

2021-2022

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Comparaison d'un protocole anesthésique sans utilisation de produit morphinique (*Opioid free anesthesia* – OFA) à un protocole standard sur la récupération post-opératoire précoce et tardive.

The effect of opioid-free anesthesia protocol on the early quality of recovery after major surgery (SOFA trial): study protocol for a prospective, monocentric, randomized, single-blinded trial

Etude SOFA

PESSIOT-ROYER Solène

Né le 14 septembre 1994 à Nîmes (30)

PERRAULT Tristan

Né le 11 février 1994 à Avallon (89)

Sous la direction de M. LÉGER Maxime

Membres du jury

M. le Professeur LASOCKI Sigismond	Président
M. Le Dr LÉGER Maxime	Directeur
Mme le Dr COSTEROUSSÉ Fabienne	Codirecteur
M. le Dr RINEAU Emmanuel	Membre
M. le Professeur VÉNARA Aurélien	Membre
Mme le Dr STOYANOV Alexandra	Membre

Soutenue publiquement le :
17 octobre 2022



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Solène PESSIOT-ROYER
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **09/10/2022**

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Tristan PERRAULT
Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **09/10/2022**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr
Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie

FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine

ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie

COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie

SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
ATER		
Arrivée prévue nov 2021	Immunologie	Pharmacie
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
AHU		
CORVAISIER Mathieu	Pharmacie Clinique	Pharmacie
IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

Remerciements de Solène Pessiot

A Monsieur le Professeur Sigismond Lasocki, pour avoir accepté de présider notre jury de thèse, pour ces retours constructifs dans le cadre de la publication de l'article de protocole, et pour toutes ces heures de pédagogie en Réanimation Chirurgicale A durant ce semestre, qui m'ont fait aimer la réanimation.

Au Docteur Maxime Léger, merci de t'être embarqué dans ce projet avec nous et de lui avoir fait prendre la forme et l'ampleur auquel il a abouti. Merci pour tes retours toujours rapides et constructifs, pour ton aide précieuse sur les éléments de méthodologie et les démarches administratives nécessaires à la réalisation de cet essai, et pour la réalisation brillante de toute la partie statistique. Merci pour ton aide concernant la rédaction du protocole et des articles en anglais. Merci d'avoir toujours été disponible pour nous aider quelle que soit l'horaire et le jour, et même pendant tes congés.

Au Docteur-MCU Emmanuel Rineau, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta bonne humeur constante à l'hôpital, et merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir autonomisée au bloc opératoire.

Au Professeur Aurélien Vénara, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour votre accessibilité, votre gentillesse et votre communication au bloc opératoire.

Au Docteur Fabienne Costerousse, merci pour avoir été la première à me proposer ce sujet de thèse, pour avoir pensé à faire participer Maxime, et pour nous avoir aidé à lui donner sa forme définitive. Merci pour tout ce que vous m'avez appris en anesthésie, des connaissances théoriques et pratiques, de l'intubation à la péri-rachi combinée. Merci pour avoir toujours été de bonne humeur, pour tous ces moments de rire au bloc d'ORL, pour m'avoir laissée induire un patient pour la première fois, et m'avoir fait confiance. Merci pour votre disponibilité (même quand je vous téléphonais alors que vous étiez sur votre vélo !), vos remarques constructives et votre soutien dans quelque domaine que ce soit. Merci de votre joli cadeau et d'avoir été là pour notre mariage civil.

Au Docteur Alexandra Stoyanov, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta gentillesse, ton soutien, ta disponibilité, et ta bonne humeur. Merci pour m'avoir aidé à poser mes premières péridurales dans la bienveillance. Merci pour ton enthousiasme et ta participation active au recrutement de SOFA.

A mon co-thésard Tristan, merci pour tout le travail réalisé ensemble, pour ta réactivité, et ton enthousiasme sur ce projet. Je salue ta virtuosité informatique qui nous a permis de tout boucler dans les temps.

Au Docteur Julie Debiasi, merci pour ton investissement énergétique dans le recrutement et la réalisation des anesthésies dans le cadre de SOFA au bloc Robert Debré. Merci de nous avoir aidé également dans l'organisationnel de la mise en place de l'étude au bloc, en étant l'un des moteurs pour convaincre les IAD et les chirurgiens. Nous regrettons ton départ.

Au Docteur Sarah Guérin, merci de m'avoir partagé ton expérience de thèse sur l'OFA. Merci pour ta bienveillance et tes apports constructifs lorsque tu étais séniorisée à la maternité. Merci pour ta participation active et ton recrutement dans SOFA.

Au Docteur Charlotte Couteaux et au Docteur Flore Richard, merci pour votre participation enthousiaste à SOFA et pour avoir inclus à vous deux un bon tiers de nos 140 patients ! Merci pour tout ce que vous m'avez appris en Anesthésie Pédiatrique, toujours dans la bonne humeur et la bienveillance.

A tous les médecins du département d'Anesthésie-Réanimation du CHU d'Angers, du CH de Cholet et du CH de Château-Gontier, merci pour votre pédagogie et pour m'avoir accompagnée sur le chemin de l'internat durant ces quatre ans. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A toute ma famille, et notamment à ma maman, qui a toujours cru en moi dès ma naissance à 27+3 SA. Merci pour tout le soutien apporté durant ces vingt-huit dernières années et plus particulièrement ces dix dernières années d'études de médecine. Tout cela n'aurait pas été possible sinon. Merci Maman pour ton enthousiasme et ton optimisme constant, ton écoute, et tes conseils.

REMERCIEMENTS

A mes amis, pour leur soutien, de près ou de loin. Dans le désordre :

Merci Marylise Marchenay pour être cette oreille attentive et partager toutes mes idées les plus farfelues depuis une quinzaine d'années, merci pour ce Sherlock que tu incarnes si bien et dont tout Watson a besoin !

Merci Louise Devaux pour toutes ces heures de discussion stimulantes à refaire le monde, merci m'avoir fait découvrir le goût du thé et pour avoir partagé avec moi ce superbe voyage à Barcelone.

Merci Bénédicte Facq ou Madame Breffail plutôt, pour ces presque vingt ans d'amitié, à avoir supporté tous mes délires et toutes mes obsessions sur un certain J.D. à l'époque, et plus sérieusement, à avoir tout à fait rempli ton rôle d'agence matrimoniale 😊.

