

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

DES d'Anesthésie Réanimation

par

Elric ARDANT

Né le 04 juin 1991 à Paris (75)

Impact d'un protocole d'«Opioid Free Anaesthesia» sur la consommation de morphine durant les 48 premières heures post-opératoires d'une hépatectomie ouverte, par une étude rétrospective

Présentée et soutenue publiquement le **29 mars 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND, Anesthésie Réanimation, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Marc LAFFON, Anesthésie Réanimation, Faculté de Médecine -Tours

Professeur Karim BOUDJEMA, Chirurgie Digestive et Hépato biliaire, Faculté de Médecine - Rennes

Docteur Thomas GUILLEM, Anesthésie Réanimation, CHU -Tours

Directeur de thèse : Docteur Jean Pierre ESTEBE, Anesthésie Réanimation, PH, CHU - Rennes

**Impact d'un protocole d'«Opioid Free Anaesthesia» sur la consommation
de morphine durant les 48 premières heures post-opératoires d'une
hépatectomie ouverte par une étude rétrospective**

Introduction : L'hépatectomie ouverte est une procédure douloureuse. Les opioïdes, largement utilisés il y a quelques temps, peuvent ralentir la rééducation postopératoire et induire une hyperalgésie. Puisque l'anesthésie sans opioïdes, « Opioid Free Anaesthesia » (OFA) est devenue une pratique courante dans le département de chirurgie digestive du CHU de Rennes, nous avons comparé rétrospectivement les protocoles d'anesthésie sans opioïdes (OFA) et d'anesthésie réduite aux opioïdes, « Opioid Reduced Anaesthesia » (ORA) sur la consommation postopératoire d'opioïdes après hépatectomie.

Méthodes : Dans le protocole ORA, les patients ont reçu une analgésie multimodale : lidocaïne, kétamine, dexaméthasone et opioïdes (sufentanil ou rémifentanil). Dans le protocole OFA, les patients ont reçu un traitement multimodal similaire, mais les opioïdes ont été remplacés par la dexmédétomidine. Le critère de jugement principal était la consommation totale de morphine sur les 48 premières heures post opératoires. Les critères de jugement secondaires étaient la consommation morphinique et l'évaluation de la douleur maximale à l'aide de l'échelle numérique d'évaluation de la douleur maximale, maximum Numerical Rating Scale (NRS_{max}), en salle de surveillance post opérationnelle (SSPI), au premier jour post opératoire (J1) et au 2nd jour post opératoire (J2), ainsi que le traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO). $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Résultats : De janvier à décembre 2018, 90 patients ont reçu le protocole anesthésique OFA et 57 ont reçu le protocole ORA pour une chirurgie de résection hépatique.

La consommation totale de morphine à 48h était réduite dans le groupe OFA ($9,1 \pm 9,9$ mg d'équivalent morphine IV (MEIV) vs $17,9 \pm 17,5$ MEIV, respectivement dans les groupes OFA et ORA ; $p < 0,001$). Après analyse univariée par ANOVA aux différents temps, en SSPI, la consommation de morphine était significativement plus faible dans le groupe OFA ($2,5 \pm 3,5$ mg d'équivalent morphine IV (MEIV) vs $6,4 \pm 5,5$ MEIV, respectivement dans les groupes OFA et ORA ; $p < 0,0001$). La douleur était significativement réduite (NRS_{max} $2,4 \pm 2,7$ vs $5,8 \pm 2,9$, respectivement dans les groupes OFA et ORA ; $p < 0,0001$). A J1 et J2 une tendance à la baisse de la consommation de morphine a été observée mais n'était pas significative ($4,8 \pm 5,2$ MEIV vs $8,4 \pm 9,5$ MEIV, à J1, respectivement dans les groupes OFA et ORA ; $p = 0,98$ après ANOVA ; $1,7 \pm 4,3$ MEIV vs. $3,1 \pm 7,5$ MEIV à J2, respectivement dans les groupes OFA et ORA ; $p = 0,67$ après ANOVA). Le traitement des NVPO était significativement moins souvent requis dans le groupe OFA (18% vs 33% ; $p = 0,031$).

Conclusions : Comparé au protocole ORA pour la chirurgie hépatique ouverte, le protocole OFA semble plus efficace pour la gestion de la douleur, réduit la consommation de morphine en SSPI, ce qui permet de réduire la consommation totale d'opioïdes postopératoire et réduit la nécessité d'un traitement des NVPO.

Impact of an "Opioid Free Anaesthesia" protocol on morphine consumption during the first post-operative 48 hours after an open hepatectomy, a retrospective study

Abstract

Background: Open hepatectomy is a painful procedure. Opioids were broadly used some time ago, which could slow the postoperative rehabilitation and induce hyperalgesia. Because Opioid-Free Anaesthesia (OFA) has become a common practice in our institution, we retrospectively compared Opioid-Free Anaesthesia (OFA) to Opioid-Reduced Anaesthesia (ORA) protocols on the postoperative consumption of opioids.

Methods: In ORA protocol, patients received a multimodal analgesia: lidocaine, ketamine, dexamethasone, and opioids (sufentanil or remifentanyl). In OFA protocol, patients received similar multimodal treatment, but opioids have been replaced by dexmedetomidine. The primary outcome was the total morphine consumption 48 hours after surgery. Secondary outcomes were pain evaluation using maximum Numeric Rating Scale ($_{\max}$ NRS), and opioid consumption in Post-Operative Care unit (PACU), at Day1, and Day2, as well as treatment of Post-Operative Nausea and Vomiting (PONV). $p < 0.05$ was considered significant.

Results: From January to December 2018, 90 patients received OFA and 57 received ORA protocols. The total morphine consumption was reduced in OFA group (9.1 ± 9.9 mg of equivalent IV morphine (MEIV) vs. 17.9 ± 17.5 MEIV, respectively in OFA and ORA groups; $p < 0.001$). In PACU, morphine titration was significantly lower in the OFA group (2.5 ± 3.5 mg of equivalent IV morphine (MEIV) vs. 6.4 ± 5.5 MEIV, respectively in OFA and ORA groups; $p < 0.0001$ after ANOVA) and pain was significantly reduced ($_{\max}$ NRS 2.4 ± 2.7 vs. 5.8 ± 2.9 , respectively in OFA and ORA groups; $p < 0.0001$). At Day1 and Day2, a trend of decrease was observed in morphine consumption but was not significant (4.8 ± 5.2 MEIV vs. 8.4 ± 9.5 MEIV, at D1, respectively in OFA and ORA groups; $p = 0.98$ after ANOVA; 1.7 ± 4.3 MEIV vs. 3.1 ± 7.5 , at D2, respectively in OFA and ORA groups; $p = 0.67$ after ANOVA). The treatment of PONV was significantly less often required in the OFA group (18% vs. 33%; $p = 0.031$).

Conclusions: Compared to the ORA protocol for open liver surgery, the OFA protocol is more efficient for pain management, reduces morphine consumption in PACU, reduces total postoperative opioid consumption, and reduces the need for PONV treatment.

Mots clés: anesthésie; analgésie; opioïde; anesthésie sans opioïde; dexmédétomidine; chirurgie hépatique

Key words: anaesthesia; analgesia; opioid; opioid-free anaesthesia; dexmedetomidine; hepatic surgery.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPI 
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.38.88.00 – www.med.univ-tours.fr

3

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUZ Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Au professeur Francis Rémérand, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous avez toujours prêté attention aux étudiants pour apporter une formation de qualité en Anesthésie Réanimation. Je vous remercie de m'avoir soutenu pour mes différents projets, et vous témoigne ma profonde et respectueuse gratitude.

Au professeur Marc Laffon, merci de nous avoir encadré avec le professeur Rémérand tout au long de notre internat. Merci de votre passion et votre disponibilité dans le travail, dans lequel les échanges sont toujours enrichissants. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

Au professeur Karim Boudjema, je vous remercie d'accepter de me faire l'honneur d'apporter vos connaissances et votre expertise chirurgicale à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de croire en l'expression de ma respectueuse considération.

Au docteur Thomas Guillem, je te remercie d'accepter de juger mon travail. C'est toujours un plaisir de travailler à tes côtés.

Au docteur Jean Pierre Estèbe, qui m'a orienté vers cette étude innovante. Je vous remercie pour votre accompagnement et votre investissement tout au long de l'élaboration de ce travail. Votre dynamisme et votre persévérance m'ont impressionné. J'espère que ce travail est à la hauteur de vos attentes.

A Madame Chloé Rousseau, pour sa précieuse aide dans la partie statistique de notre travail.

Merci aux équipes d'Anesthésie Réanimation des différents services dans lesquels je suis passé durant l'internat. J'ai tout appris à vos côtés.

Par ordre de rencontre...

Merci aux IADEs et médecins du CH de Blois qui m'ont initié à l'anesthésie, notamment l'ancienne génération (Marie Christine et Jean Noël).

Merci à Khalid qui m'a transmis sa passion dans mes débuts en réanimation.

Merci à Walid et Julien pour votre amitié au travail.

Muchas gracias a todo el equipo de la UCI de cirugía cardíaca del Hospital de Sant Pau, fue una experiencia muy rica. He aprendido un montón con vosotros estos meses. Tobias, gracias por tu paciencia, tu amabilidad y tu amistad.

Une pensée spéciale à l'équipe de réanimation chirurgicale du CHR d'Orléans, avec qui j'ai partagé l'expérience unique de la première vague Covid. J'ai beaucoup grandi à vos côtés, et j'ai une profonde affection pour vous tous.

Merci à l'équipe d'anesthésie de la clinique d'Oréliance, qui m'ont également beaucoup transmis. Merci François pour ton amitié et ta sagesse.

Un grand merci à tous les autres, que ce soit au CH de Blois, au CHR d'Orléans, au CHU de Tours et de Rennes, et à l'hôpital Sant Pau de Barcelone. Trop nombreux pour tous vous citer, vous m'avez beaucoup apporté.

A tous ceux que j'ai connus internes avec qui j'ai pu travailler. Des plus vieux au plus jeunes Max, Marion, Margaux (et oui même si maintenant vous êtes chefs !), Vijay pour nos passions communes et notre amitié. A la promo « ciseaux » ! notamment Julien (oooh juju), PF, Léa, Charlotte, Manue, Lauren et John que j'ai plus côtoyé. Aux cointernes de ma promo, et à la génération future Tourangelle : Marc, Benoit, Valentin, Abde, Thomas, Thibault, Théo, Laurent, Jean, David, Amir, Redouane, Elise, Pédro, Pépito et tous les autres !

A Marti, se suivre durant ces années d'internat, nous a beaucoup rapproché. Je partage avec toi une vraie amitié, qui s'est embellie avec le temps.

A Louis (radizz) mon poto de Rennes, tu es une découverte fantastique et je partage avec toi une sincère amitié qui plus est, belle (code roouge). Merci de m'avoir intégré, vous avez une sacrée bande ! (Antho, Brend, Matthias, Antoine, Coco et les autres). Nancy je ne t'oublie pas, nous avons partagé de très bons moments. A mes cointernes de Rennes spécialement JC, Chloé, Clément et Emissia. A Max, Marine et Sylvain les collocs.

A Phil, pour la relecture de la version de ma thèse en anglais, thanks a lot man.

A Franck, pour son accompagnement dans les études.

Au gang Malaise, ce groupe tant soudé que les années et la distance ne perturbent pas...

Pol (TDB), Charles, Martin, Liab, Charlotte, Léa, Côme, La gnole, Dodo, Louis (bien sgeg), Vinc', Aris (dis dont toi), Mich (maestro de la blague) et Alien. Aux néoBretons : Samlar (Maracaju, abacaxi) et Thib. Ceux qui ont suivi à Tours : Luc (Mr le verre), Elias (le cordon bleu), Mass (Hum ?) Suz, Clem, POJ, Bet, Breto. A Jib et Romiz, pour toutes ces années de franche amitié, la triloc, les voyages... nous avons partagé tellement ensemble et vous comptez beaucoup pour moi.

Une pensée pour toi Yannou tu dois être fier de nous de là-haut.

A mes amis de Limoges la maison mère,

Henri, mon pote de la petite enfance, Pinou, Charles, Jean S, Stan (le monstre, colloc x3), Tommy et Kiki. Les pieds nickelés avec qui j'ai voyagé : Jean, Sout et Aurèle, on se voit moins mais rien ne change ! Au gang de la Roche : Chloé, Aymeric, Bibi, LM, Louis, Margaux, Laulo, Tristan, Alice, Marie, Charles (el duque), John, Arthur, Roussi et Arthur.

A mes parents, merci pour votre affection et votre tendresse. Vous m'avez toujours soutenu.

A mon frère Nicolas, sache que je suis très fier de toi.

A mes grands-parents, où que vous soyez je vous remercie pour votre bienveillance.

Table des matières

Table des matières	14
Abréviations	15
Introduction	16
Méthodes	17
➤ Anesthésie, analgésie, interventions chirurgicales et prise en charge post opératoire	19
1) Période per opératoire	
2) En SSPI	
3) Dans le service de chirurgie conventionnelle	
➤ Analyses statistiques	20
Résultats	
1) Période per opératoire	21
2) En SSPI	24
3) Dans le service de chirurgie conventionnelle	26
4) Consommation de morphine	28
Discussion	37
Références	39
Article	42

Abréviations

AINS anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANOVA *ANalysis Of VAriance*, analyse de variance

ASA American Society of Anesthesiologists, *Physical Status Classification*

EN échelle numérique

FC fréquence cardiaque

IMC indice de masse corporelle

IOT intubation orotrachéale

IV intraveineux

MANOVA *Multivariate ANalysis Of VAriance*, analyse de variance multivariée

MEIV mg d'équivalent morphine intraveineux

OFA opioid free anaesthesia

ORA opioid reduced anaesthesia

MAC minimum alveolar concentration

NVPO nausées vomissements Post-Opératoires

NRS Numerical Rating Scale

PAM pression artérielle moyenne

PACU Post Anaesthesia Care Unit

PCA analgésie contrôlée par le patient

SC sous cutanée

SSPI salle de surveillance post-interventionnelle

T° température

TTT traitement

Introduction

La crise des opioïdes a mis en lumière l'utilisation croissante des opioïdes en médecine, en particulier dans la prise en charge post-opératoire de la douleur.¹ Une large utilisation de cette classe médicamenteuse a conduit à de nombreux cas de dépendance parfois responsables de surdosages voire de décès.² Ainsi, la diminution de l'utilisation d'opioïdes en médecine semble nécessaire. Cependant, les opioïdes restent les analgésiques les plus efficaces et doivent être intelligemment remplacés.

