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249.
3. Li CL, Bak A. Excitability characteristics of the A- and C-fibers in a peripheral nerve. *Exp Neurol*. 1976 Jan;50(1):67–79.
4. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1248–57.
5. Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005 Dec;24(11–12):1349–59.
6. Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:160–82.
7. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011 Apr;14(2):145–61.
8. Pearson Education. *Anatomy & Physiology for Health Professions*, 3rd edition, 2011.
9. Martins I, Tavares I. Reticular Formation and Pain: The Past and the Future. *Front Neuroanat*. 2017;11:51.
10. Micieli G, Tassorelli C, Viotti E, Ruiz L, Sandrini G, Nappi G. The trigeminal pupillary reflex as a model of vegetative-nociceptive interaction: physiological and clinical aspects. *Funct Neurol*. 1990 Sep;5(3):239–44.
11. Bantel C, Trapp S. The role of the autonomic nervous system in acute surgical pain processing – what do we know? *Anaesthesia*. 2011;66(7):541–4.
12. Yen C-T, Lu P-L. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2013 Jun 1;51(2):73–80.
13. Thompson JM, Neugebauer V. Cortico-limbic pain mechanisms. *Neurosci Lett*. 2019 29;702:15–23.
14. Hofbauer RK, Fiset P, Plourde G, Backman SB, Bushnell MC. Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. *Anesthesiology*. 2004 Feb;100(2):386–94.
15. 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/N2O in Humans. *Anesthesiology*. 1988 Jan 1;68(1):157–63.
16. Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology*. 1997 Aug;87(2):213–27.



17. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology*. 1993 May;78(5):864–9.
18. Rapport anuel de l'International Narcotics Control Board [Internet]. [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report.html>
19. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. *Eur J Pain*. 2019;23(1):124–34.
20. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, Posner KL, Terman GW, Voepel-Lewis T, et al. Postoperative Opioid-induced Respiratory Depression: A Closed Claims Analysis. *Anesthesiology*. 2015 Mar 1;122(3):659–65.
21. Catley DM, Thornton C, Jordan C, Lehane JR, Royston D, Jones JG. Pronounced, Episodic Oxygen Desaturation in the Postoperative Period. *Anesthesiology*. 1985 Jul 1;63(1):20–8.
22. Barletta JF, Asgeirsson T, Senagore AJ. Influence of intravenous opioid dose on postoperative ileus. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul;45(7–8):916–23.
23. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2013 Feb 1;13(1):28–32.
24. Baldini G, Bagry H, Aprikian A, Carli F. Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1139–57.
25. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician*. (11):16.
26. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med*. 2006;20 Suppl 1:s9-15.
27. Forget P, Tombal B, Scholtès J-L, Nzimbala J, Meulders C, Legrand C, et al. Do intraoperative analgesics influence oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Dec;28(12):830–5.
28. Données issues du National Institute on Drug Abuse [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2021 [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
29. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg*. 2017 21;152(6):e170504.
30. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? *Rev Médecine Interne*. 2019 Jun;40(6):389–94.
31. Egan TD, Svensen CH. Multimodal General Anesthesia: A Principled Approach to Producing the Drug-Induced, Reversible Coma of Anesthesia. *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):1104–6.
32. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*. 2005 Oct;103(4):813–20.


33. 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 Nov;55(11):1183–94.
34. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004603.
35. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic  $\alpha_2$  agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1312–22.
36. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2017 Jan;118(1):22–31.
37. 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 Sep;115(3):575–88.
38. 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 Apr 13;393(10180):1558–68.
39. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *BJA Br J Anaesth*. 2014 Jun 1;112(6):991–1004.
40. Aubrun F, Valade N, Coriat P, Riou B. Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008 May;106(5):1535–41, table of contents.
41. 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 May;74(5):651–62.
42. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2015 Jun;65(3):191–9.
43. Tripathy S, Rath S, Agrawal S, Rao PB, Panda A, Mishra TS, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: An observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018 Mar;34(1):35–40.
44. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019 Sep;33(3):353–60.
45. Pagani M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab*. 2000 Dec;13(6):341–6.
46. Esterov D, Greenwald BD. Autonomic Dysfunction after Mild Traumatic Brain Injury. *Brain Sci*. 2017 Aug 11;7(8).
47. Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, Suominen K, Tolonen U, Sotaniemi K, et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2000 Nov;7(6):667–72.

48. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2006;2006:4303–6.
49. Sesay M, Vignes JR, Stöckle M, Mehse M, Boulard G, Maurette P. L'analyse spectrale de l'intervalle R-R de l'ECG permet la détection précoce des réponses vagales aux stimuli neurochirurgicaux. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2003 May 1;22(5):421–4.
50. Yasuma F, Hayano J. Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize With Respiratory Rhythm? *CHEST*. 2004 Feb 1;125(2):683–90.
51. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2010;2010:1194–7.
52. Graça R, Lobo FA. Analgesia Nociception Index (ANI) and ephedrine: a dangerous liasion. *J Clin Monit Comput*. 2021 Mar 17;
53. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. 2013 Sep;111(3):453–9.
54. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste J-Y, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2014 Apr;112(4):715–21.
55. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2013 Oct;111(4):627–9.
56. Köprülü AŞ, Haspolat A, Gül YG, Tanrikulu N. Can postoperative pain be predicted? New parameter: analgesia nociception index. *Turk J Med Sci*. 2020 Feb 13;50(1).
57. Ledowski T, Schlueter P, Hall N. Nociception level index: do intra-operative values allow the prediction of acute postoperative pain? *J Clin Monit Comput*. 2021 Jan 24;
58. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. 2013 Dec 1;27(6):659–68.
59. Gruenewald M, Iliés C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110(6):1024–30.
60. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*. 2017;127(2):272–83.
61. Dunder N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput*. 2018 Jun 1;32(3):481–6.

62. Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Feb 1;38(1):35–9.
63. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”–Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017 Jul;125(1):81–90.
64. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index ( $\Delta$ ANI). *J Clin Monit Comput*. 2016 Dec;30(6):977–84.
65. Issa R, Julien M, Décary E, Verdonck O, Fortier L-P, Drolet P, et al. Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers. *Can J Anesth Can Anesth*. 2017 Aug 1;64(8):828–35.
66. Sisik A, Erdem H. Effect of Trocar Site Bupivacaine Administration, Time of First Passage of Flatus, and Duration of the Surgery on Postoperative Pain After Sleeve Gastrectomy: a Case Control Study. *Obes Surg*. 2019 Feb;29(2):444–50.
67. Habib AS, Kertai MD, Cooter M, Greenup RA, Hwang S. Risk factors for severe acute pain and persistent pain after surgery for breast cancer: a prospective observational study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019 Feb 1;44(2):192–9.
68. Kang H, Nakae A, Ito H, Vitayaburanant P, Minamoto T, Ikeda T, et al. Effects of sedation on subjective perception of pain intensity and autonomic nervous responses to pain: A preliminary study. *PloS One*. 2017;12(9):e0183635.
69. Mulier J, Wouters R, Dillemans B, Dekock M. 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 Feb 27;2.
70. Tharakan T, Jiang S, Fastenberg J, Ow TJ, Schiff B, Smith RV, et al. Postoperative Pain Control and Opioid Usage Patterns among Patients Undergoing Thyroidectomy and Parathyroidectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2019 Mar;160(3):394–401.
71. Chen Y, Nwaogu I, Chomsky-Higgins K, Gosnell JE, Seib C, Shen WT, et al. Postoperative Pain and Opioid Use After Thyroid and Parathyroid Surgery-A Pilot, Prospective SMS-Based Survey. *J Surg Res*. 2019 Aug;240:236–40.
72. Šimundić A-M. Bias in research. *Biochem Medica*. 2013 Feb 15;23(1):12–5.
73. Andersen TW, Gravenstein JS. Mephentermine and ephedrine in man: A comparative study on cardiovascular effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1964 May;5(3):281–5.
74. Xia J, Sun Y, Yuan J, Lu X, Peng Z, Yin N. Hemodynamic effects of ephedrine and phenylephrine bolus injection in patients in the prone position under general anesthesia for lumbar spinal surgery. *Exp Ther Med*. 2016 Aug;12(2):1141–6.

# Annexes

## Annexe 1. Protocole d'OFA du service de chirurgie thoracique (Hôpital Haut-Lévêque, France).

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

### Rationnel

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

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

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

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

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

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

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


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

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

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

### Références bibliographiques

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

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

**Pré-requis :**

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

**LIDOCAÏNE**

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

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

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

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

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

**KETAMINE**

Kétamine, Kétalar® 250 mg / 5 mL

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

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

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

**CLONIDINE**

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

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

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

Possibilité de répéter la dose d'induction s'il n'y a pas de dose d'entretien en cas de chirurgie longue (> 3 heures) si la fonction rénale est normale (DFG > 60 mL/kg/1,73m<sup>2</sup>)

Attention au sujet insuffisant rénal et au sujet âgé.

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

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

**DEXMEDETOMIDINE**

Dexmédétomidine, Dexdor® 200 µg / 2 mL


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

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

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

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

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

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

Version 1.1 du 03 / 12 / 2019

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

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

**Annexe 2.** Comparaison des sous-groupes de patients opérés d'une thyroïdectomie ou d'une parathyroïdectomie.

Data	Thyroïdectomie (n=58)	Parathyroïdectomie (n=12)	Valeur <i>p</i>	
<b>DOULEUR POSTOPERATOIRE :</b>				
EN maximal des 24 premières heures	4 (3-5)	4 (3-4)	0.37	NS
Consommation totale en opioïdes (mg d'équivalent morphine)	3 (0-8)	2 (0-6)	0.63	NS
<b>PARAMETRES DERIVES DE L'ANI :</b>				
ANImin (ANI)	24.9 ± 6.1	27.3 ± 10.8	0.46	NS
Temps en zone de nociception, par heure (sec)	1247 ± 856	1298 ± 1205	0.89	NS
AUC en zone de nociception, par heure (ANI.sec)	13958 ± 13713	15459 ± 14853	0.76	NS
Temps sous la valeur de base, par heure (sec)	1556 ± 1103	1936 ± 969	0.24	NS
AUC sous la valeur de base, par heure (ANI.sec)	27669 ± 24266	28708 ± 19938	0.88	NS

Les données sont exprimées en médiane (Intervalle interquartile) ou en moyenne ± écart-type.  
NS : non significatif.