Merci ma Justine, ma cousine de sang, ma sœur de cœur, ma meilleure amie ; merci pour tous les moments merveilleux passés avec toi.

Merci Marine Rolland, nouvellement Madame Forma, pour ces cinq années d'études de médecine ensemble pour toutes ses soirées les plus folles, ces congrès faluche, et ce soutien inconditionnel pendant tous les moments les plus difficiles.

Merci Sarah Rivier, Léa Veyrune, et Maëli Loisy pour tous ces week-ends d'A.U.R.J.I.E, de CRIT, de festival, toutes ces folies qui nous faisaient tant de bien. Merci Clara Gromoff pour ton aide et ton soutien précieux en D4, pour tes magnifiques galas de danse, et ton côté totalement déluré quand tu te lâches (j'adore quand tu dances la valse toute seule à 3h du matin !). Merci Joulia Sabbagh-Bana pour ta constance, ta présence tout au long de l'externat, ton écoute, ton soutien, et pour avoir visité Angers avec moi avant les choix de l'internat (dommage que ça ne t'est pas convaincue d'y rester mais bon, j'avais Gaëtan n'y était pas !).

Merci à tous mes cointernes angevins et notamment Axel et Cécile pour tous ces moments d'exception autour d'un bon (et souvent trop copieux et trop arrosé !) dîner.

Merci Manon Ferra pour ton soutien et ta complicité, notamment concernant la découverte des coutures (parfois curieuses !) de notre belle-famille commune 😊.

Enfin, merci à toi Thibault, pour ces sept ans d'échanges, de discussion, de voyages et de partage, savoir me faire rire dans n'importe quelle situation, et pour tous ces moments magiques que nous avons partagés. Tu es mon bonheur au quotidien, je t'aime.

REMERCIEMENTS

Remerciements de Tristan Perrault :

Au **Pr Sigismond Lasocki**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer notre travail, ainsi que vos retours dans les différentes étapes de notre projet. Merci également pour vos enseignements tout au long de mon internat, et veuillez recevoir ici toute l'expression de ma gratitude.

Au **Dr Fabienne Costerousse**, qui m'avez accompagné dès mes premiers jours d'internat dans cette belle spécialité qu'est l'anesthésie-réanimation. Merci pour votre bienveillance et votre patience, et merci également pour ce projet dont vous avez posé les bases, et qui grâce à vous a grandement évolué. Je vous suis très reconnaissant de faire partie de ce jury.

Au **Dr Emmanuel Rineau**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de tes retours dans le développement de ce travail, ainsi que pour tes enseignements durant mon internat, c'est un honneur de t'avoir dans ce jury de thèse.

Au **Pr Aurélien Vénara**, merci de votre intérêt pour mon travail et de l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici toute l'expression de ma gratitude.

Au **Dr Alexandra Stoyanov**, merci beaucoup d'être présente dans notre jury de thèse et d'évaluer ce travail. C'est un plaisir d'avoir travaillé à tes côtés durant ces années d'internat, ta bienveillance et ton énergie au bloc et en garde sont grandement appréciées ! C'est un honneur de t'avoir dans notre jury aujourd'hui.

Et enfin, au **Dr Maxime Léger**, on ne pourra jamais te remercier assez de ton investissement et de tes conseils précieux pour ce travail. Toujours disponible pour nos questions, tu as su nous guider pour faire de ce travail ce qu'il est aujourd'hui, et tu as réussi l'exploit de relire toute notre thèse en un temps record, alors même que tu t'occupes de (quasiment) toutes les autres thèses du DAR. Rien que pour ça, tu as mon admiration et mon respect !

Un grand merci également à tous les médecins, IADE et infirmières que j'ai pu croiser durant mon internat, qui ont tous à leur façon participé à ma formation, aux différents conseils et astuces qui m'ont permis d'en arriver jusque-là, et qui m'ont confirmé que j'avais fait le bon choix en venant à Angers en Anesth-Réa ! Une pensée particulière aux **Dr Foignot** et **Dr Labruyère** à Dijon, qui ont été un déterminant majeur de mon parcours de médecine, qui m'ont initié aux arcanes mystérieuses du souffle et de la ventilation, et qui m'ont donné le goût des soins intensifs. Merci beaucoup.

Un grand merci à **Solène**, de m'avoir proposé ce sujet avec toi ! Je suis très content d'avoir réalisé ce travail à tes côtés, et je pense qu'on peut être fier de nous ! Toutes ces heures passées à épurer les planning de consult', à traverser tout le CHU pour récupérer des questionnaires auront payé !

REMERCIEMENTS

À **mes parents** bien évidemment, mes vieux, qui sont responsables à hauteur de 90% de mon parcours. Vous avez toujours été là pour me soutenir, sur tous les plans, que ce soit des encouragements pour les études ou les concours jusqu'au soutien moral quand une canalisation lâche dans le mur à 23h... Vous m'avez appris à m'intéresser à tout, me questionner sur tout, l'importance du travail et surtout à avoir beaucoup d'humour. Sans vous, je ne serais jamais arrivé jusqu'ici, j'aurais fini conducteur de bus, ou pire, prof à l'éducation nationale. Vous avez bien bossé. Je vous aime.

À **mon frère**, que ce soit pour monter des tables ou faire des trous dans le mur, on peut compter sur toi. Même si on est rarement d'accord sur tout, le même sens de l'humour nous habite, et c'est peut-être le plus important. Surtout, merci d'être là pour confirmer mon statut de favori dans la fratrie.

À mes **grands-parents**, à qui je dois énormément aussi, qui m'avez toujours soutenu et aidé, vous avez toujours été là pour moi. Des vacances de Torreilles-Plage à celles de Morlaix, en passant par Carnac et la Trinité, jusqu'à l'aquarium de Monaco, je n'ai que des souvenirs heureux avec vous. Je vous aime énormément. Une pensée particulière à mon grand-père, je pense fort à toi.