La chirurgie abdominale ouverte, et en particulier l'hépatectomie, est souvent suivie de douleurs postopératoires sévères. Les opioïdes sont largement utilisés, malheureusement, leur utilisation est grevée de nombreux effets indésirables et leur utilisation doit être diminuée comme recommandé par le programme Enhanced Recovery After Surgery (ERAS).³⁻⁵ Ces effets indésirables sont notamment les nausées, les vomissements, la constipation, le prurit et la dépression respiratoire.⁶ Certains autres effets indésirables ont été récemment mis en évidence tels que l'hyperalgésie avec un risque élevé de douleur postopératoire persistante, un dysfonctionnement cognitif, et un potentiel risque de récurrence tumorale.⁷⁻⁹

Afin de réduire les effets indésirables des opioïdes, une tendance récente a émergé pour passer de l'anesthésie à base d'opioïdes, « Opioid Based Anaesthesia » (OBA), à l'approche par analgésie multimodale nommée « Opioid reduced Anaesthesia » (ORA). L'analgésie multimodale combine différentes molécules telles que la kétamine¹⁰, la lidocaïne¹¹⁻¹⁴, les alpha-2 agonistes^{15,16} et les anti-inflammatoires (AINS et dexaméthasone). Elle a logiquement évolué avec l'introduction successive de ces molécules pour finalement éviter l'utilisation des opioïdes pendant l'anesthésie générale (AG). C'est dans cette continuité qu'apparaît actuellement la méthode de l'anesthésie sans opioïdes, appelée « Opioid Free Anaesthesia » (OFA).¹⁷⁻¹⁹

La dexmédétomidine est un alpha-2-agoniste qui agit sur les récepteurs adrénergiques afin d'inhiber la réponse au stress sympathique induite par la procédure chirurgicale. En plus de ses effets sédatifs et analgésiques, la dexmédétomidine pourrait avoir des effets protecteurs cardio-vasculaires et neurologiques.²⁰⁻²¹ Cela peut être utile pendant la chirurgie hépatique car l'instabilité hémodynamique est un problème majeur, en particulier lors des exclusions vasculaires nécessaires, entraînant des phénomènes d'ischémie et de reperfusion aux effets délétères.²²

Il a été récemment rapporté en chirurgie abdominale, l'efficacité des protocoles OFA.²³⁻²⁵ Cependant, l'essor de l'anesthésie locorégionale périphérique en chirurgie abdominale et l'utilisation d'une anesthésie péri médullaire chez certains patients a rendu l'interprétation assez difficile. Nous avons donc décidé de faire cette comparaison (OFA vs ORA) lors d'une chirurgie hépatique pour laquelle l'anesthésie locorégionale n'a pas fait ses preuves et pour laquelle la péridurale n'est pas recommandée.²⁶⁻²⁸ Ainsi, nous avons comparé les résultats opératoires et postopératoires de toutes les hépatectomies ouvertes réalisées dans notre service sur une période d'un an.

Méthodes

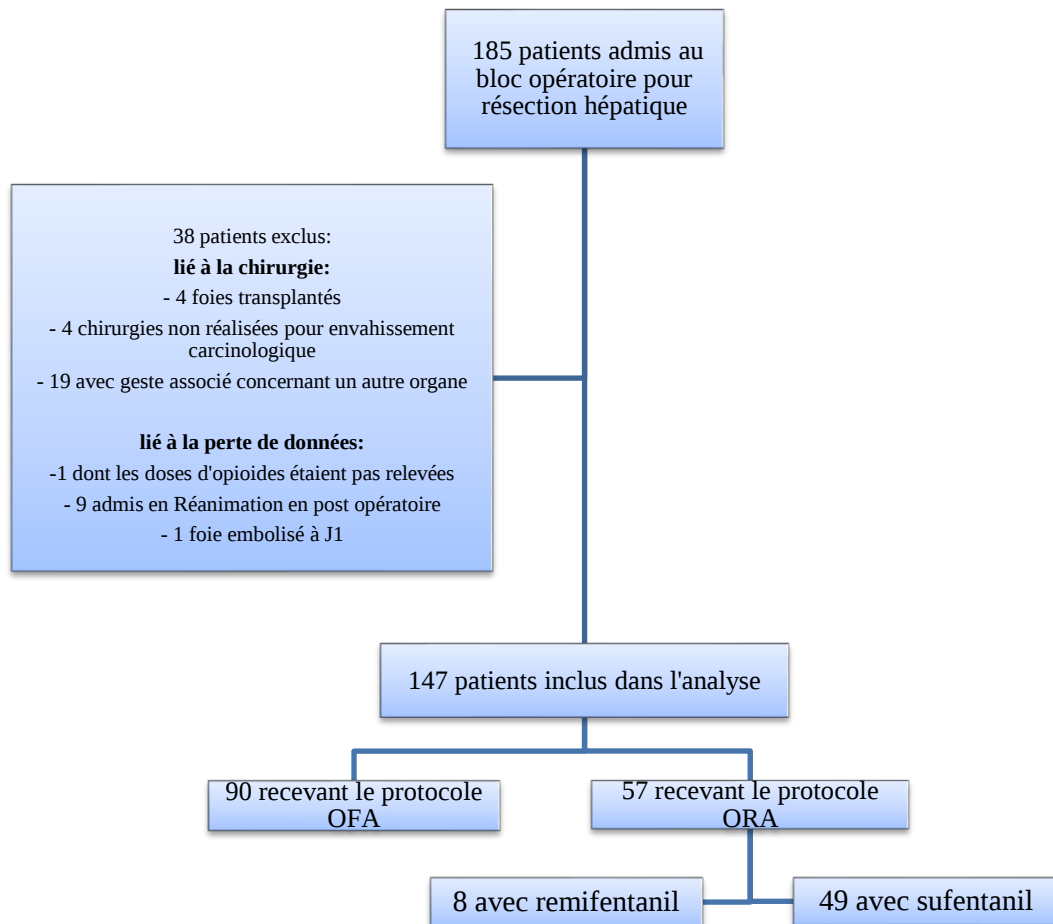
Dans cette étude rétrospective observationnelle, notre objectif était de comparer la consommation d'opioïdes dans la période postopératoire immédiate des patients ayant subi une résection hépatique sous anesthésie sans opioïde (OFA) par rapport à ceux qui ont subi la même chirurgie sous anesthésie réduite aux opioïdes (ORA). Cette étude a été menée de janvier à décembre 2018 dans le Centre Hospitalier Universitaire de Rennes Pontchaillou. Ce centre compte 2 chirurgiens spécifiquement dédiés réalisant des hépatectomies et 6 anesthésistes pour toute l'unité chirurgie digestive et urologique. Les données ont été collectées à l'aide du logiciel interne DxCare® et des notes manuscrites de surveillance des unités de soins peropératoires et post-anesthésiques. L'étude a reçu l'accord du Comité national d'éthique Comité d'éthique pour la recherche en Anesthésie Réanimation CERAR (numéro d'enregistrement IRB 00010254-2018-190).

À distance de notre période d'apprentissage OFA (2015 à 2017), l'étude s'est déroulée sur 12 mois consécutifs au cours de l'année 2018. Le choix du protocole d'anesthésie était fait par l'anesthésiste en charge du patient. Durant cette période, 185 patients ont subi une hépatectomie ouverte. Les indications étaient un cancer primaire (hépatocarcinome cellulaire, cholangiocarcinome ou sarcome), un cancer secondaire (métastases du côlon, cancer du rectum, mélanome, cancer du sein et autres), ou une cause autre (adénome, hyalinose segmentaire et focale, kyste hydatique). Les opérations ont été réalisées sur un ou plusieurs segments hépatiques.

Parmi ces 185 patients, nous avons exclu 38 patients comme indiqué dans le diagramme de flux (*Figure 1*). Quatre patients ont été exclus pour critères chirurgicaux : foie transplanté (n = 4), chirurgie non réalisée en raison d'une invasion carcinologique (n = 4), geste sur un autre organe (rectum, rein, colon) ou une autre incision que la sous costale de *Maakuchi* (n = 19). D'autres ont été exclus pour cause de données manquantes : l'admission dans une unité de soins intensifs (USI) en période postopératoire immédiate (n = 9), l'embolisation le lendemain de la chirurgie (n = 1), et un patient dont les doses d'opioïdes n'ont pas été correctement enregistrées en SSPI.

Les caractéristiques des patients inclus comprenaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), les données préopératoires y compris l'hypertension artérielle, la prise de traitement bradycardisant (en particulier s'ils étaient sous traitement bêtabloquant), les maladies cardiaques, les maladies pulmonaires (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, maladie restrictive), le statut ASA et l'usage préopératoire d'opioïdes.

Figure 1 : Diagramme de flux



Anesthésie, analgésie, interventions chirurgicales et prise en charge post opératoire

1) En per opératoire

La surveillance en salle d'intervention comprenait la fréquence cardiaque, l'oxymétrie de pouls, la capnographie, la pression artérielle invasive ou la pression artérielle continue non invasive (système Clear Sight; Edwards Lifesciences Corporation®, Irvine, Californie, États-Unis), la température œsophagienne et la diurèse. Le protocole d'anesthésie a été déterminé selon les pratiques de chaque anesthésiste.

Dans le groupe ORA, l'induction a été obtenue par injection intraveineuse (IV) d'un opioïde (sufentanil 0,3 µg/kg ou rémifentanil 1 µg/kg), de propofol (3 mg/kg) et d'atracrium (0,5 mg/kg). Pendant ce temps, tous les patients ont reçu de la dexaméthasone (8 mg), de la kétamine (bolus IV 0,1 - 0,15 mg/kg et maintenu avec 0,1 mg/kg/h), et de la lidocaïne (bolus IV 1-1,5 mg/kg et maintenu avec 1 mg/kg/h). L'anesthésie a été entretenue par sévoflurane dans un mélange O₂/air. Le protocole d'analgésie a été décidé par l'anesthésiste, et était composé de paracétamol, néfopam, tramadol et kétoprofène, selon son choix au regard des contre-indications spécifiques à chaque molécule. La perfusion per-opératoire de kétamine était interrompue lors de la fermeture chirurgicale.

Dans le groupe OFA, l'induction de l'anesthésie a été obtenue, après une imprégnation par perfusion intraveineuse (1-1,4 µg/kg/h) de dexmédétomidine pendant 10 minutes (+/- 5 min), par une administration de propofol, d'atracrium, de dexaméthasone, de kétamine et de lidocaïne aux mêmes doses que celles du groupe ORA. La dexmédétomidine a été maintenue avec une dose de 0,5 à 1 µg/kg/h. La gestion de la kétamine, de la lidocaïne et du protocole d'analgésie était similaire à ceux du groupe ORA. Entre 30 minutes et 1 heure avant l'heure de fermeture chirurgicale, la perfusion de dexmédétomidine était arrêtée.

La résection hépatique a été réalisée après une incision sous costale droite selon *Maakuchi*. Un clampage veineux pédiculaire et/ou cave selon le choix du chirurgien était indispensable pour réaliser le geste. Les 2 chirurgiens seniors composant l'équipe chirurgicale procédaient au geste avec les mêmes techniques chirurgicales. L'heure et le type de clampage n'ont pas été relevés dans notre étude.

2) En SSPI

La perfusion de lidocaïne a été maintenue pendant la durée du séjour en SSPI, à la dose de 1 mg/kg/h. Après l'antagonisation du bloc musculaire résiduel par néostigmine et atropine, les patients ont été extubés. Les patients ont été titrés avec de la morphine IV selon les échelles numériques de la douleur (NRS) et les procédures habituelles (2-3 mg / bolus). Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) ont été traités par l'administration IV de 4 mg d'ondansétron.

3) Dans le service conventionnel de chirurgie

La gestion analgésique a été poursuivie avec le même protocole (paracétamol, néfopam, kétoprofène et tramadol) selon le choix de l'anesthésiste. Si nécessaire, selon la NRS des patients, les opioïdes étaient administrés par voie orale, sous-cutanée (SC) ou par voie IV à l'aide d'une PCA. Les NVPO étaient traités par ondansétron, de la même manière qu'en SSPI.

La prise en charge des patients entre les différents protocoles n'étant pas strictement identique, nous avons choisi de répartir les patients dans un second temps en 2 catégories : faibles et forts consommateurs de morphine. Les faibles consommateurs étaient définis par une consommation de morphine inférieure à 10 mg d'équivalent morphine IV (MEIV) sur les 48 premières heures post-opératoires. Nous avons analysé les 2 groupes afin de retrouver des potentiels facteurs influençant la consommation de morphine post opératoire.

Analyses statistiques

Les résultats ont été analysés en utilisant le test χ^2 et Fisher pour les paramètres qualitatifs, le test de Student et le test de Mann Wilcoxon pour les paramètres quantitatifs. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Une analyse de variance (ANOVA) a été utilisée pour évaluer l'évolution de la consommation de morphine dans le temps.

Une analyse multivariée de la variance (MANOVA) a été réalisée pour atténuer les facteurs de confusion tels que les facteurs prédictifs de la douleur identifiés dans la littérature²⁹⁻³⁰ et sur la prévalence des cardiopathies préexistantes qui différait entre les 2 groupes.

Résultats

Le critère de jugement principal était la consommation totale de morphine sur les 48 premières heures. Les critères de jugement secondaires étaient le niveau maximal de l'échelle numérique de la douleur observée (NRS_{max}), la consommation d'opioïdes et les NVPO durant les 3 phases : en SSPI, pendant les 24 premières heures et les 24-48 premières heures post opératoires. Nous avons également analysé la durée du séjour à l'hôpital.

Afin de comparer les patients ayant reçu différents types d'opioïdes, nous avons converti tous les opioïdes en une dose équivalente de morphine IV selon un tableau d'équivalence³¹. La morphine orale et la morphine sous-cutanée sont respectivement 3 fois et 1,5 fois moins puissantes que la morphine IV, tandis que le tramadol était considéré comme 5 fois moins puissant.

Étant donné que les opioïdes présentent certains inconvénients mais sont de puissants agents anti-douleur, nous avons voulu comparer un protocole OFA à un protocole ORA dans un cadre d'une intervention standardisée, la chirurgie hépatique ouverte. Ainsi, cette étude rétrospective a inclus 147 patients, 90 dans le groupe OFA et 57 dans le groupe ORA. L'organigramme de l'étude est présenté dans la *Figure 1*. Les données démographiques et les caractéristiques cliniques de base des patients sont présentées dans le *Tableau 1*. Les deux groupes étaient similaires sauf pour les cardiopathies qui étaient significativement plus élevées dans le groupe OFA ($p = 0,024$).

1) période per opératoire

Le temps chirurgical, la durée, l'utilisation de vasopresseurs et les transfusions n'étaient pas significativement différents entre les groupes OFA et ORA (*Tableau 2*). Les concentrations d'agents volatils ont été définies par la Minimum Alveolar Concentration (MAC) moyenne du sévoflurane, concentration d'halogénés dans les alvéoles pulmonaires nécessaire pour empêcher le mouvement chez 50% des sujets en réponse à un stimulus chirurgical.