## Serment d'Hippocrate

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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



## LA NOCICEPTION PEROPERATOIRE, EVALUEE PAR L'ANALGESIA NOCICEPTION INDEX (ANI), PEUT-ELLE PREDIRE LA DOULEUR POSTOPERATOIRE EN CHIRURGIE CERVICOTHYROIDIENNE ?

**Contexte.** La prise en charge de la douleur et de la nociception périopératoires est au cœur du rôle de l'anesthésiste. Cependant, leurs mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent incomplètement connus. En outre, l'impact du contrôle peropératoire de la nociception sur la douleur postopératoire n'a pas été étudié de manière approfondie. Cette étude vise à évaluer la relation entre la nociception peropératoire, mesurée par l'Analgesia Nociception Index (ANI), et la douleur postopératoire.

**Méthodes.** Après accord du comité d'éthique, un total de 70 patients nécessitant une chirurgie cervico-thyroïdienne ont été inclus dans cette étude monocentrique rétrospective. Les données de l'ANI ont été enregistrées de l'incision chirurgicale à la fermeture et ont été corrélées aux niveaux de douleur postopératoire (échelle numérique pendant les 24 premières heures, consommation totale d'opioïdes). Les données de l'ANI comprenaient le temps total ou l'aire sous la courbe en dessous des niveaux de nociception donnés par le fabricant ou en dessous de la valeur initiale d'ANI du patient. Par ailleurs, une analyse en sous-groupe des patients recevant ou non une anesthésie sans opioïdes (OFA) a été réalisée.

**Résultats.** Quels que soient les critères analysés, les valeurs de nociception peropératoires dérivées de l'ANI n'étaient pas corrélées aux niveaux de douleur postopératoire. Les patients recevant une OFA présentaient des niveaux de douleur plus faibles (3 [2-4] vs. 4 [3-5], p-value 0,01), alors que l'ANI relevait des niveaux de nociception peropératoire plus élevés que chez les patients ne recevant pas d'OFA.

**Conclusion.** La nociception peropératoire quantifiée par le monitoring de l'ANI n'a montré aucune corrélation avec la douleur postopératoire et la consommation d'opioïdes. Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse d'une "déconnexion" entre la nociception peropératoire et la douleur postopératoire, ce qui constitue un des principes de base de l'OFA.

**Mots clés :** Nociception, Douleur postopératoire, Analgesia Nociception Index (ANI), Opioid-Free Anesthesia (OFA), Chirurgie cervicothyroïdienne

## COULD THE INTRAOPERATIVE NOCICEPTION MONITORED BY ANALGESIA NOCICEPTION INDEX (ANI) PREDICT POSTOPERATIVE PAIN AFTER CERVICOTHYROID SURGERY ? RESULTS FROM A RETROSPECTIVE STUDY.

**Background.** Management of perioperative pain and nociception is the core of the anesthesiologist's role. However, their underlying pathophysiological mechanisms remains incompletely known. Moreover, the impact of intraoperative control of nociception on postoperative pain has not been extensively investigated. We proposed to evaluate the relationship between intraoperative nociception, measured by Analgesia Nociception Index (ANI) monitoring, and postoperative pain.

**Methods.** After approval by our ethical committee, a total of 70 patients undergoing cervicthyroid surgery were retrospectively included in this study. ANI data were recorded from surgical incision to closure and were correlated to the postoperative pain outcomes (numeric rating scale during the 24 first hours, total opioid consumption). ANI data included the time or the area under the curve below the nociception levels given by the manufacturer or below the patient's ANI baseline value. In addition, subgroups of patients receiving or not Opioid-Free anesthesia (OFA) were compared.

**Results.** Whatever the criteria analyzed, the intraoperative ANI-derived nociception values were not correlated to pain outcomes. Patients receiving OFA had lower levels of pain (3 [2-4] vs. 4 [3-5], p-value 0.01), while the ANI monitoring showed higher nociception levels that of patients not receiving OFA.

**Conclusion.** Intraoperative nociception quantified by ANI monitoring showed no correlation with postoperative pain and opioid consumption. Those findings are in the line of the hypothesis of a "disconnection" between intraoperative nociception and postoperative pain, which is one of the basic principles of OFA.

**Discipline :** Anesthésie-Réanimation