À toute **l'équipée dijonnaise**, qui ont fait de ces années de médecine un pur bonheur et pendant lesquelles, on s'est quand même bien marré (« On n'est peut-être pas les plus malins, mais on rigole bien ») :

Tom, en fidèle représentant icaunais, ton amitié m'honore, et je suis bien content d'avoir réalisé cette année recherche en ta compagnie ! Que de chemin parcouru depuis la P2, des rues de HK au sommet du piton des neiges, on a vécu l'aventure, la vraie ! Cet internat n'aurait pas été le même sans nos discussions éclairées sur l'état du monde et sans tes explications sur la fuite tricuspide, aussi merci de m'avoir convaincu de venir à Angers. J'espère te compter encore de très nombreuses années parmi mes amis ;

Marie, le bon Dr Perraud, qui aurait pu deviner lors des premières colles de PACES, que 10 ans plus tard, nous aurions bâti une amitié franche, sincère et virile ? 10 ans bien remplis, que ce soit par nos performances linguistiques au Chili, ou bien notre amour commun de la comédie anglaise, et de tous ces moments qui font qu'aujourd'hui je suis content de compter parmi mes amis proches. « *I'm disabled* ! »

Julien, autre représentant de l'Yonne, notre président à tous ! Celui qui m'a appris que « le plus important, c'est de maintenir l'illusion ». Quand je vois où tu en es aujourd'hui, je pense que tu avais raison. Merci de faire partie de mes amis

Mathieu, Mammouth, président émérite du CEMU (la comptabilité s'en souvient encore), joueur assidu de badminton, dont on attend encore les résultats du HLA-B27. Merci d'être l'organisateur des vacances les plus reposantes que j'ai connu, et de partager le même sens de l'esthétisme que moi (tmtc).

Valentin, Siauvé, un exemple pour nous tous. Je ne peux malheureusement pas faire 6 pages de remerciements (contrairement à certains), aussi je ferai au plus simple : ton humour et ton phlegme sont admirables et ont apporté beaucoup à ce groupe.

Rémi, le plus grand (littéralement), maître incontesté des soirées et chanteur hors-pairs, on a passé de sacrés moments durant toutes ces années, et ça continue encore ! Je suis très content de te compter parmi mes amis, et je l'espère pour de nombreuses années à venir !

Matthieu, orthopédiste de son état, compagnon de même, élément indissociable de ce groupe, j'aurais aimé être présent à ta thèse, à charge de revanche !

Virgil, le forain, toujours de bonne humeur, toujours plein de bon sens, mais aussi complètement fou, c'est un miracle que tu sois toujours en vie malgré ton passé de cracheur de feu. J'espère qu'on se reverra bientôt !

Baptiste, Marie, Margot, Marie, Maxime et Étienne merci également d'avoir fait partie de ce groupe et de votre amitié, qui a participé à forger des souvenirs impérissables ! Comme disait Céline Dion, « Je ne vous oublie pas... »

REMERCIEMENTS

PJ, bien sûr que je n'allais pas t'oublier, ta mère ne me l'aurait pas pardonné. Tu es généreux, empathique, tu as le souci de l'autre, tu sais entretenir les amitiés et tu as toujours une attention particulière pour ton prochain. Et malgré ça, tu es devenu un de mes meilleures amis. Merci d'avoir été là toutes ces années, et j'espère que ça va continuer encore longtemps !

Aux potos de l'internat,

Estelle (Ui !) **Lise (Liche Mougado)**, **Youssef, Julien et Elias**, on a passé des supers moments ensemble, aussi bien à l'internat qu'en coloc, et je n'aurais pas pensé qu'il était encore possible de se faire d'aussi bon potes encore après !

À tous ceux que j'ai rencontré pendant cet internat : **Adèle** Pétruchon, **Achille et Léa** (navigateurs, explorateurs, gaufriers semi-pros), **Éric, Nathalie, Gaëlle, Charline, Victoria, Clément** et ce bon vieux **Magide** : en co-internes, on ne pouvait rêver mieux ! Merci.

Enfin, un grand merci à **Rodolphe**, chef de la clinique à seulement 30 ans, de m'avoir soutenu tout au long de cette année, pour tous tes conseils éclairés, tes relectures approfondies, de tout ce qu'on a pu partager ensemble et de ce qui est encore à venir ! Grâce à toi, j'ai vraiment compris l'importance du diabète et de la T3. Je t'aime.

« *Bien que probable, le pire n'est pas certain* »

- J-J C

Liste des abréviations

BPI	Brief Pain Inventory Questionnaire Concis de la Douleur
CPSP	Chronic Post Surgical Pain
DN4	Douleur Neuropathique en 4 questions
EN	Échelle Numérique
ENT	Ears, Nose, Throat
EQ-5D-3	Score Euroqol-5 dimensions – 3 levels
EVA	Échelle Visuelle Analogique
fQoR-15	French version of Quality of Recovery 15 items Version française du questionnaire Quality of Recovery en 15 questions
IV	Intra Veineux
NVPO	Nausées et vomissements post-opératoire
OFA	Opioid-free Anesthesia (Anesthésie sans Opioïdes)
PACU	Post Anesthesia Care Unit
PCA	Patient Controlled Analgesia Analgésie contrôlée par le patient
PO	Per-Ors
POMS	Post Operative Morbidity Survey Enquête de morbidité post-opératoire
POVN	Post-Operative Vomiting and Nausea
SBP	Systolic Blood Pressure
SORT	Surgical Outcome Risk Tool
SSPI	Salle de surveillance post-interventionnelle
USC	Unité de Surveillance Continue
VAS	Visual Analogical Scale

Plan

INTRODUCTION

ARTICLE

THE EFFECT OF OPIOID-FREE ANESTHESIA PROTOCOL ON THE EARLY QUALITY OF RECOVERY AFTER MAJOR SURGERY (SOFA TRIAL): A PROSPECTIVE, MONOCENTRIC, RANDOMIZED, SINGLE-BLINDED TRIAL

- 1. Abstract**
- 2. Introduction**
- 3. Methods**
 - 3.1. Participants**
 - 3.2. Eligibility, randomization, and blinding**
 - 3.3. Intervention**
 - 3.4. Outcomes**
 - 3.4.1. Primary outcome**
 - 3.4.2. Secondary outcomes**
 - 3.5. Sample size**
 - 3.6. Follow-up**
 - 3.7. Safety**
 - 3.8. Statistical analysis**
- 4. Results**
 - 4.1. Patients and inclusions**
 - 4.2. QoR at H24, H48 and H72**
 - 4.3. Outcomes at 3 months**
 - 4.4. Exploratory outcomes**
 - 4.5. Sensitivity analysis**
- 5. Discussion**