Ces MAC étaient significativement plus faibles dans le groupe OFA ($MAC_{OFA} 0,8 \pm 0,1\%$ vs $MAC_{ORA} 1 \pm 0,1\%$ $p < 0,0001$). Une dose significativement plus élevée de curares a été observée dans le groupe OFA (31 ± 9 mg d'atracrium dans le groupe OFA vs 28 ± 8 mg dans le groupe ORA, $p = 0,040$). La pression artérielle moyenne (PAM) était significativement plus élevée dans le groupe OFA (79 ± 7 mmHg vs 73 ± 6 mmHg dans les groupes OFA et ORA respectivement ; $p < 0,0001$). La fréquence cardiaque (FC) était plus faible dans le groupe OFA (64 ± 9 vs 71 ± 8 battements/minutes ; $p < 0,0001$).

Le kétoprofène et le néfopam ont été plus souvent administrés dans le groupe OFA ($39,3\%$ vs $12,5\%$ $p = 0,0005$ et $98,9\%$ vs $91,1\%$; $p = 0,032$, respectivement). L'administration de tramadol n'était pas significativement différente entre les groupes OFA et ORA.

Tableau 1 : Description de la population des patients recevant le protocole OFA et le protocole ORA.

Variable		Population globale (n=147)	OFA (n=90)	ORA (n=57)	P
Nombre de patients		147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,19$ (S)
Age (années)		65,6 ± 10,8	66,6 ± 8,7	63,9 ± 13,5	
Sexe		147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,43$ (K)
	F	41 (27,9%)	23 (25,6%)	18 (31,6%)	
	H	106 (72,1%)	67 (74,4%)	39 (68,4%)	
IMC (kg/m ²)		147 (0) 26,2 ± 4,9	90 (0) 26,2 ± 4,9	57 (0) 26,2 ± 4,8	$p = 0,94$ (S)
HTA	Non	147 (0) 78 (53,1%)	90 (0) 47 (52,2%)	57 (0) 31 (54,4%)	$p = 0,80$ (K)
	Oui	69 (46,9%)	43 (47,8%)	26 (45,6%)	
TTT bradycardisant		147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,44$ (K)
Non		111 (75,5%)	66 (73,3%)	45 (78,9%)	
Oui		36 (24,5%)	24 (26,7%)	12 (21,1%)	
Cardiopathie		147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,024$ (K)
Non		121 (82,3%)	69 (76,7%)	52 (91,2%)	
Oui		26 (17,7%)	21 (23,3%)	5 (8,8%)	
Pathologie pulmonaire		147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,22$ (K)
Non		123 (83,7%)	78 (86,7%)	45 (78,9%)	
Oui		24 (16,3%)	12 (13,3%)	12 (21,1%)	
ASA		146 (1)	89 (1)	57 (0)	$p = 0,80$ (F)
	1	13 (8,9%)	9 (10,1%)	4 (7,0%)	
	2	108 (74,0%)	66 (74,2%)	42 (73,7%)	
	3	24 (16,4%)	13 (14,6%)	11 (19,3%)	
	4	1 (0,7%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
Opioides pré op		147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,41$ (F)
Non		141 (95,9%)	85 (94,4%)	56 (98,2%)	
Oui		6 (4,1%)	5 (5,6%)	1 (1,8%)	

Paramètres qualitatifs : Effectif (%), test du χ^2 (K).

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type, test de Student (S).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA : opioid free anaesthesia ; ORA : opioid reduced anaesthesia ; IMC : indice de masse corporel ; HTA : hypertension artérielle ; TTT : traitement ; ASA : physical status score.

Tableau 2 : Description de la gestion anesthésique per-opératoire des patients des groupes OFA et ORA.

Variable	Population globale (n=147)	OFA (n=90)	ORA (n=57)	P
Durée Incision -fermeture (minutes)	142 (5) 242 ± 61	88 (2) 241 ± 65	54 (3) 244 ± 54	$p = 0,81$ (S)
Paracétamol	145 (2)	89 (1)	56 (1)	$p = 0,07$ (F)
Non	5 (3,4%)	1 (1,1%)	4 (7,1%)	
Oui	140 (96,6%)	88 (98,9%)	52 (92,9%)	
Nefopam	145 (2)	89 (1)	56 (1)	$p = 0,03$ (F)
Non	6 (4,1%)	1 (1,1%)	5 (8,9%)	
Oui	139 (95,9%)	88 (98,9%)	51 (91,1%)	
Kétoprofène	145 (2)	89 (1)	56 (1)	$p = 0,0005$ (K)
Non	103 (71,0%)	54 (60,7%)	49 (87,5%)	
Oui	42 (29,0%)	35 (39,3%)	7 (12,5%)	
Tramadol	145 (2)	89 (1)	56 (1)	$p = 0,30$ (F)
Non	141 (97,1%)	88 (98,9%)	53 (94,6%)	
Oui	4 (2,8%)	1 (1,1%)	3 (5,4%)	
Morphiniques	57 (90)	0 (90)	57 (0)	NA
réfimentanil	8 (14,0%)	0 (0,0%)	8 (14,0%)	
sufentanil	49 (86,0%)	0 (0,0%)	49 (86,0%)	
Dose de curare (mg d'atracurium)	142 (5) 30 ± 9	88 (2) 31 ± 9	54 (3) 28 ± 8	$p = 0,04$ (S)
Dose de curare / durée (mg/min)	138 (9) 0,13 ± 0,03	87 (3) 0,13 ± 0,03	51 (6) 0,12 ± 0,02	$p = 0,005$ (S)
MAC moy (Sevoflurane)	143 (4) 0,9 ± 0,2	89 (1) 0,8 ± 0,1	54 (3) 1,0 ± 0,1	$p < 0,0001$ (S)
FC moy (battements/min)	145 (2) 66 ± 9	89 (1) 64 ± 9	56 (1) 71 ± 8	$p < 0,0001$ (S)
PAM moy (mmHg)	145 (2) 77 ± 7	89 (1) 79 ± 7	56 (1) 73 ± 6	$p < 0,0001$ (S)
Vasopresseurs	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0,70$ (K)
Non	24 (16,7%)	14 (15,7%)	10 (18,2%)	
Oui	120 (83,3%)	75 (84,3%)	45 (81,8%)	
Atropine	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0,64$ (F)
Non	140 (97,2%)	87 (97,8%)	53 (96,4%)	
Oui	4 (2,8%)	2 (2,2%)	2 (3,6%)	
Ephédrine	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0,017$ (K)
Non	76 (52,8%)	40 (44,9%)	36 (65,5%)	
Oui	68 (47,2%)	49 (55,1%)	19 (34,5%)	
Phényléphrine	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0,054$ (F)
Non	141 (97,9%)	89 (100,0%)	52 (94,5%)	
Oui	3 (2,1%)	0 (0,0%)	3 (5,5%)	
Noradrénaline	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0,43$ (K)
Non	87 (60,4%)	56 (62,9%)	31 (56,4%)	
Oui	57 (39,6%)	33 (37,1%)	24 (43,6%)	
Transfusion	146 (1)	89 (1)	57 (0)	$p = 0,96$ (K)
Non	133 (91,1%)	81 (91,0%)	52 (91,2%)	
Oui	13 (8,9%)	8 (9,0%)	5 (8,8%)	

Paramètres qualitatifs : Effectif (%), tests du χ^2 (K) ou de Fisher (F).

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type, test de Student (S).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA: opioid free anaesthesia; ORA: opioid reduced anaesthesia; MAC: minimum alveolar concentration; FC : fréquence cardiaque;

PAM : pression artérielle moyenne.

2) en SSPI

En SSPI, le titrage de la morphine IV était significativement plus faible (61% de diminution) dans le groupe OFA ($2,5 \pm 3,5$ mg d'équivalent morphine IV (MEIV) dans le groupe OFA vs $6,4 \pm 5,5$ MEIV en ORA groupe, $p < 0,0001$) (*Tableau 3 ; Figure 2*)

Il y avait moins de patient nécessitant une titration en morphine dans le groupe OFA par rapport au groupe ORA (51,1% vs 74,4% dans le groupe OFA et ORA respectivement ; $p = 0,0033$) et l'échelle de la douleur était également significativement plus faible. (NRS_{max} $2,4 \pm 2,7$ dans le groupe OFA vs NRS_{max} $5,8 \pm 2,9$ dans le groupe ORA ; $p < 0,0001$).

Aucuns NVPO n'ont été enregistrés dans le groupe OFA (OFA 0% vs ORA 14%, $p = 0,0004$). Le temps d'intubation, le temps passé en SSPI et la température corporelle à la sortie du SSPI n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes (NS).

Tableau 3 : Description de la gestion des patients en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI)

Variable	Population globale (n=147)	OFA (n=90)	ORA (n=57)	P
Durée totale (min)	145 (2) 224 ± 98	89 (1) 228 ± 95	56 (1) 218 ± 102	$p = 0,33$ (W)
Durée IOT (min)	145 (2) 46 ± 37	89 (1) 50 ± 41	56 (1) 39 ± 29	$p = 0,09$ (W)
Durée extubé (min)	145 (2) 178 ± 88	89 (1) 178 ± 82	56 (1) 177 ± 97	$p = 0,77$ (W)
T° sortie salle (°C)	136 (11) 36,4 ± 0,7	84 (6) 36,4 ± 0,8	52 (5) 36,4 ± 0,7	$p = 0,58$ (S)
EN (NRS _{max})	145 (2) 3,7 ± 3,2	89 (1) 2,4 ± 2,7	56 (1) 5,7 ± 2,9	$p < 0,0001$ (W)
Morphine (mg IV)	147 (0) 4,03 ± 4,74	90 (0) 2,52 ± 3,50	57 (0) 6,40 ± 5,46	$p < 0,0001$ (W)
Morphine	147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,0033$ (K)
Non	58 (39,5%)	44 (48,9%)	14 (24,6%)	
Oui	89 (60,5%)	46 (51,1%)	43 (75,4%)	
NVPO	146 (1)	89 (1)	57 (0)	$p = 0,0004$ (F)
Non	138 (94,5%)	89 (100,0%)	49 (86,0%)	
Oui	8 (5,5%)	0 (0,0%)	8 (14,0%)	

Paramètres qualitatifs : Effectif (%), test de Fisher (F).

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type, tests de Student (S) ou de Mann-Whitney Wilcoxon (W).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA: opioid free anaesthesia; ORA: opioid reduced anaesthesia; IOT: intubation orotrachéale; T°: température; EN: échelle numérique; NRS: numerical rating scale; NVPO : nausées vomissements post-opératoires.

3) Dans le service conventionnel de chirurgie

Alors qu'à J1 l'échelle de douleur n'était pas significativement différente entre les 2 groupes (NRS_{max} $5,4 \pm 1,9$ dans le groupe OFA vs NRS_{max} $5,3 \pm 1,7$ dans le groupe ORA ; $p = 0,68$), à J2, la NRS_{max} a été réduite de 30% dans le groupe OFA (NRS_{max} $3,5 \pm 2,1$ dans le groupe OFA vs NRS_{max} $5,0 \pm 1,9$ dans le groupe ORA ; $p < 0,0001$).

La voie d'administration de la morphine dans le service était différente entre les 2 groupes ($p < 0,0001$). Plus de morphine PCA (analgésie contrôlée par le patient) IV ont été utilisées dans le groupe ORA (10% de PCA dans le groupe OFA vs 51% de PCA dans le groupe ORA). L'administration d'analgésiques tels que le paracétamol, le néfopam, le kétoprofène et le tramadol n'était pas significativement différente entre les 2 groupes.

Les NVPO étaient significativement plus faibles dans le groupe OFA (17,8% vs 33,3% dans le groupe OFA et ORA respectivement, $p = 0,031$). La durée d'hospitalisation après chirurgie n'était pas significativement différente dans les 2 groupes ($8 \pm 6,5$ jours vs $9 \pm 10,5$ jours pour les groupes OFA et ORA respectivement ; $p = 0,41$).

Tableau 4 : Gestion analgésique des patients dans le service de chirurgie conventionnelle dans les groupes OFA et ORA.

Variable	Population globale (n=147)	OFA (n=90)	ORA (n=57)	P
Nombre de patients	147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,41$ (W)
Durée séjour (jours)	8 ± 8,2	8 ± 6,5	9 ± 10,5	
Paracétamol	146 (1)	90 (0)	56 (1)	
Oui	146 (100,0%)	90 (100,0%)	56 (100,0%)	NA
Néfopam	146 (1)	90 (0)	56 (1)	$p = 1,0$ (F)
Non	3 (2,1%)	2 (2,2%)	1 (1,8%)	
Oui	143 (97,9%)	88 (97,8%)	55 (98,2%)	
Kétoprofène	146 (1)	90 (0)	56 (1)	$p = 0,73$ (F)
Non	137 (93,8%)	85 (94,4%)	52 (92,9%)	
Oui	9 (6,2%)	5 (5,6%)	4 (7,1%)	
Tramadol	146 (1)	90 (0)	56 (1)	$p = 0,16$ (F)
Non	142 (97,3%)	89 (98,9%)	53 (94,6%)	
Oui	4 (2,7%)	1 (1,1%)	3 (5,4%)	
Morphinique	147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p < 0,0001$ (F)
0	9 (6,1%)	1 (1,1%)	8 (14,0%)	
PCA	38 (25,9%)	9 (10,0%)	29 (50,9%)	
PO	96 (65,3%)	77 (85,6%)	19 (33,3%)	
SC	4 (2,7%)	3 (3,3%)	1 (1,8%)	
NVPO	147 (0)	90 (0)	57 (0)	$p = 0,031$ (K)
Non	112 (76,2%)	74 (82,2%)	38 (66,7%)	
Oui	35 (23,8%)	16 (17,8%)	19 (33,3%)	
EN 24h séjour (NRS _{max})	147 (0) 5,3 ± 1,8	90 (0) 5,4 ± 1,9	57 (0) 5,3 ± 1,7	$p = 0,68$ (S)
EN 48h séjour (NRS _{max})	147 (0) 4,1 ± 2,1	90 (0) 3,5 ± 2,1	57 (0) 5,0 ± 1,9	$p < 0,0001$ (S)

Paramètres qualitatifs : Effectif (%), test de Fisher (F).

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type, tests de Student (S) ou de Mann-Whitney Wilcoxon (W).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA: opioid free anaesthesia ; ORA: opioid reduced anaesthesia; EN: échelle numérique; NRS : numerical rating scale; NVPO: nausées vomissements post-opératoires.