REFERENCES

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

THE EFFECT OF OPIOID-FREE ANESTHESIA PROTOCOL ON THE EARLY QUALITY OF RECOVERY AFTER MAJOR SURGERY (SOFA TRIAL): STUDY PROTOCOL FOR A PROSPECTIVE, MONOCENTRIC, RANDOMIZED, SINGLE-BLINDED TRIAL

- 1. Abstract**
- 2. Background**
- 3. Methods**

- 3.1. Participants
- 3.2. Information of patients
- 3.3. Randomization and blinding
- 3.4. Intervention
- 3.5. Outcomes
 - 3.5.1. Primary outcome
 - 3.5.2. Secondary outcomes
- 3.6. Sample size
- 3.7. Follow-up
- 3.8. Safety
- 3.9. Data collection and study monitoring
- 3.10. Statistical analysis
- 3.11. Type I error management

4. Discussion

5. Trial status

REFERENCES

The effect of opioid-free anesthesia protocol on the early quality of recovery after major surgery (SOFA trial): study protocol for a prospective, monocentric, randomized, single-blinded trial

Maxime Léger^{1,2*}, Tristan Perrault¹, Solène Pessiot-Royer¹, Elsa Parot-Schinkel³, Fabienne Costerousse¹, and Sigismond Lasocki¹

1. Département d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

2. INSERM UMR 1246 - SPHERE, Nantes University, Tours University, Nantes,

3. Centre Hospitalier Universitaire d'Angers,

Département de Biostatistiques et Méthodologie, Angers, France.

Répartition du travail

Solène Pessiot-Royer

Revue de la littérature/bibliographie, screening des patients et recueil des données, surtout sur la partie récupération post-opératoire immédiate et données d'hospitalisation. Écriture et finalisation du projet, avec publication du protocole de l'étude, et en vue des résultats pour soumission d'un article sur cette partie.

Tristan Perrault

Revue de la littérature/bibliographie, screening des patients et recueil des données, surtout sur la partie récupération post-opératoire tardive et douleur chronique, et données d'hospitalisation. Écriture et finalisation du projet, avec publication du protocole de l'étude, et en vue des résultats pour soumission d'un article sur cette partie.

INTRODUCTION

L'anesthésie moderne débute à la fin du 19^{ème} siècle et a depuis rencontré plusieurs phases d'évolution. Tout débute avec le développement des gaz anesthésiants et la première anesthésie générale à l'éther, réalisée à Boston le 16 octobre 1846 pour une extraction dentaire par William Morton (1). La méthode s'est répandue et les effets indésirables ont rapidement été rapportés, avec la déclaration de toux et spasmes laryngés provoqués à l'inhalation du gaz, ou même les vomissements en cas de repas pris dans les heures précédentes. Il faut attendre la fin des années 1930 pour que les premiers barbituriques intra-veineux soient utilisés (2). Le thiopental devient alors l'anesthésique de choix pendant la seconde guerre mondiale, jusqu'à l'attaque de Pearl Harbor en 1941, où les chirurgiens notent une surmortalité des soldats en choc hémorragique (3). En 1946, les Dr Gray & Halton décrivent devant la *Royal Society of Medicine of London* le concept d'anesthésie balancée, posant les premiers jalons des protocoles d'anesthésie actuels, associant des anesthésiques intra-veineux avec des anesthésiques volatils (i.e., le chloroforme ou le protoxyde d'azote avec le thiopental), et combinant un curare (la d-tubocurarine) pour atteindre un niveau d'anesthésie satisfaisant tout en réduisant les doses (4). Le recours aux opioïdes date de 1962, par l'ajout du fentanyl, opioïde de synthèse découvert en 1960 par Paul Janssen, et qui permettait d'obtenir une meilleure stabilité hémodynamique durant la chirurgie (5). L'intérêt théorique du recours aux opioïdes repose sur la notion de retentissement cardio-vasculaire de la douleur (6,7). On suppose donc que les morphiniques permettent de diminuer les réponses vaso-motrices et vagales en diminuant la transmission nociceptive et végétative. Par la suite, les gaz anesthésiants halogénés émergent pour devenir une alternative de choix dans l'entretien anesthésique, parmi lesquels nous pouvons citer : l'halothane, l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane. Mais leur utilisation reste associée aux morphiniques intra-veineux (8).

Si les molécules opioïdes semblent faire partie intégrante de l'anesthésie générale, plusieurs épisodes ont conduit progressivement à une vigilance et à des décisions politiques de santé publique concernant leur utilisation. La fin du 19^{ème} siècle, marquée par la multiplication des conflits armés en Europe et aux États-Unis, conduit à l'utilisation régulière et large de la morphine injectable à visée antalgique. Les premières descriptions d'addiction aux morphiniques remontent à cette époque (9). Dans la société civile, l'usage des morphiniques oraux se répand aussi, avec par exemple la commercialisation dès 1898 d'un sirop antitussif à base d'héroïne (10), favorisant son mésusage. C'est en octobre 1908, qu'en France, un décret institue le strict contrôle du commerce et de la consommation d'opium (11), et dont le pendant américain (i.e., le Harrison Narcotics Tax Act) est établi en 1914 pour réguler la distribution et le commerce d'héroïne, opium, et cocaïne (12).

La crise des opioïdes actuelle débute dès les années 1990 avec l'arrivée sur le marché américain de l'oxycodone à libération prolongée, qui bénéficie d'une large campagne publicitaire et de l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA). Cette organisation statue alors que le risque d'addiction induite par l'OxyContin® est très rare (13). Cette molécule, surnommée l'héroïne du pauvre aux États-Unis (i.e. *hillbilly heroin*), fait le lit de l'addiction aux morphiniques. L'usage détourné du fentanyl continue d'être responsable de la moitié des décès liés aux surdosages en opioïdes, et est la première cause de mortalité par overdose aux USA en 2016 (14). Dès 2016, le programme SOS (« Stop Overdose Safely ») est lancé par l'Organisation Mondiale de la Santé, pour permettre l'apprentissage des signes d'overdose en opiacés et des premiers soins d'urgence, dont la distribution de plus de 40 000 kits de Naloxone à travers le monde (14) . En 2022, le Rapport Européen sur les Drogues, de l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) déplore l'arrivée sur le marché noir de six nouveaux opioïdes de synthèse durant l'année 2021, avec le recul du fentanyl et de l'héroïne au profit de ces autres substances opioïdes (15).