4) Consommation de morphine

La consommation de morphine (*Tableau 5*) au cours des 48 premières heures post-opératoires était significativement plus faible dans le groupe OFA ($9,1 \pm 9,9$ mg d'équivalent morphine IV (MEIV) versus $17,9 \pm 17,5$ MEIV ; $p = 0,0001$). La puissance de l'étude calculée sur le critère de jugement principal était de 91%.

Nous avons cherché par la suite à étudier l'évolution de la consommation de morphine dans le temps au cours des 48 premières heures. L'évolution était significativement différente entre les 2 groupes ($p < 0,0001$) après ANOVA. (*Tableau 6, Figure 2*)

Un test post Hoc selon la méthode de Tukey a été réalisé pour comparer les 2 groupes aux différents temps.

Ainsi dans le service de chirurgie, à J1 comme à J2, la consommation de morphine n'était pas significativement différente entre le groupe OFA et ORA (à J1, $4,8 \pm 5,2$ MEIV vs $8,4 \pm 9,5$ MEIV respectivement pour les groupes OFA et ORA ; $p = 0,98$ et à J2 $1,7 \pm 4,3$ MEIV dans le groupe OFA vs $3,1 \pm 7,5$ MEIV dans le groupe ORA ; $p = 0,67$). (*Tableau 7, Figure 3*)

Dans les 2 groupes définis secondairement à partir de la population générale : faibles/forts consommateurs de morphine tous les facteurs pré, per et post opératoires ont été analysés. (*Tableaux 8,9,10,11*).

Les facteurs préopératoires retrouvés associés à une plus faible consommation morphinique étaient l'âge élevé, l'IMC plus élevé et la prise de traitement bradycardisant. L'Anesthésie sous protocole OFA, l'utilisation de kétoprofène, et l'utilisation de sufentanil plutôt que rémifentanil dans le groupe ORA en per opératoire était également associés au groupe faible consommation morphinique.

En post opératoire le mode d'administration des morphiniques était également significativement différent entre les faibles et forts consommateurs de morphine ($p < 0,0001$). Le mode d'administration par PCA IV était plus souvent retrouvé chez les patients forts consommateurs.

La différence de consommation totale de morphine entre les 2 groupes OFA et ORA est restée significativement différente après une analyse multivariée de la variance MANOVA (*Tableau 12*) ajustée sur les antécédents cardiaques, l'utilisation d'antalgiques (paracétamol, néfopam, kétoprofène et tramadol), et la consommation d'opioïdes comme traitement habituel ($p = 0,0004$).

Tableau 5 : Description de la consommation de morphine des patients durant la période post-opératoire dans les groupes OFA et ORA.

Variable	Population globale (n=147)	OFA (n=90)	ORA (n=57)	P
Dose SSPI (MEIV)	147 (0) 4,0 ± 4,7	90 (0) 2,5 ± 3,5	57 (0) 6,4 ± 5,5	
Dose J1 (MEIV)	147 (0) 6,2 ± 7,3	90 (0) 4,8 ± 5,2	57 (0) 8,4 ± 9,5	
Dose J2 (MEIV)	147 (0) 2,3 ± 5,8	90 (0) 1,7 ± 4,3	57 (0) 3,1 ± 7,5	
Dose totale post-opératoire (MEIV)	147 (0) 12,5 ± 14,0	90 (0) 9,1 ± 9,9	57 (0) 17,9 ± 17,5	p = 0,0001 (W)

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type, test de Mann-Whitney Wilcoxon (W).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA: opioid free anaesthesia ; ORA: opioid reduced anaesthesia ; MEIV: mg d'équivalent morphine intraveineux ; SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle.

Tableau 6 : ANOVA sur les rangs à mesures répétées de la consommation de morphine selon le groupe OFA/ORA.

Variable	P
Groupe*Temps	p < 0,0001

Tableau 7 : Post-hoc avec ajustement de Tukey

Niveau de l'effet	Comparaison	P
PACU	OFA vs ORA	p < 0,0001
D1	OFA vs ORA	p = 0,98
D2	OFA vs ORA	p = 0,67

Tableau 8 : Comparaison des patients selon les groupes faible (<10mg de MEIV) et fort consommateur (≥10mg MEIV) de morphine concernant les caractéristiques de la population.

Variable	Faible consommateur (<10mg) (n=82)	Fort consommateur (≥10mg) (n=65)	P
Age (années)	82 (0) 68,1 ± 7,4	65 (0) 62,3 ± 13,4	<i>p</i> = 0,002 (S)
Sexe	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> = 0,74 (K)
F	22 (26,8%)	19 (29,2%)	
M	60 (73,2%)	46 (70,8%)	
IMC	82 (0) 27,0 ± 4,9	65 (0) 25,1 ± 4,7	<i>p</i> = 0,018 (S)
HTA	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> = 0,40 (K)
Non	41 (50,0%)	37 (56,9%)	
Oui	41 (50,0%)	28 (43,1%)	
TTT bradycardisant	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> = 0,022 (K)
Non	56 (68,3%)	55 (84,6%)	
Oui	26 (31,7%)	10 (15,4%)	
Cardiopathie	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> = 0,28 (K)
Non	65 (79,3%)	56 (86,2%)	
Oui	17 (20,7%)	9 (13,8%)	
Pathologie pulmonaire	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> = 0,86 (K)
Non	69 (84,1%)	54 (83,1%)	
Oui	13 (15,9%)	11 (16,9%)	
ASA	81 (1)	65 (0)	<i>p</i> = 0,28 (F)
1	7 (8,6%)	6 (9,2%)	
2	56 (69,1%)	52 (80,0%)	
3	17 (21,0%)	7 (10,8%)	
4	1 (1,2%)	0 (0,0%)	
Opioides pré-op	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> = 0,09 (F)
Non	81 (98,8%)	60 (92,3%)	
Oui	1 (1,2%)	5 (7,7%)	

Paramètres qualitatifs : Effectif (%), tests du χ^2 (K) ou de Fisher (F).

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type (min ; Q1 ; médiane ; Q3 ; max), test de Student (S).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA : opioid free anaesthesia ; ORA : opioid reduced anaesthesia ; IMC : indice de masse corporel ; HTA : hypertension artérielle ; TTT : traitement ; ASA : physical status score.

Tableau 9: Comparaison des patients selon les groupes faible (<10mg de MEIV) et fort consommateur (≥10mg MEIV) de morphine pendant la période intra-opératoire.

Variable	Faible consommateur (<10mg) (n=82)	Fort consommateur (≥10mg) (n=65)	P
Durée Incision - Ferm (minutes)	79 (3) 239 ± 63	63 (2) 245 ± 59	<i>p</i> = 0,53 (S)
Groupe	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> < 0,0001 (K)
OFA	62 (75,6%)	28 (43,1%)	
ORA	20 (24,4%)	37 (56,9%)	
Paracétamol per-op	80 (2)	65 (0)	<i>p</i> = 0,17 (F)
Non	1 (1,3%)	4 (6,2%)	
Oui	79 (98,8%)	61 (93,8%)	
Néfopam per-op	80 (2)	65 (0)	<i>p</i> = 0,69(F)
Non	4 (5,0%)	2 (3,1%)	
Oui	76 (95,0%)	63 (96,9%)	
Kétoprofène per-op	80 (2)	65 (0)	<i>p</i> = 0,012 (K)
Non	50 (62,5%)	53 (81,5%)	
Oui	30 (37,5%)	12 (18,5%)	
Tramadol per-op	80 (2)	65 (0)	<i>p</i> = 0,63 (F)
Non	77 (96,3%)	64 (98,5%)	
Oui	3 (3,8%)	1 (1,5%)	
Morphinique per-op	20 (62)	37 (28)	<i>p</i> = 0,040 (F)
Rémifentanyl	0 (0,0%)	8 (21,6%)	
Sufentanyl	20 (100,0%)	29 (78,4%)	
Curare (mg d'atracrium)	79 (3) 30 ± 8	63 (2) 30 ± 10	<i>p</i> = 0,96 (S)
MAC moy	81 (1) 0,8 ± 0,2	62 (3) 0,9 ± 0,1	<i>p</i> = 0,002 (S)
FC moy	81 (1) 65 ± 10	64 (1) 68 ± 9	<i>p</i> = 0,075 (S)
PAM moy	81 (1) 78 ± 7	64 (1) 75 ± 7	<i>p</i> = 0,008 (S)
Vasopresseurs	80 (2)	64 (1)	<i>p</i> = 0,76 (K)
Non	14 (17,5%)	10 (15,6%)	
Oui	66 (82,5%)	54 (84,4%)	
Transfusion	81 (1)	65 (0)	<i>p</i> = 0,90 (K)
Non	74 (91,4%)	59 (90,8%)	
Oui	7 (8,6%)	6 (9,2%)	

Paramètres qualitatifs : Effectif (%), tests du χ^2 (K) ou de Fisher (F).

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type (min ; Q1 ; médiane ; Q3 ; max), test de Student (S).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA: opioid free anaesthesia; ORA: opioid reduced anaesthesia; MAC: minimum alveolar concentration;

FC : fréquence cardiaque ; PAM : pression artérielle moyenne.

Tableau 10 : Comparaison des patients selon les groupes faible (<10mg de MEIV) et fort consommateur (≥10mg MEIV) de morphine pendant le séjour en SSPI.

Variable	Faible consommateur (<10 mg) (n=82)	Fort consommateur (≥10 mg) (n=65)	P
Durée totale	81 (1) 220 ± 105	64 (1) 229 ± 87	<i>p</i> = 0,24 (W)
Durée IOT	81 (1) 50 ± 42	64 (1) 40 ± 28	<i>p</i> = 0,16 (W)
Durée extubé	81 (1) 169 ± 90	64 (1) 189 ± 83	<i>p</i> = 0,049 (W)
T° sortie salle	74 (8) 36,4 ± 0,8	62 (3) 36,4 ± 0,7	<i>p</i> = 0,94 (S)
EN (NRS _{max})	80 (2) 2,0 ± 2,6	65 (0) 5,7 ± 2,7	<i>p</i> < 0,0001 (W)
Titration en Morphine (MEIV)	82 (0) 1,40 ± 2,16	65 (0) 7,34 ± 5,04	<i>p</i> < 0,0001 (W)
NVPO	81 (1)	65 (0)	<i>p</i> = 0,14 (F)
Non	79 (97,5%)	59 (90,8%)	
Oui	2 (2,5%)	6 (9,2%)	

Paramètres qualitatifs : Effectif (%), test de Fisher (F).

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type (min ; Q1 ; médiane ; Q3 ; max), tests de Student (S) ou de Mann-Whitney Wilcoxon (W).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA: opioid free anaesthesia; ORA: opioid reduced anaesthesia; IOT: intubation orotrachéale; T°: température; EN: échelle numérique; NRS: numerical rating scale; MEIV : mg d'équivalent morphine IV ; NVPO : nausées vomissements post-opératoires.

Tableau 11: Comparaison des patients selon les groupes faible (<10mg de MEIV) et fort consommateur (≥10mg MEIV) de morphine pendant le séjour dans le service de chirurgie conventionnelle.

Variable	Faible consommateur (<10mg) (n=82)	Fort consommateur (≥10mg) (n=65)	P
Durée séjour (jours)	82 (0) 8,0 ± 8,0	65 (0) 8,6 ± 8,6	<i>p</i> = 0,46 (W)
Paracétamol	82 (0)	64 (1)	NA
Oui	82 (100,0%)	64 (100,0%)	
Néfopam	82 (0)	64 (1)	<i>p</i> = 0,58 (F)
Non	1 (1,2%)	2 (3,1%)	
Oui	81 (98,8%)	62 (96,9%)	
Kétoprofène	82 (0)	64 (1)	<i>p</i> = 1,00 (F)
Non	77 (93,9%)	60 (93,8%)	
Oui	5 (6,1%)	4 (6,3%)	
Tramadol	82 (0)	64 (1)	<i>p</i> = 1,00 (F)
Non	80 (97,6%)	62 (96,9%)	
Oui	2 (2,4%)	2 (3,1%)	
Morphinique	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> < 0,0001 (F)
0	9 (11,0%)	0 (0,0%)	
PCA IV	8 (9,8%)	30 (46,2%)	
PO	64 (78,0%)	32 (49,2%)	
SC	1 (1,2%)	3 (4,6%)	
NVPO	82 (0)	65 (0)	<i>p</i> = 0,01 (K)
Non	69 (84,1%)	43 (66,2%)	
Oui	13 (15,9%)	22 (33,8%)	
EN 24h séjour (NRS _{max})	82 (0) 4,9 ± 1,8	65 (0) 5,9 ± 1,7	<i>p</i> = 0,0003 (S)
EN 48h séjour (NRS _{max})	82 (0) 3,4 ± 1,9	65 (0) 4,9 ± 2,0	<i>p</i> < 0,0001 (S)

Paramètres qualitatifs : Effectif (%), tests du χ^2 (K) ou de Fisher (F).

Paramètres quantitatifs : Moyenne ± écart-type (min ; Q1 ; médiane ; Q3 ; max), tests de Student (S) ou de Mann-Whitney Wilcoxon (W).

Les données sont exprimées en nombre de patients avec entre parenthèses les patients avec données manquantes.

OFA: opioid free anaesthesia ; ORA: opioid reduced anaesthesia ; PCA : analgésie contrôlée par le patient IV ;

NVPO: nausées vomissements post-opératoires ; EN: échelle numérique; NRS: numerical rating scale;

Tableau 12: MANOVA sur la consommation totale de morphine selon le groupe OFA/ORA ajusté sur les antécédents de cardiopathie, la consommation préopératoire d'opioïdes, le paracétamol, le néfopam, le kétoprofène et le tramadol en per-opératoire (N=145).

Variable	Estimation	P
OFA (réf=ORA)	-27.4101	$p = 0.0004$
Cardiopathie	0.4759	$p = 0.96$
Opioïdes pré op	50.1483	$p = 0.0034$
Paracétamol	-12.7436	$p = 0.49$
Nefopam	-16.1584	$p = 0.58$
Ketoprofène	-9.7695	$p = 0.21$
Tramadol	-42.4193	$p = 0.23$

Figure 2 : Médiane de la consommation de morphine, en mg d'équivalent morphine IV (MEIV) en SSPI, à J1, à J2 selon le groupe OFA/ORA.

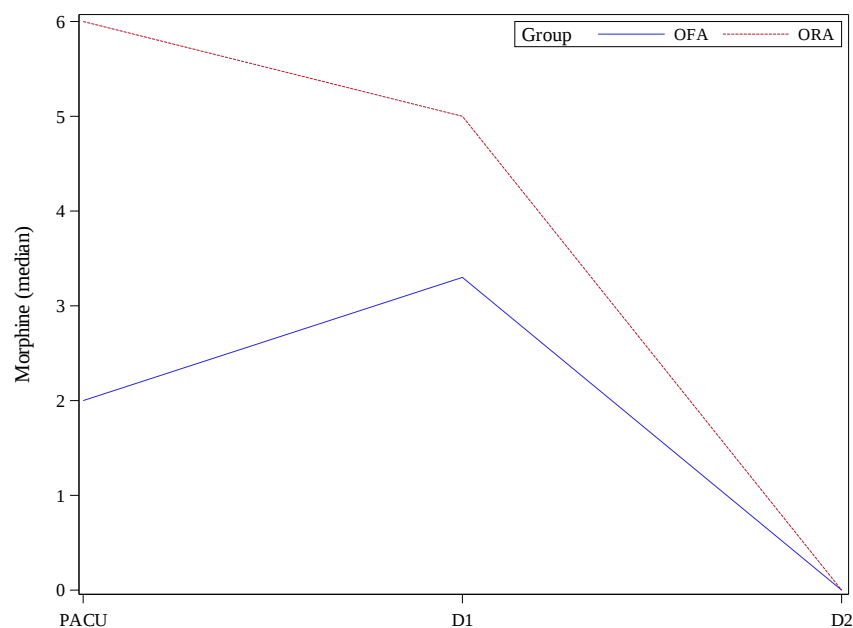


Figure 3 : Médiane de la consommation de morphine, en mg d'équivalent morphine IV (MEIV) en SSPI, à J1, à J2 selon le groupe OFA/ORA.

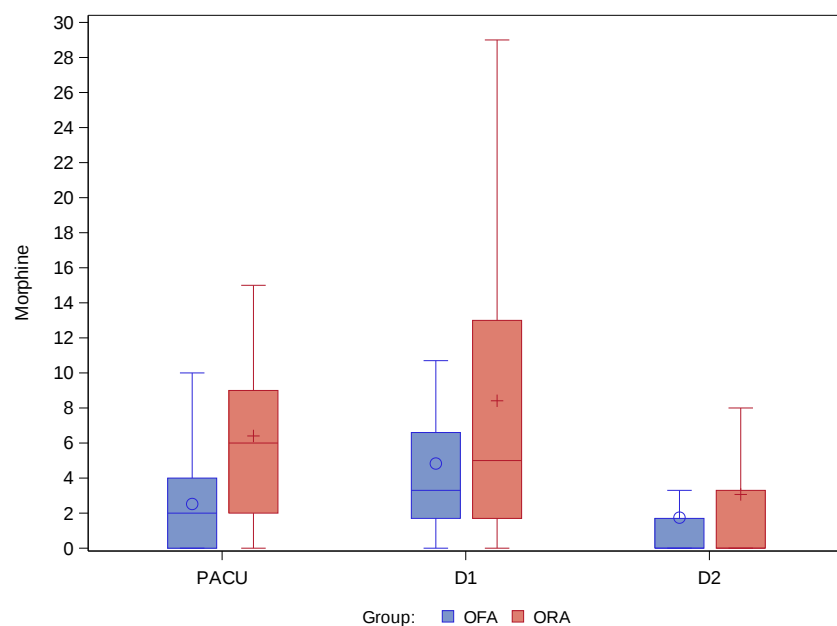


Figure 4 : Médiane et intervalle interquartile de la morphine en cumulant les doses, en mg d'équivalent morphine IV (MEIV) selon le groupe OFA/ORA.

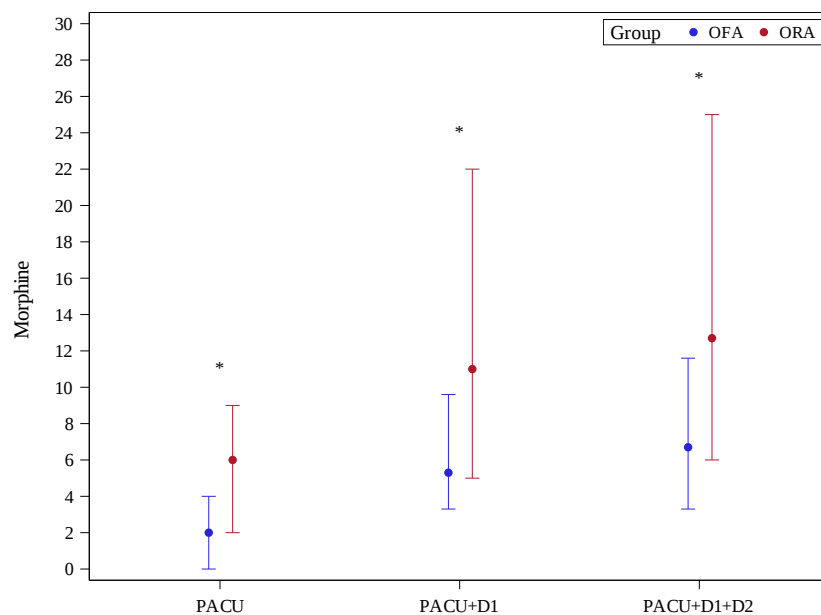
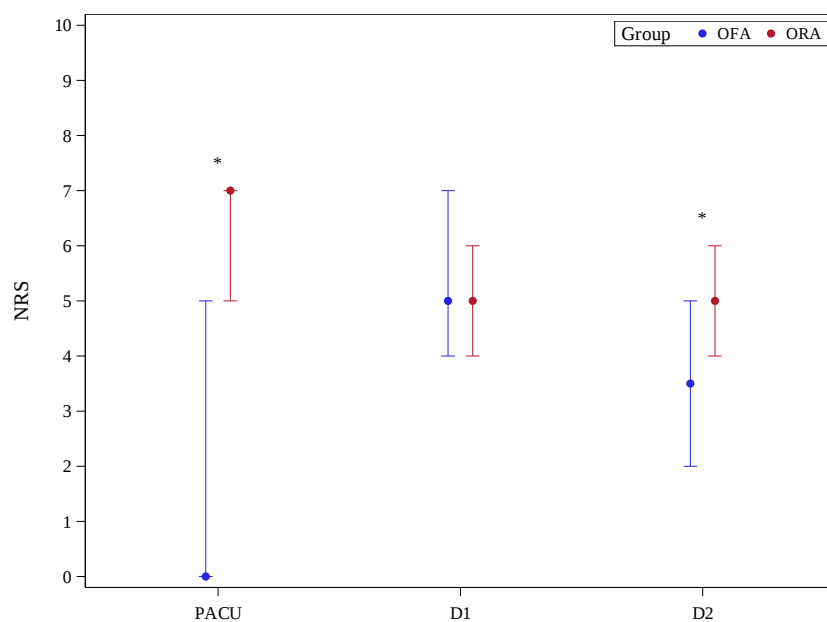


Figure 5 : Médiane et intervalle interquartile de l'échelle numérique (NRS_{max}) en SSPI, à 24h et 48h selon le groupe OFA/ORA.



Discussion

Notre objectif principal était de comparer la consommation de morphiniques entre les protocoles d'anesthésie OFA et ORA après résection hépatique au cours de notre pratique courante. Une cohorte rétrospective de patients en chirurgie abdominale plus générale, a montré la faisabilité et l'efficacité de ce protocole.³² Un rapport de cas de chirurgie similaire a été récemment publié, soulignant l'importance de ce domaine³³ mais aucune grande cohorte de patients n'a été rapportée en chirurgie hépatique.

La principale conclusion de cette étude rétrospective menée auprès de 147 patients est que l'OFA avec l'aide de la dexmédétomidine chez les patients subissant une chirurgie hépatique ouverte pourrait réduire la consommation de morphine postopératoire. Il est intéressant de noter que cette évaluation a été réalisée après les premiers temps d'apprentissage de la technique dans notre centre. Ceci explique pourquoi il y a plus de patients dans le groupe OFA que dans le groupe ORA. Cette donnée reflète la conviction des anesthésistes du CHU pour l'OFA.

L'utilisation d'opioïdes dans le groupe OFA a été réduite de 61% en SSPI avec une consommation totale en morphine IV de 2,5 mg versus 6,4 mg dans le groupe OFA et ORA respectivement. Pendant toute la période d'évaluation (2 jours postopératoires), il y a une tendance, mais non significative, à une diminution de la consommation d'opioïdes. Il est intéressant de noter que ne pas utiliser d'opioïdes en peropératoire n'augmente pas la consommation de morphine, ce qui rejoint la théorie de l'hyperalgésie induite par la morphine.³⁴

Concernant les points forts de notre étude, il est important de souligner qu'elle a été réalisée sur un groupe homogène de patients avec les mêmes techniques chirurgicales, les mêmes techniques d'anesthésie (mêmes protocoles d'analgésie multimodale à la différence du morphinique remplacé par la dexmédétomidine dans le groupe OFA), et les mêmes praticiens pendant une période limitée d'un an. Ceci est particulièrement important pour noter que le protocole d'anesthésie n'a pas été déterminé en fonction des comorbidités médicales du patient mais uniquement comme une pratique régulière de chaque praticien (100% d'un protocole). Les biais de confusion ont été réduits par une analyse de covariance, en raison de l'utilisation plus fréquente du kétoprofène et du néfopam en période peropératoire dans le groupe OFA.

Il y avait plus de patients aux antécédents cardiaques dans le groupe OFA, mais cette caractéristique est apparue comme un facteur indépendant dans l'analyse multivariée. Le kétoprofène et le néfopam étaient plus souvent utilisés dans le protocole OFA et pouvaient influencer les résultats, mais les résultats après MANOVA n'ont pas été modifiés après ajustement. Ce choix s'explique probablement par l'approche multimodale de l'analgésie en OFA.

Pendant la période per-opératoire si l'administration d'agents curarisants était plus importante dans le groupe OFA, elle peut s'expliquer par la moindre utilisation d'halogénés. L'utilisation de vasopresseurs n'était pas significativement différente dans l'ensemble ($p = 0,7$) mais plus d'éphédrine a été utilisée dans le groupe OFA. L'interprétation est difficile en raison de l'utilisation concomitante de différents vasopresseurs dans certains cas (noradrénaline et éphédrine) et reste une limite de notre étude concernant l'interprétation de la stabilité hémodynamique. L'utilisation de l'atropine n'était pas significativement différente (NS) malgré une fréquence cardiaque plus faible dans le groupe OFA pendant la période peropératoire. C'est une donnée rassurante quant à l'effet direct de la dexmédétomidine sur la fréquence cardiaque par son action sympathicolytique.

Nous avons choisi d'évaluer la pire situation, c'est-à-dire le niveau maximum de douleur et non la moyenne de la douleur quotidienne. Il n'est pas surprenant de trouver un niveau inférieur de NVPO dans le groupe OFA. Il y a une tendance à une diminution de la durée de séjour à l'hôpital dans le groupe OFA, mais ce n'est pas significatif. Cela pourrait être confirmé par d'autres études.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. D'une part c'est une étude monocentrique rétrospective non dépourvue de biais inhérents au type d'étude. Par conséquent seuls des liens de corrélation et non de causalité peuvent être mis en évidence.

La mise en place de plus de PCA IV dans le groupe ORA, qui est associé à une plus grande consommation de morphine reste un biais dans notre étude. Différentes interprétations peuvent en être faites. Une première serait que la PCA a été prescrite en SSPI devant une titration de morphine importante, qui semble être le facteur majeur influençant la différence de consommation morphinique totale. Une autre serait de le voir comme un facteur indépendant influençant la consommation totale. Cependant l'échelle de douleur dans le service ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes à J1, et est moins élevée dans le groupe OFA à J2.

Concernant le monitoring de la douleur et de narcose, plusieurs appareils ont été utilisés tel que l'index bispectral (BIS) et l'Analgesia/Nociception Index® (ANI). Cependant, le manque d'unité lié à leurs disponibilités et à la volonté différente des praticiens à les utiliser en pratique courante, n'a pas permis de les analyser dans notre étude. La combinaison de plusieurs molécules est une limite dans l'utilisation quotidienne de ces outils et peu de données existent pour valider leur utilisation lors de l'anesthésie avec des protocoles OFA.

En conclusion, cette étude rétrospective a démontré une relation positive entre l'utilisation du protocole OFA et une consommation réduite d'opioïdes dans les 48 premières heures post opératoires. L'effet réducteur sur la consommation morphinique est exclusivement observé en SSPI mais se prolonge sur les 48 premières heures post opératoires.

Dans le cadre des recommandations du programme ERAS, l'OFA devrait être préférée à une procédure ORA, avec des résultats au moins équivalents sur la gestion de la douleur.

References

1. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 23;22(3):16.
2. 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.
3. Song W, Wang K, Zhang R-J, Dai Q-X, Zou S-B. The enhanced recovery after surgery (ERAS) program in liver surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Springerplus*. 2016;5:207.
4. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017 01;152(3):292–8.
5. Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019 Mar;32(2):121–8.
6. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid Therapy and its Side Effects: A Review. *Arch Iran Med*. 2016 Dec;19(12):870–6.
7. Holtzman S, Clarke HA, McCluskey SA, Turcotte K, Grant D, Katz J. Acute and chronic postsurgical pain after living liver donation: Incidence and predictors. *Liver Transpl*. 2014 Nov;20(11):1336–46.
8. Boland JW, Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol*. 2018;175(14):2726–36.
9. Maher DP, Wong W, White PF, McKenna R, Rosner H, Shamloo B, et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113 Suppl 1:i88-94.
10. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:749837.
11. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 04;6:CD009642.
12. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018 Aug;78(12):1229–46.
13. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2018 May;65(5):269–74.
14. Estebe J-P. Intravenous lidocaine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Dec;31(4):513–21.
15. Sherif AA, Elersy HE. The impact of dexmedetomidine or xylocaine continuous infusion on opioid consumption and recovery after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2017 Dec;83(12):1274–82.

16. Błaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116(6):1312–22.
17. Lavand'homme P, Estebe J-P. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Oct;31(5):556–61.
18. Guinot P-G, Spitz A, Berthoud V, Ellouze O, Missaoui A, Constandache T, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*. 2019 31;19(1):136.
19. 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.
20. Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013 Apr 16;127(15):1576–84.
21. Yi X-L, Wang J-T, Chu C-Q, Li Y-X, Yin J-H, Liu S-L. Cardiocerebral protective effects of dexmedetomidine as anesthetic in colorectal cancer surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(11):3570–6.
22. Wang ZX, Huang CY, Hua YP, Huang WQ, Deng LH, Liu KX. Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014 Jun;112(6):1055–64.
23. 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*. 2015 Jun;65(3):191–9.
24. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Pro prospective Study. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1784–92.
25. Mulier JP, 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. *J Clin Anesth Pain Med*. 2018;2(1):6.
26. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CHC, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016 Oct;40(10):2425–40.
27. Hausken J, Fretland Å, Edwin B, Andersen M, Dagenborg V, Bjørnelv GM, et al. Intravenous Patient-controlled Analgesia Versus Thoracic Epidural Analgesia After Open Liver Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Annals of Surgery*. 2019 Aug;270(2):193–9.