À partir des années 2000, la place des morphiniques au sein des protocoles d'anesthésie, mais également dans son utilisation en phase post-opératoire est questionnée. Leur moindre efficacité sur la douleur provoquée aux efforts, leurs effets indésirables invalidants (nausées, vomissements, rétention d'urine, constipation, somnolence, bradypnée), l'hyperalgésie ou les douleurs chroniques qu'ils peuvent induire, entraînent l'émergence du concept d'analgésie balancée visant l'épargne morphinique (16). C'est dans ce contexte que les premières techniques d'anesthésie générale sans morphinique ou *Opioid Free Anaesthesia* (OFA) ont vu le jour, avec un premier case-report publié en 2009 aux États-Unis. Celui-ci rapporte une anesthésie générale sans opiacés, effectuée pour une adénectomie cervicale chez une patiente de 45 ans souffrant de névralgie occipitale réfractaire, et qui avait bénéficié d'un sevrage en morphinique avant la chirurgie. Le protocole anesthésique associait une prémédication par midazolam et kétorolac, puis une combinaison d'hypnotiques (la dexmédétomidine, la kétamine et du propofol) et une curarisation par rocuronium. Il n'avait pas été rapporté d'incident per ou post-opératoire notable pendant la période de suivi d'un mois après la chirurgie (17). L'utilisation de l'OFA s'est ensuite démocratisée, et le nombre d'études s'intéressant à ce sujet a augmenté depuis les années 2010. Ce protocole est souvent présenté comme permettant une meilleure récupération post-opératoire et un meilleur vécu par le patient de la période post-opératoire (18,19). Pourtant, il n'existe que deux études randomisées contrôlées ayant évalué l'impact de l'OFA sur la récupération post-opératoire avec un questionnaire dédié, et sur des chirurgies spécifiques (chirurgie cancérologique du sein et chirurgie gynécologique par coelioscopie) (20,21). L'autre majorité des études s'intéressent aux échelles de douleurs ou à la consommation de morphiniques en post-opératoire, dont la plupart de ces critères de jugement ne sont plus reconnus comme pertinents (22). À notre connaissance, il n'y a pas non plus d'étude publiée sur l'impact à long terme de l'OFA.

Nous supposons qu'un protocole d'OFA permet d'améliorer la récupération post-opératoire précoce par une diminution de consommation de produits morphiniques et une diminution des effets indésirables induits, et que ce protocole pourrait limiter l'émergence de douleur chronique. C'est dans ce contexte que nous avons décidé d'étudier ces hypothèses, via un essai prospectif, randomisé, contrôlé, chez des patients devant subir une chirurgie majeure, longue et à risque d'induire de la douleur

ARTICLE

The effect of opioid-free anesthesia protocol on the early quality of recovery after major surgery (SOFA trial): a prospective, monocentric, randomized, single-blinded trial

Maxime Léger^{1,2*}, Tristan Perrault¹, Solène Pessiot-Royer¹, Elsa Parot-Schinkel³, Fabienne Costerousse¹, and Sigismond Lasocki¹

1. Département d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

2. INSERM UMR 1246 - SPHERE, Nantes University, Tours University, Nantes, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers,

3. Département de Biostatistiques et Méthodologie, Angers, France.

1. Abstract

Introduction: Opioid Free Anesthesia (OFA) protocols are spreading while evidence on their impact on the quality of recovery (QoR) is still lacking. Avoiding the use of opioids drugs during anesthesia could optimize the analgesic control and enhance the postoperative QoR. This study aimed to compare an OFA protocol versus standard anesthesia protocol on the early QoR.

Material & methods: We performed a prospective randomized, controlled, single-blinded and monocentric trial. Inclusion criteria were all patients undergoing scheduled major elective surgery without bone procedure, and usually requiring opioids during post-operative stay. The study group (OFA group) received a combination of ketamine, lidocaine, clonidine, and magnesium sulfate, while the standard group was based on opioid use. The primary outcome

was the early postoperative QoR, assessed by QoR-15 at 24 hours (H24) after surgery. The secondary outcomes were QoR-15 at 48 hours (H48) and 72 hours (H72) after the surgery, chronic pain incidence and quality of life at 3 months.

Results: Between July 2021 and February 2022, we randomized 136 patients. Most patients are women (87,2%), undergoing major plastic surgery (63.9%), with median ASA score of 1. The anesthesia protocols were respected for 84.6% of the patients in the OFA group, and 83.8% in the control group. The QoR-15 at H24 was 114.9 ± 15.2 in the OFA group versus 108.7 ± 18.1 in the standard group ($p=0,026$). The comparisons of QoR-15 at H48 and H72 also reached the significance: 123.0 ± 13.9 in the OFA group versus 114.3 ± 19.1 at H48 ($p=0.004$) and 129.2 ± 11.9 in the OFA group versus 121.9 ± 19.4 at H72 ($p=0.013$). There was no difference on chronic pain incidence or quality of life at 3 months between the groups. For both groups, no major event was noticed.

Conclusion: For major elective surgeries, OFA protocol optimized the early post-operative QoR reaching the clinical relevance and with safety profile. However, no long-term impact of OFA protocol was found.