28. Niewiński G, Figiel W, Grąt M, Dec M, Morawski M, Patkowski W, et al. A Comparison of Intrathecal and Intravenous Morphine for Analgesia After Hepatectomy: A Randomized Controlled Trial. *World J Surg.* 2020 Jul 1;44(7):2340–9.
29. Dahmani S, Dupont H, Mantz J, Desmonts JM, Keita H. Predictive factors of early morphine requirements in the post-anaesthesia care unit (PACU). *Br J Anaesth.* 2001 Sep;87(3):385–9.
30. 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.
31. Fletcher D, Keita-Meyer H, Aubrun F, Beloeil H, Paqueron X. Gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux. Douleur chronique, toxicomanie - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2009. Disponible sur : <https://sfar.org/gestion-perioperatoire-des-traitements-chroniques-et-dispositifs-medicaux-anti-infectieux-immunosuppresseurs/>
32. Estebe J-P, Morel M, Daouphars T, Ardant E, Rousseau C, Drouet A, et al. Lessons from the Analysis of a Retrospective Cohort of Patients Who Underwent Large Open Abdominal Surgery Under Total Intravenous Opioid-Free Anesthesia. *Drugs Real World Outcomes.* 2020 Nov 24;
33. Repine KM, Hendrickse A, Tran TT, Bartels K, Fernandez-Bustamante A. Opioid-Free Epidural-Free Anesthesia for Open Hepatectomy: A Case Report. *A&A Practice.* 2020 Jun;14(8):e01238.
34. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet.* 2019 Apr 13;393(10180):1558–68.

Post-operative analgesic impact of “opioid-free anaesthesia” protocol during open hepatectomy: a retrospective study

Elric Ardant¹, Karim Boudjema², Heithem Jeddou², Chloé Rousseau³, Jean Pierre Estèbe^{3,4}

Addresses:

1: Department of Anaesthesiology, University Hospital of Tours, France.

2: Department of Abdominal Surgery, University Hospital of Rennes, France.

3: Department of Clinical Investigation, University Hospital of Rennes, France.

4: Department of Anaesthesiology, Intensive Care, and Pain Medicine, University Hospital of Rennes, France.

Corresponding author: Elric Ardant

Phone: +33642883388

Email: elric.ardant@hotmail.fr

Abstract

Background: Open hepatectomy is a painful procedure. Opioids, broadly used some time ago, could slow the postoperative rehabilitation and induce hyperalgesia. Because Opioid-Free Anesthesia (OFA) has become a common practice in our institution, we retrospectively compared Opioid-Free Anaesthesia (OFA) to Opioid-Reduced Anaesthesia (ORA) protocols on the postoperative consumption of opioids.

Methods: In ORA protocol, patients received a multimodal analgesia: lidocaine, ketamine, dexamethasone, and opioids (sufentanil or remifentanyl). In OFA protocol, patients received similar multimodal treatment, but opioids have been replaced by dexmedetomidine. The primary outcome was the total morphine consumption 48 hours after surgery. Secondary outcomes were pain evaluation using maximum Numeric Rating Scale (maxNRS), and opioid consumption in Post Operative Care unit (PACU), at Day1, and Day2, as well as treatment of Post-Operative Nausea and Vomiting (PONV). $P < 0.05$ was considered significant.

Results: From January to December 2018, 90 patients received OFA and 57 received ORA protocols. The total morphine consumption was reduced in OFA group (9.1 ± 9.9 mg of equivalent IV morphine (MEIV) vs. 17.9 ± 17.5 MEIV, respectively in OFA and ORA groups; $P < 0.001$). In PACU, morphine titration was significantly lower in the OFA group (2.5 ± 3.5 mg of equivalent IV morphine (MEIV) vs. 6.4 ± 5.5 MEIV, respectively in OFA and ORA groups; $P < 0.0001$ after ANOVA) and pain was significantly reduced (maxNRS 2.4 ± 2.7 vs. 5.8 ± 2.9 , respectively in OFA and ORA groups; $P < 0.0001$). At Day1 and Day2, a trend of decrease was observed in morphine consumption but was not significant (4.8 ± 5.2 MEIV vs. 8.4 ± 9.5 MEIV, at D1, respectively in OFA and ORA groups; $P = 0.98$ after ANOVA; 1.7 ± 4.3 MEIV vs. 3.1 ± 7.5 , at D2, respectively in OFA and ORA groups; $P = 0.67$ after ANOVA). The treatment of PONV was significantly less often required in the OFA group (18% vs. 33%; $P = 0.031$).

Conclusions: Compared to the ORA protocol for open liver surgery, the OFA protocol is more efficient for pain management, reduces morphine consumption in PACU, reduces total postoperative opioid consumption, and reduces the need for PONV treatment.

Key words: anaesthesia; analgesia; opioid; opioid-free anaesthesia; dexmedetomidine; hepatic surgery.

Key points:

Question: What is the impact of a Opioid-Free Anaesthesia (OFA) protocol in morphine consumption during the post-operative period in patients undergoing an open hepatic resection?

Findings: With OFA protocol, morphine consumption is significantly lower in PACU and seems to be lower in the first 2 post-operative days, while having less PONV.

Meaning: These data suggest that an OFA protocol of anaesthesia seems more appropriate to reduce opioid use in post-operative period after open hepatectomy.

OFA: Opioid-Free Anaesthesia; **PACU:** Postoperative Anaesthesia Care Unit; **PONV:** Post-Operative Nausea and Vomiting.

Introduction

The so-called opioid crisis has shed a rough light on opioid use in Medicine, particularly in surgical pain management.¹ A broad use of this class of drugs led to numerous cases of intractable addiction with many overdoses and death cases.² Thus, decreasing opioid use in Medicine seems a mandatory path. However, opioids remain the most efficient pain relievers and should be smartly replaced.

Open abdominal surgery, and particularly open hepatectomy, is often followed by severe post-operative pain. Opioids are broadly used to avoid this but, unfortunately, they have numerous adverse effects and their use should be decreased as recommended by the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program.³⁻⁵ These adverse effects are namely nausea, vomiting, constipation, pruritus, and ventilatory depression.⁶ Some other adverse effects have been recently highlighted such as hyperalgesia with a high risk of persistent postoperative pain, cognitive dysfunction, increased risk of tumor recurrence, and infection.⁷⁻⁹

In order to reduce opioid adverse effects, a recent trend has emerged to move from the Opioid-Based Anaesthesia (OBA) to the multimodal analgesia approach¹⁰ called Opioid-Reduced Anaesthesia (ORA), and even more to finally avoid using opioids during General Anaesthesia (GA) with Opioid-Free Anaesthesia (OFA).¹¹⁻¹³ This multimodal approach combines different molecules such as ketamine¹⁴, lidocaine¹⁵⁻¹⁸, alpha-2 agonists¹⁹ and anti-inflammatory drugs (NSAIDs and dexamethasone).

Dexmedetomidine is an alpha-2-agonist that works upon adrenergic receptors in order to inhibit the sympathetic stress response induced by the surgical procedure. In addition to its sedative and analgesic effects, dexmedetomidine could have cardio-vascular and neurologic protective effects.²⁰⁻²¹ This can be very useful during hepatic surgery as hemodynamic instability is a prominent problem, particularly when vascular exclusions are needed, and as the effect of ischemia and reperfusion can be deleterious.²²

It was recently reported in abdominal surgery, the usefulness (safety and efficacy) of OFA protocols.²³⁻²⁵ However the use of locoregional anesthesia and epidural in some patients made the interpretation quite difficult. So, we decided to make this comparison (OFA vs. ORA) during hepatic surgery for which epidural is not recommended.²⁶⁻²⁸ Thus, we compared the operative and post-operative outcomes of all open hepatectomies that were performed in our department over a period of time of one year.

Material and methods

Ethics Committee Approval

The study received the agreement of the national ethic committee *Comité d'éthique pour la recherche en Anesthésie Réanimation CERAR* (registration number IRB 00010254-2018-190), and the requirement for written informed consent was waived by the Institutional Review Board because the work was retrospective in nature.

Study Design

In this observational retrospective study, our goal was to compare opioid consumption in the immediate postoperative period of patients who underwent a hepatic resection under opioid free anaesthesia (OFA) vs. those who underwent the same surgery under opioid reduced anaesthesia (ORA). This study was conducted from January to December 2018 in one medical center (Centre Hospitalier de Rennes Pontchaillou). This center has 2 surgeons registered for hepatectomy and 6 anesthesiologists allowed for anaesthesia of such patients. Data was collected using the in-house software (DxCare) and the handwritten notes of per-operative and post-anaesthesia care unit surveillance.

Patients

At a distance from our OFA learning period (2015 to 2017), the study was carried out over 12 consecutive months in the year of 2018, in which the choice of anaesthesia protocol was made by the Anaesthesiologist practitioner. During this period of time, 185 patients underwent open hepatectomy surgery, some of them for a primary cancer (cellular hepatocarcinoma, cholangiocarcinoma or sarcoma), some others for a secondary cancer (metastasis of colon, rectum cancer, melanoma, breast cancer and others), or some of others not for a cancer cause (adenoma, segmental and focal hyalinoses, hydatid cyst). The operations were performed on one or more than one hepatic segment.

Among these 185 patients, we excluded 38 patients as shown in the flow chart, for four surgical criteria: transplanted liver (n=4), surgery not realized because of carcinologic invasion (n=4), gesture on another organ (rectum, kidney, colon) or another incision than right under costal (Maakuchi approach) (n=19). We excluded also for criteria of missing data: admission in an Intensive Care Unit (ICU) in immediate post-operative period (n=9), one patient for embolization the next day, and one patient which opioid doses were not appropriately recorded in PACU.

Patient characteristics included age, gender, body mass index (BMI), preoperative data including hypertension, bradycardic treatment (particularly if they were under betablocker), heart disease, lung disease (asthma, chronic obstructive pulmonary disease, restrictive disease), ASA status, and preoperative opioid use).

Anaesthesia, Analgesia, and surgical procedures

Monitoring included heart rate and cardiac frequency, oximetry, capnography, invasive arterial pressure or non-invasive continuous arterial pressure (Clear Sight system; Edwards Lifesciences Corporation®, Irvine, California, United States) oesophageal temperature and urine output. The protocol of anaesthesia was determined according to the anaesthesiologist's preference.

In the ORA group, induction was obtained by intravenous injection (IV) of an opioid (sufentanil (0.3 µg/kg or remifentanil 1 µg/kg), propofol (3mg/kg) and atracrium (0.5mg/kg). During this time, all the patients received dexamethasone (8mg), ketamine (bolus IV 0.1 – 0.15mg/kg and maintained with 0.1mg/kg/h), lidocaine (bolus IV 1-1.5mg/kg and maintained with 1mg/kg/h). Anaesthesia was maintained with sevoflurane in O₂/air. The analgesia protocol was decided by the anaesthetist, and was composed of paracetamol, nefopam, tramadol and ketoprofen, according to his choice with respect of specific contraindications for each molecule. During wound closures, ketamine was stopped.

In the OFA group, induction of anaesthesia was obtained, after an impregnation by intravenous perfusion (1-1.4 µg/kg/h) of dexmedetomidine during 10 minutes (+/- 5 min), by an administration of propofol, atracrium, dexamethasone, ketamine and lidocaine with the same doses as those of the ORA group. Dexmedetomidine was maintained with a dose of 0.5-1 µg/kg/h. Management of ketamine, lidocaine and the analgesia protocol, were similar to those of the ORA group. Between 30 minutes and 1 hour before the surgical closure time, perfusion of dexmedetomidine was stopped.

Liver resection was done after a regular right costal incision. A pedicular or cave clamping according to the surgeon choice was essential for performing the gesture. The same surgical team was composed of 2 senior surgeons. They proceeded with the same surgical technique. Time and type of clamping was not always recorded on the anaesthesiologist notes.

Post-operative management

1/ in PACU

Perfusion of lidocaine was maintained during the time of PACU stay, with the dose of 1 mg/kg/h. Following residual muscle block reversal with neostigmine and atropine, patients were extubated. Patients were titrated with morphine IV according to the numerical pain scales (Numerical Rating Scale NRS) and the usual procedures (2-3 mg/bolus). The post-operative nausea and vomiting (PONV) management was controlled with administration IV of 4 mg of ondansetron.

2/ in regular room

The analgesic rescue was continued with the same analgesic protocol (paracetamol, nefopam, ketoprofen and tramadol) according to the anaesthetist choice. If necessary, in accordance with the NRS of the patients, opioids were administered orally, sub-cutaneously (SC) or by IV route. The PONV was controlled with ondansetron, similarly as in PACU.

Outcomes

The primary outcome was median morphine equivalent consumption during the first 48 post operative hours. The secondary outcomes were the opioid consumption and the maximum level of Numerical Rating Scale observed (maxNRS), in PACU, during the first 24 and 24-48 postoperative hours. We also analyzed the PONV and the duration of the length of stay (LOS) at the hospital.

In order to compare patients having received different types of opioids, we converted all of the opioids into an IV morphine equivalent dose using a conversion table. This table is based on the fact that oral morphine and subcutaneous morphine are 3 times and 1.5 times less potent than morphine IV, respectively, while tramadol is considered to be 5 times more potent than morphine. Some questioning exists regarding the reliability of equianalgesic conversion calculations. Nevertheless, we believe this way of calculation is quite reliable and fits well with our clinical practice.

Statistical Analysis

Baseline characteristics and the data of the intraoperative period were analysed using χ^2 and Fisher test for qualitative parameters and the Student test for quantitative parameters. The results of our study on opioids were performed with χ^2 and Fisher test for qualitative parameters, Student test and Mann Wilcoxon test for quantitative parameters. A P-values $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Analysis of variance (ANOVA) was used to assess changes in morphine consumption over time.

A multivariate analysis of variance (MANOVA) was realized to alleviate confounding factors such as predictive factors of pain identified from the literature³⁰⁻³¹ and one difference between the 2 groups.

Results

Since opioids bear some drawbacks but are potent anti-pain agents, we wanted to compare an OFA protocol to an ORA protocol in a standardized setting of intervention (open liver surgery). So, this retrospective study included 147 patients, 90 in the OFA-group and 57 in the ORA-group. The flow chart of the study is displayed in Figure 1. Baseline patient demographics and clinical characteristics are shown in Table 1. Both groups were similar except for heart disease, as patients with cardiac problems were significantly higher in the OFA group ($P=0.024$).