2. Introduction

Opioids play an essential part in pain control during anesthesia, even in the “balanced anesthesia” concept. However, opioids are associated with many side effects (e.g., nausea, vomiting, ileus, sedation, delirium, addiction, hyperalgesia) (1). Since the 2000s, opioid-free anesthesia (OFA) protocols have been spreading worldwide in anesthesia daily practice. These protocols avoid using opioid drugs during anesthesia to prevent short and long-term opioid side effects while ensuring adequate analgesic control and optimizing postoperative recovery. The emergence of OFA protocols coincides with the emergence of the “opioid crisis” (i.e., a dramatic increase in opioid addiction and of related death), which is characterized particularly in the USA, by a significant proportion of treatment initiation during the operative period (2,3). This leads scientific societies to reduce patients’ exposure to opioids (4). OFA is based on a multimodal combination of nonopioid agents such as N-methyl-d-aspartate antagonists, anti-inflammatory drugs, local anesthetics, and alpha-2 agonists. Currently, the anesthetic literature regarding OFA remains controversial (5–8). The most high-quality randomized controlled study published was negative but focused only on opioid-related adverse events (9). Suggested effects reported in previous studies of multimodal use of OFA are intraoperative hemodynamic stability (10), analgesic efficacy (11,12), and decreased opioid-associated adverse effects (especially on postoperative nausea and vomiting) (13–15). The application of OFA protocols could also address other effects of opioid use, such as addiction, development of pain chronicity, or even immunomodulation that may negatively impact postoperative infection or cancer (16). Combining all these benefits may improve the overall quality of postoperative recovery (QoR) (11). Our objective was to determine the impact of an OFA protocol versus standard anesthesia protocol (i.e., opioid use during anesthesia) on the QoR after major surgeries.

3. Methods

The complete and detailed study protocol was previously published (17). In this superiority, randomized, controlled, single blinded, single-center trial, we included patients scheduled to undergo elective major surgery (plastic, visceral, urologic, gynecologic, or Ear-Nose-Throat (ENT) surgeries). The patients were allocated to receive either an OFA protocol or a standard anesthesia protocol. The study was conducted at the Angers University Hospital (France). This trial was designed following the Standard Protocol Items (SPIRIT guidelines). This study was approved by the French Institutional Review Board "Eastern III" (Nancy, France, number: 2021- A00364-37) and the National Agency for Drug and Health Product Safety and registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04797312) on 15 March 2021. Patients provided written consent for participation, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

3.1. Participants

Eligible patients were adults (age ≥ 18 years) undergoing a scheduled surgery with an estimated time of 90 minutes or more and supposed to be painful (with the usual need for postoperative intravenous (IV) morphine patient-controlled analgesia (PCA)). The surgical specialties concerned are ENT, plastic, digestive, urologic, and gynecologic surgery. Eligible patients had to be French-speaking and with sufficient cognitive ability to complete a questionnaire. The exclusion criteria were surgery with an orthopedic procedure (e.g., osteosynthesis), need for rapid sequence anesthetic induction, pregnancy or lactation, severe psychiatric or cognitive disorder interfering with questionnaire assessment, body mass index (< 18 or > 39 kg/m²), any contraindication to study drugs, porphyria, uncontrolled epilepsy, unstable cardiac insufficiency, chronic renal or hepatic failure, preoperative bradycardia with an atrioventricular block (2nd or 3rd degree), chronic beta-blocker treatment, and ongoing treatment with a QT interval prolonging drug.

3.2. Eligibility, randomization, and blinding

Patient eligibility was assessed in the medical records and patient inclusion was done during the anesthesia consultation. The included patients were randomized to one of the two groups (OFA or standard anesthesia protocol) by the investigator anesthesiologist on the day or the day before the scheduled surgery. We used a 1:1 ratio and a minimization algorithm (considering the type and the severity of the surgery according to the Surgical Outcome Risk Tool (SORT) score). The anesthesia team performing the general anesthesia was unblinded on the allocation group. The patient was kept blinded to the protocol allocation, as the nurses and the medical team involved in the postoperative care and outcomes evaluation.

3.3. Intervention

The study aimed to compare an OFA protocol to an anesthesia protocol based on standard practices. In both arms, patients underwent general anesthesia. The two protocols are detailed in **supplementary annex p XIII**. We assessed the respect of the allocated protocol: OFA protocol was considered complete if at least two of the following drugs are used between ketamine, lidocaine, clonidine, and magnesium sulfate, and if no intraoperative opioids were used; the standard group was considered complete if lidocaine, clonidine, or magnesium sulfate were not used intra-operatively. Anesthetic monitoring was the same in both groups, including pulse oximetry, electrocardiography, noninvasive blood pressure and/or invasive monitoring when indicated, body temperature, muscle relaxation (train-of-four stimulation), and bi-spectral index. In both arms, anesthesiologists applied actual recommendations regarding antibiotic prophylaxis, protective ventilation, and treatment of peri-operative hypovolemia (18–20). The depth of anesthesia was monitored by a bi-spectral index sensor (target 40–60). Postoperative pain, nausea, and vomiting were managed according to the unit protocols. The use of local or regional anesthesia was allowed in both groups (in the OFA group,

the protocol stipulates not to use opioids as adjuvant). In the PACU, if the patient experienced acute pain, morphine or oxycodone titration was started until pain relief was achieved. Patients were discharged to the ward when their modified Aldrete score was ≥ 12 (21). The doses of opioids (i.e., morphine and oxycodone) were converted into morphine-equivalent doses according to the following rule: 1 mg oral morphine = 1/2 mg oral oxycodone = 1/3 mg IV morphine; 1 mg IV morphine = 1 mg IV oxycodone.

3.4. Outcomes

3.4.1. Primary outcome

The primary outcome was the early postoperative QoR, assessed via the French version of the QoR-15 score (FQoR-15) (22), and measured at 24h after the surgery (H24). The QoR-15 is constructed with 15 items scored on a 10-point scale, with a total score (sum of each item) range from 0 to 150 (0 for very bad recovery and 150 for an excellent QoR). The QoR-15 questionnaires was completed by the patient himself whenever possible, who could be helped by a nurse blinded to the assignment group.

3.4.2. Secondary outcomes

We also measured the QoR-15 score at 48 hours (H48) and 72 hours (H72) after the surgery. The QoR-15 score also be performed through a phone interview if the patient has returned home. We assessed the pain during effort (mobilization, cough or physiotherapy sessions) and the number of postoperative complications according to the POMS (postoperative morbidity survey) classification (23), assessed up to H72. The postoperative consumption of morphine-equivalent was compared between the two groups. The lengths of stay in PACU and in hospital was measured.

The surgeon's and anesthesiologist's satisfactions concerning the anesthesia were assessed after the surgery on a numerical scale (rated from 0 to 10) at H24. We also compared the

patient satisfaction of anesthesia at H24 via a numerated scale from 0 to 10 (0 = not satisfied and 10 = totally satisfied) and the presence or absence of intra-operative memorization.