Regarding the surgical time, duration, use of vasopressors and infusions of liquids were not significantly different between the OFA and ORA groups (Table 2). The concentrations of volatile agents were defined by the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane vapor in the lung alveoli, needed to prevent movement in 50% of subjects in response to surgical stimulus. These MACs were significantly lower in the OFA group (MAC-OFA $0.8 \pm 0.1\%$ vs. MAC-ORA $1 \pm 0.1\%$ $P<0.0001$). A significant higher dose of muscle relaxant was observed in the OFA group (31 ± 9 mg of atracrium in OFA group vs. 28 ± 8 mg in ORA group, $P=0.040$). The mean arterial pressure (MAP) was significantly higher in OFA group (79 ± 7 mmHg vs. 73 ± 6 mmHg in OFA and ORA groups respectively; $P<0.0001$). The cardiac frequently (CF) was lower in OFA group (64 ± 9 vs. 71 ± 8 ; $P<0.0001$). Ketoprofen and nefopam were more often administered in the OFA group (39.3% vs. 12.5% $P=0.0005$ and 98.9% vs. 91.1% , $P=0.032$, respectively). The administration of tramadol was not significantly different between the OFA and ORA groups.

In PACU, the morphine IV titration was significantly lower (61% of decrease) in the OFA group (2.5 ± 3.5 mg of equivalent IV morphine (MEIV) in OFA group vs. 6.4 ± 5.5 MEIV in ORA group, $P<0.0001$) (Figure 2; Table 3) while the NRS max was also significantly lower (59% of decrease) in the OFA group (OFA maxNRS 2.4 ± 2.7 vs. ORA maxNRS 5.8 ± 2.9 , $P<0.0001$). No PONV was recorded in the OFA group (OFA 0% vs. ORA 14% , $P<0.0001$). The intubation time, the time spent in PACU and the body temperature at PACU exit were not significantly different between 2 groups (NS).

In the postoperative unit, at D1, NRS_{max} was not significantly different (NRS_{max} 5.4 ± 1.9 vs. NRS_{max} 5.3 ± 1.7 , in OFA and ORA group respectively; $P=0.68$). At D2, the NRS_{max} was reduced by 30% in the OFA group (NRS_{max} 3.5 ± 2.1 vs. NRS_{max} 5.0 ± 1.9 in OFA and ORA group respectively; $P<0.0001$). More morphine PCAs (patient-controlled analgesia) IV were used in the ORA group (OFA 10% vs. ORA 51%). The administration of analgesics such as paracetamol, nefopam, ketoprofen and tramadol was not significantly different.

The PONV were significantly lower in OFA group (18% vs. 33% , $P=0.031$).

The LOS at hospital after the surgery was not significantly different in the 2 groups (8 ± 6.5 days vs. 9 ± 10.5 days for OFA and ORA group respectively; $P=0.41$).

Morphine consumption, as regard to our primary criteria, (Table 3) during the first 48 hours of postoperative time, including PACU time, was significantly lower in the OFA group (9.1 ± 9.9 MEIV versus 17.9 ± 17.5 MEIV; $P=0.0001$). The calculated power of the study was 91%.

We study the evolution of morphine consumption over time during the first 48 hours. The outcome was significantly different between the 2 groups ($P<0.0001$) after ANOVA. (Table 4, Figure 2)

A post Hoc test according to the Tukey method is carried out to compare the 2 groups at different times. (Table 5)

Thus, in the surgical department, on D1 as on D2, the consumption of morphine was not significantly different between the OFA and the ORA group (on D1, 4.8 ± 5.2 MEIV vs. 8.4 ± 9.5 MEIV respectively for the OFA and ORA groups; $P = 0.98$ and on D2 1.7 ± 4.3 MEIV in the OFA group vs 3.1 ± 7.5 MEIV in the ORA group; $P = 0.67$). (Figure 3)

Use of ketoprofen in the operative room (OR) and opioid as usual treatments were identified as influencing factors. After adjustment on these factors, the difference of morphine consumption between 2 groups, remained significantly different after a multivariate analysis of variance MANOVA (Table 4) adjusted on heart disease, use of antalgics (paracetamol, nefopam, ketoprofen and tramadol), and consumption of opioids in usual treatment (i.e. opioid tolerant) ($P=0.0002$).

The NRS in PACU were significantly lower in OFA group ($P<0.0001$). The NRS during the first postoperative day was not significantly different ($P=0.72$) but significantly lower in the second postoperative day ($P<0.0001$). The morphine consumption in the first 48 hours postoperative, including PACU time, was significantly lower in the OFA group ($P=0.0004$). The LOS in hospital was not significantly different between the 2 groups ($P=0.11$)

Discussion

Our primary goal was to compare OFA to ORA during and after hepatic resection during our regular practice. A case report for similar surgery has been recently published, emphasizing the importance of this field³² but no large cohort of patients has been reported. The major finding of this retrospective study on 147 patients is that OFA with the help of dexmedetomidine in patients undergoing open liver surgery could reduce postoperative pain to a similar extent than opioids do in ORA. It is interesting to note that this evaluation was carried out after our learning curve. This explains why there are more patients in the OFA group than in the ORA group. This reflects the conviction of the practitioners acquired progressively during this practice.

Indeed, the use of opioids in OFA group was reduced by 61% in PACU with morphine IV titration of 2.5 mg versus 6.4mg in OFA and ORA group respectively, and 49% of total opioid consumption in total post-operative period (9.1mg versus 17.9mg in OFA and ORA group respectively), with no complaints of the patients. During all the period of evaluation (2 postoperative days) there is a trend, but not significant, decrease of opioid consumption. It is interesting to note that the fact of not using an opioid during intraoperative does not increase that postoperative morphine consumption which would rather go in the way of the theory of hyperalgesia induced by morphine.³³

Despite the fact, this study is a retrospective one, it has been performed in one medical centre on a homogeneous group of patients with the same surgical techniques, the same anaesthetic techniques, and anaesthetists and during a limited period of 1 year. This is particularly important to notice that the anaesthesia protocol was not determined as function of patient medical comorbidities but only as regular practice of each practitioners (100 % of one protocol). Confusion biases were reduced by a covariance analysis, because of the use of ketoprofen and nefopam more frequently in intraoperative period.

There were more heart diseases in OFA group, but this characteristic appeared as an independent factor in the multivariate analysis. Ketoprofen and nefopam were more used in the OFA protocol and could influence results, but the results after MANOVA were not modified after adjustment. This choice was probably explained by the multimodal approach of analgesia in OFA.

During the perioperative time the administration of curare was more important in OFA group, it can be explained by the action of opioid to inhibit gut mobility. However, it may be partly due to the less use of volatiles. Use of vasopressors was not significantly different overall but more ephedrine was used in the OFA group. The interpretation is difficult due to the concomitant use of different vasopressors in some cases (norepinephrine and ephedrine) and remains a limitation of our study concerning the interpretation of hemodynamic stability. Use of atropine wasn't significantly different (NS) despite a cardiac frequency lower in OFA group during intraoperative period. It's a reassuring data.

The NRS wasn't significantly different (NS) at D1, in the service despite a lower consumption of morphine but it can be explained by the installation of more PCA IV in the ORA group, which allowed to reduce NRS with the discontinuous evaluation. We choose to evaluate the worst situation i.e. le maximum level of pain and not the mean of daily pain. It is not surprising to find a lower level of PONV in the OFA group. There is a trend to a decrease the duration of stay at the hospital in the OFA group, but it was not significant. This could be confirmed by further studies. However, it is a retrospective single-center study and is not without bias related to this type of study. Therefore, a correlation and not a causation can be examined. Other studies deserve to be carried out.

In conclusion, this retrospective study demonstrated a positive relationship between the use of OFA protocol and a reduced opioid consumption in PACU. As part of the ERAS program recommendation, OFA should be preferred to an ORA procedure, with equivalent results on pain management.

Authors' contributions

Name: Elric Ardant, MD. **Contribution:** this author helped design/plan the study, collect and analyze the data, and write the manuscript.

Name: Karim Boudjema, MD, PhD. **Contribution:** this author helped collect and analyze the data, and revise the manuscript.

Name: Heithem Jeddou, MD. **Contribution:** this author helped collect and analyze the data.

Name: Chloé Rousseau, MSc. **Contribution:** this author helped design/plan the study and analyse the data.

Name: Jean Pierre Estèbe, MD, PhD. **Contribution:** this author helped design/plan the study, collect and analyze the data, and write the manuscript.

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Declaration of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Funding

none

Acknowledgement statement

none

References

1. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Feb 23;22(3):16.
2. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain Lond Engl*. 2019;23(1):124–34.
3. Song W, Wang K, Zhang R-J, Dai Q-X, Zou S-B. The enhanced recovery after surgery (ERAS) program in liver surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *SpringerPlus*. 2016;5:207.
4. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017 01;152(3):292–8.
5. Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019 Mar;32(2):121–8.
6. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid Therapy and its Side Effects: A Review. *Arch Iran Med*. 2016 Dec;19(12):870–6.
7. Holtzman S, Clarke HA, McCluskey SA, Turcotte K, Grant D, Katz J. Acute and chronic postsurgical pain after living liver donation: Incidence and predictors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2014 Nov;20(11):1336–46.
8. Boland JW, Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol*. 2018;175(14):2726–36.
9. Maher DP, Wong W, White PF, et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113 Suppl 1:i88-94.
10. Sherif AA, Elersy HE. The impact of dexmedetomidine or xylocaine continuous infusion on opioid consumption and recovery after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2017 Dec;83(12):1274–82.
11. Lavand’homme P, Estebe J-P. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Oct;31(5):556–61.
12. Guinot P-G, Spitz A, Berthoud V, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*. 2019 31;19(1):136.
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. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *BioMed Res Int*. 2015;2015:749837.
15. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 04;6:CD009642.
16. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018 Aug;78(12):1229–46.
17. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2018 May;65(5):269–74.
18. Estebe J-P. Intravenous lidocaine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Dec;31(4):513–21.
19. 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.
20. Ji F, Li Z, Nguyen H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013 Apr 16;127(15):1576–84.
21. Yi X-L, Wang J-T, Chu C-Q, Li Y-X, Yin J-H, Liu S-L. Cardiocerebral protective effects of dexmedetomidine as anesthetic in colorectal cancer surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(11):3570–6.
22. Wang ZX, Huang CY, Hua YP, Huang WQ, Deng LH, Liu KX. Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014 Jun;112(6):1055–64.
23. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Braz J Anesthesiol Elsevier*. 2015 Jun;65(3):191–9.
24. Brandal D, Keller MS, Lee C, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Pro prospective Study. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1784–92.
25. Mulier JP, 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. *J Clin Anesth Pain Med*. 2018;2(1):6.
26. Melloul E, Hübner M, Scott M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016 Oct;40(10):2425–40.

27. Hausken J, Fretland Å, Edwin B, et al. Intravenous Patient-controlled Analgesia Versus Thoracic Epidural Analgesia After Open Liver Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg*. 2019 Aug;270(2):193–9.
28. Niewiński G, Figiel W, Grąt M, et al. A Comparison of Intrathecal and Intravenous Morphine for Analgesia After Hepatectomy: A Randomized Controlled Trial. *World J Surg*. 2020 Jul;44(7):2340–9.
29. Yaksh TL, Wallace MS. Opioid, Analgesia and Pain Management. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th Edition. Ninth Edition; 2011. p. 481–525.
30. Dahmani S, Dupont H, Mantz J, Desmonts JM, Keita H. Predictive factors of early morphine requirements in the post-anaesthesia care unit (PACU). *Br J Anaesth*. 2001 Sep;87(3):385–9.
31. 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.
32. Repine KM, Hendrickse A, Tran TT, Bartels K, Fernandez-Bustamante A. Opioid-Free Epidural-Free Anesthesia for Open Hepatectomy: A Case Report. *AA Pract*. 2020 Jun;14(8):e01238.
33. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet Lond Engl*. 2019 Apr 13;393(10180):1558–68.

Figure 1: Flow chart diagram

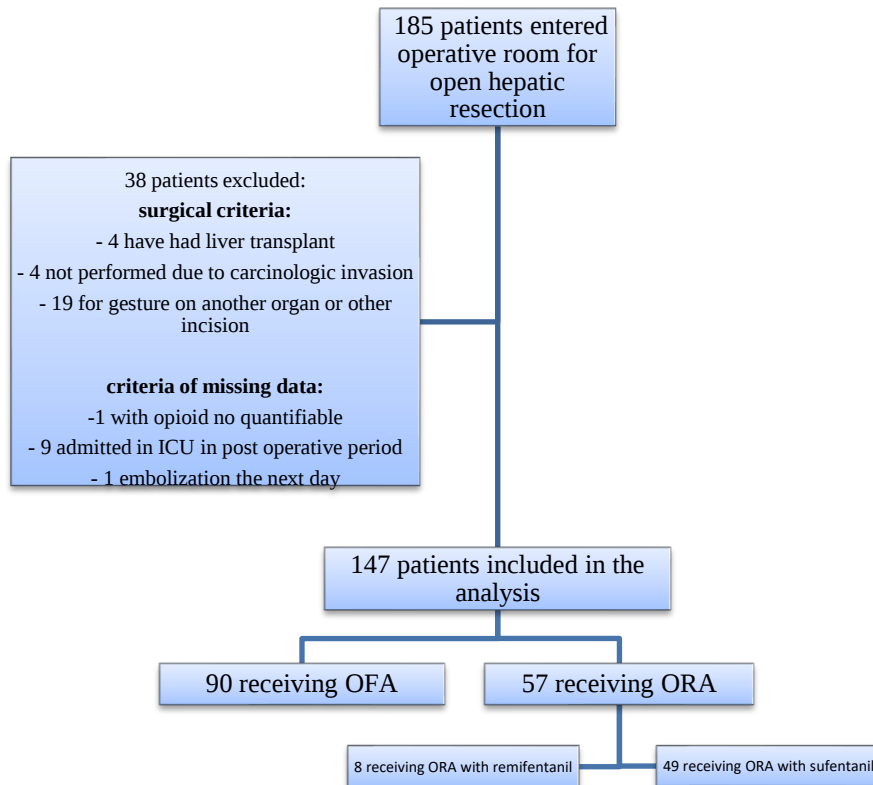


Table 1: Baseline characteristics of patients receiving Opioid Free Anaesthesia (OFA) and Opioid Reduced Anaesthesia (ORA)

Variables	Total Population (n=147)	OFA (n=90)	ORA (n=57)	P- value
Age	147 (0) 65.6 ± 10.8	90 (0) 66.6 ± 8.7	57 (0) 63.9 ± 13.5	p = 0.19 (S)
Sexe	147 (0)	90 (0)	57 (0)	p = 0.43 (K)
Female	41 (27.9%)	23 (25.6%)	18 (31.6%)	
Male	106 (72.1%)	67 (74.4%)	39 (68.4%)	
IMC (kg/m ²)	147 (0) 26.2 ± 4.9	90 (0) 26.2 ± 4.9	57 (0) 26.2 ± 4.8	p = 0.94 (S)
Arterial hypertension	147 (0)	90 (0)	57 (0)	p = 0.80 (K)
no	78 (53.1%)	47 (52.2%)	31 (54.4%)	
yes	69 (46.9%)	43 (47.8%)	26 (45.6%)	
Preoperative B-blocker use	147 (0)	90 (0)	57 (0)	p = 0.44 (K)
no	111 (75.5%)	66 (73.3%)	45 (78.9%)	
yes	36 (24.5%)	24 (26.7%)	12 (21.1%)	
Heart disease	147 (0)	90 (0)	57 (0)	p = 0.024 (K)
no	121 (82.3%)	69 (76.7%)	52 (91.2%)	
yes	26 (17.7%)	21 (23.3%)	5 (8.8%)	
Lung disease	147 (0)	90 (0)	57 (0)	p = 0.22 (K)
no	123 (83.7%)	78 (86.7%)	45 (78.9%)	
yes	24 (16.3%)	12 (13.3%)	12 (21.1%)	
ASA	146 (1)	89 (1)	57 (0)	p = 0.80 (F)
1	13 (8.9%)	9 (10.1%)	4 (7.0%)	
2	108 (74.0%)	66 (74.2%)	42 (73.7%)	
3	24 (16.4%)	13 (14.6%)	11 (19.3%)	
4	1 (0.7%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	
Preoperative opioid use	147 (0)	90 (0)	57 (0)	p = 0.41 (F)
non	141 (95.9%)	85 (94.4%)	56 (98.2%)	
oui	6 (4.1%)	5 (5.6%)	1 (1.8%)	

Qualitative parameters: Effective (%), χ^2 test (K), Fisher test (F)

Quantitative parameters: Average, Student test (S).