Three months after surgery, via a phone interview, we evaluated the chronic pain using the Brief Pain Inventory (BPI) (24) in its French short version, the quality of life using the French EQ-5D-3L questionnaire (available on request on <https://euroqol.org/>), and the rate of neuropathic pain diagnosed using the DN-4 questionnaire (25).

3.5. Sample size

According to the database used to assess the French version of the QoR-15 that included 72 patients undergoing gynecologic, digestive, or urologic major surgery, the mean QoR-15 score was 97 at H24, with a standard deviation of 16. Assuming a difference of at least 8 points in the score to considered the clinical significance (26), with a type I error risk of 0.05 in two-sided test and a power of 0.8, the estimated number of patients needed was 126 (63 patients in both groups). By setting a maximal margin of ten percent of missing data (e.g., surgery canceled, lost in follow-up, consent withdrawal) for the primary outcome, we planned to include 140 patients.

3.6. Follow-up

The time T0 (hour 0/day 0) was the time of the surgical incision. The following data were recorded at inclusion: demographic data, weight and height, ASA physical status classification, surgery type, severity according to SORT classification and comorbidities. Surgical and anesthetic data were recorded, including total dose of each medication. In PACU, the total dose of pain medications, the occurrence of any complication, including postoperative nausea and vomiting (PONV), numerical pain rating scale, and PACU length of stay (in hours) were recorded. At H24, H48 and H72, we recorded the following data: QoR-15 questionnaire, maximal numerical effort pain scale, the occurrence of complications (using the POMS classification), morphine consumption, adverse event, and patient satisfaction (only at

H24). During the 7 days after surgery, we collected the daily intrahospital equivalent morphine consumption and the occurrence of surgical revision. Total length of stay and occurrence of in-hospital opioid side effects were recorded at the hospital discharge (or 30 days after surgery). A phone call to the patient was made at 3-month to record the BPI, the DN-4, and the EQ-5D scores.

3.7. Safety

Safety items were collected during follow-up by the anesthesia team and participating investigators during other visits. Various events were collected during the anesthesia and surgery. We compared the patient tolerance to the anesthesia protocols with the assessment of intra-operative hemodynamic status (intra-operative use of vasopressor or cessation of one of the drugs for hemodynamic purposes), heart-rhythm (< 35 or > 140 beats per minute for more than 30 seconds), and anaphylactic reactions. The occurrence of other adverse events that may be attributable to the protocol were collected during the other follow-up visits, and serious one could be noticed at any time during the follow-up (up to 3 months). Details of safety monitoring are available in the supplementary material.

3.8. Statistical analysis

All analyses were performed with R software (version 4.1.3). The main analysis was in intention-to-treat and included all randomized patients. A per protocol analysis was performed as a sensitivity analysis to assess the main analysis robustness. Data are presented by their mean with standard deviation ($m \pm SD$), median with interquartile range (med [IQR]), number with the percentage of sample (%). We managed the type I error (set classically at 5%) in a sequential hierarchical manner (Figure in **supplementary, annex 5**), by sequentially testing the following outcomes: QoR-15 at H24, at H48 and H72, the rates of chronic pain at 3 months

and the quality of life at 3 months. The statistical tests on the other outcomes were exploratory. We used multivariate imputations for chained equations (with five imputations, via the mice package in R) for the outcomes involved in the hierarchical testing, allowing us to perform an intention-to-treat analysis even if missing data. The covariates included in these analyses were the allocation group, and the minimization factors (i.e., the type, and the surgery severity according to the SORT classification). For the primary endpoint, we applied a pooled-linear regression model. This statistical method was also used to analyze the QoR-15 at H48 and H72 as secondary endpoints. The rate of 3-months chronic pain patients was analyzed via a pooled-logistic regression and the EQ-5D visual analog score via a pooled-linear regression. Concerning these outcomes, missing data rates were less than 10% and we did not perform a sensitivity analysis on the missing data. The pain evolution and morphine consumption variation were analyzed using a mixed effects linear regression model. Hospital and PACU length of stays, as well as satisfactions were compared using a linear regression model. The proportion of complications of the POMS were defined as a categorical variable (four levels: no complication, one complication, two complications, and more than 3 complications) and were analyzed using a logistic regression model. The rate of patients presenting neuropathic pain, as well as the proportion of patients experiencing memorizations, was compared by logistical regression models. Pain characteristics described by BPI and the proportion of patients in each of the five scales of EQ-5D were not compared but only described. All statistical analyses were performed by two-sided tests.

4. Results

4.1. Patients and inclusions

From July 2021 to February 2022, we assessed 381 patients for eligibility, and we randomized 136 patients. One patient in the OFA group was excluded after randomization for consent withdrawal. Sixty-eight patients were allocated to standard anesthesia and 67 to the OFA protocol. The allocated protocol was followed for 57 patients (83.8%) in the control group and for 55 (82.1%) in the OFA group. A total of 21 (15.8%) patients did not receive the allocated protocol and two patients in the OFA group had their surgery cancelled after randomization (positive for COVID-19 on the day of their surgery) and were therefore excluded. Three patients in each group were lost to follow-up, including 1 patient deceased in the OFA group. For the final analysis, 65 patients were analyzed in the OFA group and 68 in the control group. The flow-chart is presented in **figure 1**.