Table 2: Intraoperative period

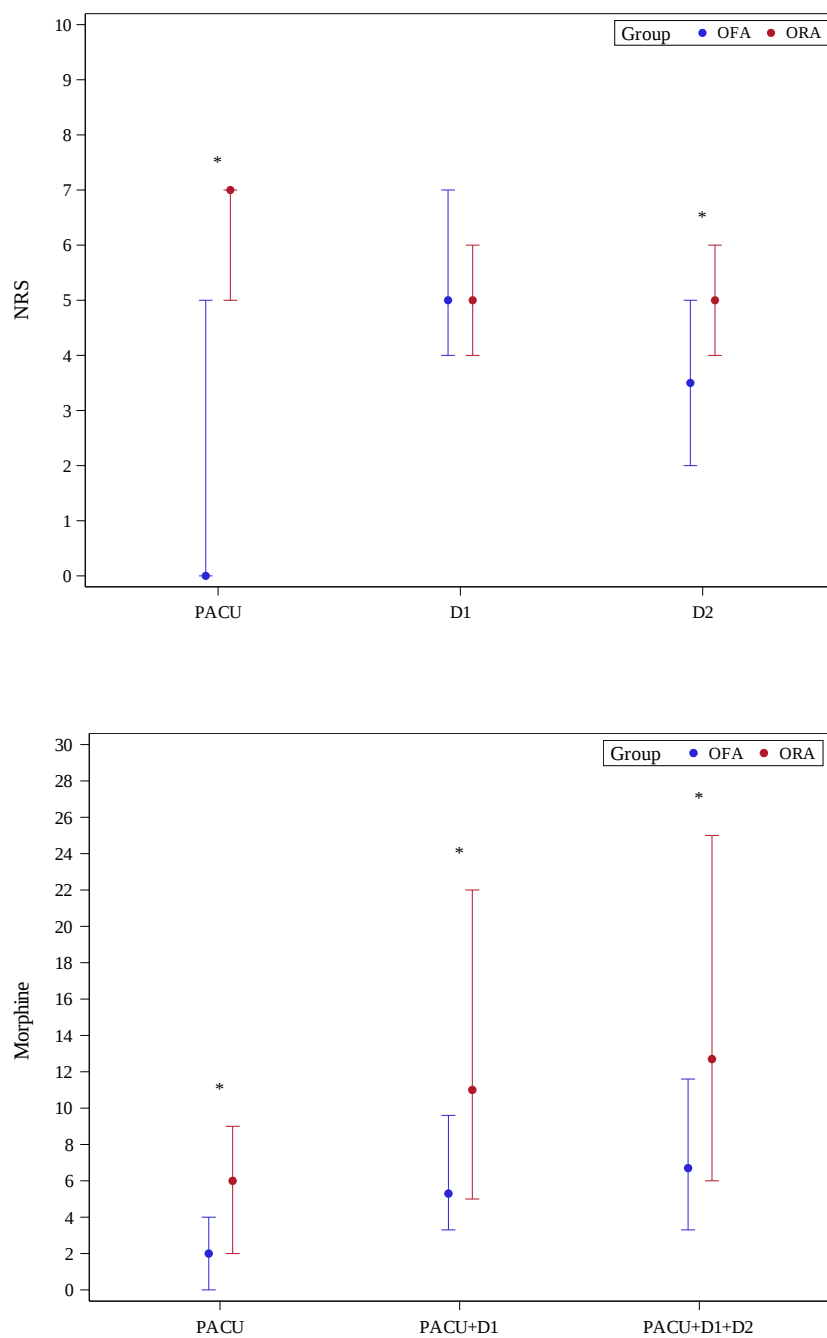
Variables	Total Population (n=147)	OFA (n=90)	ORA (n=57)	P-value
Time length of surgery (min)	142 (5) 242 ± 61	88 (2) 241 ± 65	54 (3) 244 ± 54	$p = 0.81$ (S)
Paracetamol	145 (2)	89 (1)	56 (1)	$p = 0.073$ (F)
No	5 (3.4%)	1 (1.1%)	4 (7.1%)	
Yes	140 (96.6%)	88 (98.9%)	52 (92.9%)	
Nefopam	145 (2)	89 (1)	56 (1)	$p = 0.032$ (F)
No	6 (4.1%)	1 (1.1%)	5 (8.9%)	
Yes	139 (95.9%)	88 (98.9%)	51 (91.1%)	
Kétoprofen	145 (2)	89 (1)	56 (1)	$p = 0.0005$ (K)
No	103 (71.0%)	54 (60.7%)	49 (87.5%)	
Yes	42 (29.0%)	35 (39.3%)	7 (12.5%)	
Tramadol	145 (2)	89 (1)	56 (1)	$p = 0.30$ (F)
No	141 (97.1%)	88 (98.9%)	53 (94.6%)	
Yes	4 (2.8%)	1 (1.1%)	3 (5.4%)	
Opioid	57 (90)	0 (90)	57 (0)	NA
remifentanil	8 (14.0%)	0 (0.0%)	8 (14.0%)	
sufentanil	49 (86.0%)	0 (0.0%)	49 (86.0%)	
atracrium dose (mg)	142 (5) 30 ± 9	88 (2) 31 ± 9	54 (3) 28 ± 8	$p = 0.040$ (S)
Curare: dose/time (mg/min)	138 (9) 0.13 ± 0.03	87 (3) 0.13 ± 0.03	51 (6) 0.12 ± 0.02	$p = 0.005$ (S)
MAC mean (%)	143 (4) 0.9 ± 0.2	89 (1) 0.8 ± 0.1	54 (3) 1.0 ± 0.1	$p < 0.0001$ (S)
CF average	145 (2) 66 ± 9	89 (1) 64 ± 9	56 (1) 71 ± 8	$p < 0.0001$ (S)
MAP average	145 (2) 77 ± 7	89 (1) 79 ± 7	56 (1) 73 ± 6	$p < 0.0001$ (S)
Vasopressors use	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0.70$ (K)
No	24 (16.7%)	14 (15.7%)	10 (18.2%)	
Yes	120 (83.3%)	75 (84.3%)	45 (81.8%)	
Atropine	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0.64$ (F)
No	140 (97.2%)	87 (97.8%)	53 (96.4%)	
Yes	4 (2.8%)	2 (2.2%)	2 (3.6%)	
Ephedrine	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0.017$ (K)
No	76 (52.8%)	40 (44.9%)	36 (65.5%)	
Yes	68 (47.2%)	49 (55.1%)	19 (34.5%)	
Phenylephrine	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0.054$ (F)
No	141 (97.9%)	89 (100.0%)	52 (94.5%)	
Yes	3 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (5.5%)	
Norepinephrine	144 (3)	89 (1)	55 (2)	$p = 0.43$ (K)
No	87 (60.4%)	56 (62.9%)	31 (56.4%)	
Yes	57 (39.6%)	33 (37.1%)	24 (43.6%)	
Transfusion	146 (1)	89 (1)	57 (0)	$p = 0.96$ (K)
No	133 (91.1%)	81 (91.0%)	52 (91.2%)	
Yes	13 (8.9%)	8 (9.0%)	5 (8.8%)	

Qualitative parameters: Effective (%), χ^2 test (K); Fisher test (F)

Quantitative parameters: Average ± standard deviation; Student test (S).

MAC, Minimum alveolar concentration of sevoflurane; MAP, Mean arterial Pressure; CF, Cardiac frequency

Figure 2: Average and inter-quartile interval of the maxNRS and morphine consumption with cumulative dose (MEIV of morphine), in PACU, at D1 and D2



*significantly
maxNRS maximum Numerical Rating Scale; MEIV, mg of equivalent IV morphine; OFA, Opioid Free Anaesthesia; ORA, Opioid Reduced Anaesthesia; PACU, Post Anaesthesia Care Unit; D1, Day 1; D2, Day 2.

Table 3: Morphine consumption

Variables	total population (n=147)	OFA (n=90)	ORA (n=57)	P-value
Dose PACU (MEIV)	147 (0) 4.0 ± 4.7	90 (0) 2.5 ± 3.5	57 (0) 6.4 ± 5.5	
Dose D1 (MEIV)	147 (0) 6.2 ± 7.3	90 (0) 4.8 ± 5.2	57 (0) 8.4 ± 9.5	
Dose D2 (MEIV)	147 (0) 2.3 ± 5.8	90 (0) 1.7 ± 4.3	57 (0) 3.1 ± 7.5	
Total post operative dose (MEIV)	147 (0) 12.5 ± 14.0	90 (0) 9.1 ± 9.9	57 (0) 17.9 ± 17.5	$p = 0.0001$ (W)

Quantitative parameters: Average ± standard deviation; Mann-Whitney Wilcoxon test (W).

PACU, Post Anaesthesia Cure Unit; D1, Day 1st day; D2, 2nd day

MEIV = equivalent dose of 1 mg of IV morphine = 1,5 mg of SC morphine = 3 mg of oral morphine IV; according to Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.

Table 4: ANOVA with repeated measures row of morphine consumption according to the OFA / ORA group

Variable	P
Groupe*Times	$p < 0.0001$

Table 5: Post-hoc with Tukey adjustment

Effect Level	Comparison	P
PACU	OFA vs ORA	$p < 0.0001$
D1	OFA vs ORA	$p = 0.98$
D2	OFA vs ORA	$p = 0.67$

Table 6: Analysis of covariance (MANOVA)

MANOVA of total morphine consumption of group OFA/ORA, adjusted on heart disease, opioid treatment, paracetamol, nefopam, ketoprofen and tramadol (N=145).

Variables	Estimation	P
OFA (ref=ORA)	-27.4101	$p = 0.0004$
Heart disease	0.4759	$p = 0.96$
Opioid treatment	50.1483	$p = 0.0034$
Paracetamol	-12.7436	$p = 0.49$
Nefopam	-16.1584	$p = 0.58$
Ketoprofen	-9.7695	$p = 0.21$
Tramadol	-42.4193	$p = 0.23$

Vu, le Directeur de Thèse

ESTEBE Jean-Yves MD, PhD
CHU Rennes Rue H Lejollée
35000 Rennes

le 24/09/2011


SENIOR DR
N° 155 105 105
Médicine Interne

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Thèse de : ARDANT Elric

Nombre de pages : 63 pages – nombres de figures : 8 – nombres de tableaux : 18

Résumé :

Introduction : L'hépatectomie ouverte est une procédure douloureuse. Les opioïdes, largement utilisés il y a quelques temps, peuvent ralentir la rééducation postopératoire et induire une hyperalgésie. Puisque l'anesthésie sans opioïdes, « Opioid Free Anaesthesia » (OFA) est devenue une pratique courante dans le département de chirurgie digestive du CHU de Rennes, nous avons comparé rétrospectivement les protocoles d'anesthésie sans opioïdes (OFA) et d'anesthésie réduite aux opioïdes, « Opioid Reduced Anaesthesia » (ORA) sur la consommation postopératoire d'opioïdes après hépatectomie.

Méthodes : Dans le protocole ORA, les patients ont reçu une analgésie multimodale : lidocaïne, kétamine, dexaméthasone et opioïdes (sufentanil ou rémifentanil). Dans le protocole OFA, les patients ont reçu un traitement multimodal similaire, mais les opioïdes ont été remplacés par la dexmédétomidine. Le critère de jugement principal était la consommation totale de morphine sur les 48 premières heures post opératoires. Les critères de jugement secondaires étaient la consommation morphinique et l'évaluation de la douleur maximale à l'aide de l'échelle numérique d'évaluation de la douleur maximale, maximum Numerical Rating Scale (NRS_{max}), en salle de surveillance post opérationnelle (SSPI), au premier jour post opératoire (J1) et au 2nd jour post opératoire (J2), ainsi que le traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO). $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Résultats : De janvier à décembre 2018, 90 patients ont reçu le protocole anesthésique OFA et 57 ont reçu le protocole ORA pour une chirurgie de résection hépatique. La consommation totale de morphine à 48h était réduite dans le groupe OFA ($9,1 \pm 9,9$ mg d'équivalent morphine IV (MEIV) vs $17,9 \pm 17,5$ MEIV, respectivement dans les groupes OFA et ORA ; $p < 0,001$).

Conclusion : Comparé au protocole ORA pour la chirurgie hépatique ouverte, le protocole OFA semble plus efficace pour la gestion de la douleur, réduit la consommation de morphine en SSPI, ce qui permet de réduire la consommation totale d'opioïdes postopératoire et réduit la nécessité d'un traitement des NVPO.

Mots clés : anesthésie ; analgésie ; opioïde ; anesthésie sans opioïde ; dexmédétomidine ; chirurgie hépatique

Présentée et soutenue publiquement le **29 mars 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND

Membres du Jury : Professeur Marc LAFFON
Professeur Karim BOUDJEMA
Docteur Thomas GUILLEM

Directeur de thèse : Docteur Jean Pierre ESTEBE