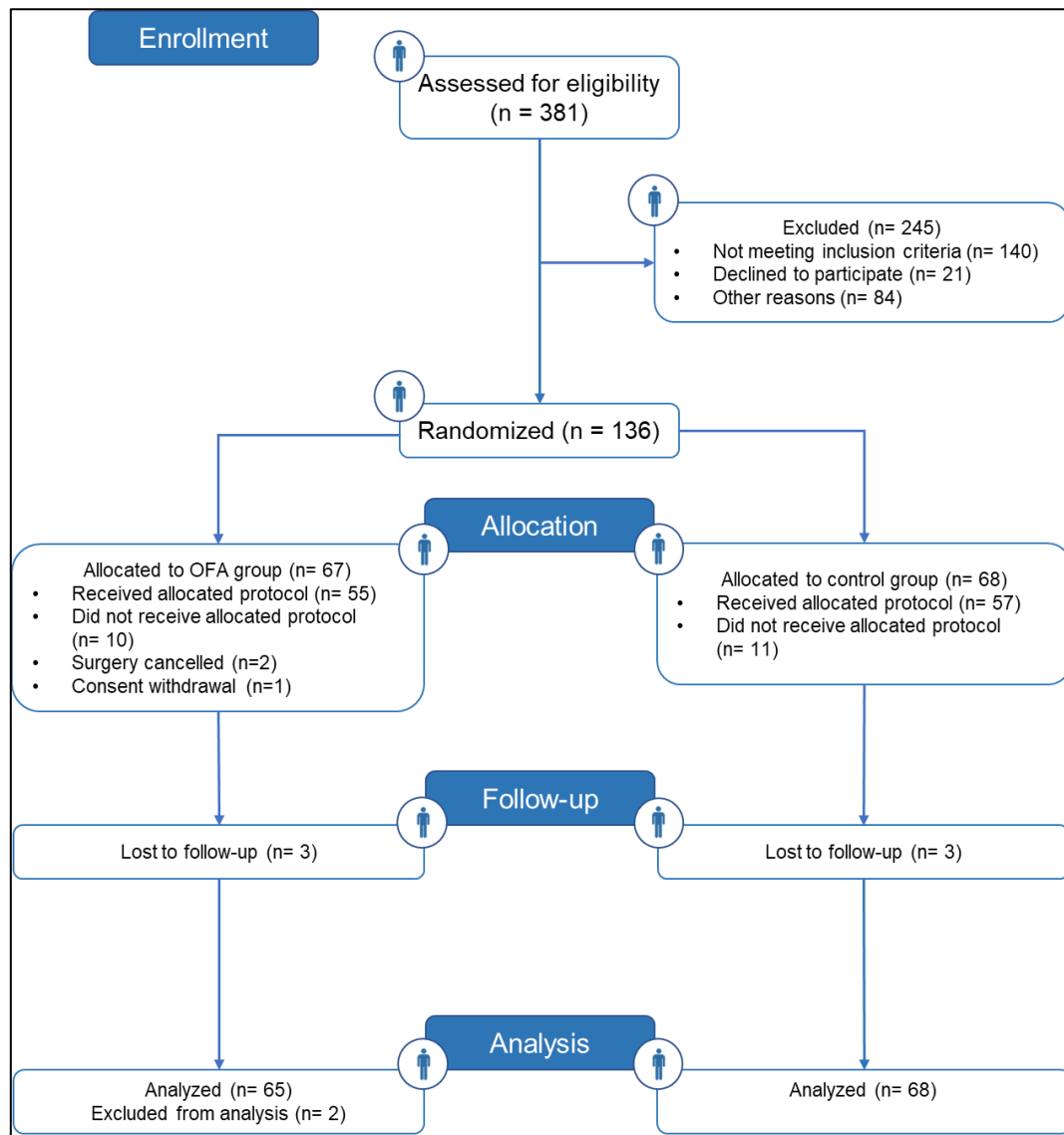


Figure 1- Flow chart

Baseline characteristics of patients are presented in **Table I**. Patient were mostly women (87.2%), undergoing major plastic surgery (63.9%). Only two patients (one in each group) were already on long-term opioid medication. Regarding intra-operative characteristics, the length of surgery was similar in both groups. Intra-operative monitoring was slightly different, as OFA patients had more often bi-spectral index monitoring (30.8% vs 8.8% respectively). Patients' management and drugs used are presented in **Table II**. Ten (15.4%) patients in the OFA group and 11 (16.1%) in the standard group did not receive the allocated treatment, representing 15.8% of all patients.

Table I - Characteristics at baseline

Characteristic	Overall (n=133)	OFA (n=65)	Control (n=68)
Age, years	45.9 ± 15.7	48.0 ± 15.7	43.9 ± 15.6
Women	116 (87.2)	58 (89.2)	58 (85.3)
Weight, kg	74.2 ± 17.9	73.2 ± 17.2	75.9 ± 18.5
Height, cm	163 ± 17	161 ± 19	164 ± 13
Medical history			
Chronic respiratory failure	1 (0.8)	1 (1.5)	0 (0.0)
Sleep apnea, treated or suspected	7 (5.2)	1 (1.5)	6 (8.8)
Diabetes mellitus	9 (6.8)	4 (6.0)	5 (7.4)
Smoker	25 (18.8)	12 (17.9)	14 (20.6)
Hypertension	22 (16.5)	14 (20.9)	9 (13.2)
Chronic renal failure	1 (0.8)	1 (1.5)	0 (0.0)
Alcoholism	5 (3.8)	2 (3.0)	3 (4.4)
Depression	11 (8.3)	5 (7.5)	6 (8.8)
Chronic pain syndrome	2 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
Prostate disorders	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (4.4)
Cancer	18 (13.5)	7 (10.4)	11 (16.2)
Using opioids daily	2 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
Ongoing infection	3 (2.3)	2 (3.0)	1 (1.5)
Type of surgery			
Plastic	85 (63.9)	41 (63.1)	44 (64.7)
Gynecology	21 (15.8)	10 (15.4)	11 (16.2)
ENT	6 (4.5)	4 (6.2)	2 (2.9)
Urology	9 (6.8)	5 (7.7)	4 (5.9)
Digestive	12 (9.0)	5 (7.7)	7 (10.3)
Severity of surgery (SORT score)			
Complex	24 (18.0)	12 (18.5)	12 (17.6)
Major	102 (76.7)	50 (76.9)	52 (76.5)
Intermediate	7 (5.3)	3 (4.6)	4 (5.9)
Score ASA			
1	71 (53.4)	33 (50.8)	38 (55.9)
2	54 (40.6)	29 (44.6)	25 (36.8)
3	8 (6.0)	3 (4.6)	5 (7.4)

4.2. QoR at H24, H48 and H72

The QoR-15 score at H24 was 114.9 ± 15.2 in the OFA group vs 108.7 ± 18.1 in the control group ($p=0.026$) (**figure 2**). The representation of response by items according to the allocation group is represented via a radar plot in **supplementary annex p VIII**.

The QoR-15 score at H48 was greater in OFA group than in control group (123.0 ± 13.4 vs 114.3 ± 19.1 , $p=0.004$), and remained greater at 72h (129.2 ± 11.8 vs 121.9 ± 19.4 , $p=0.013$).

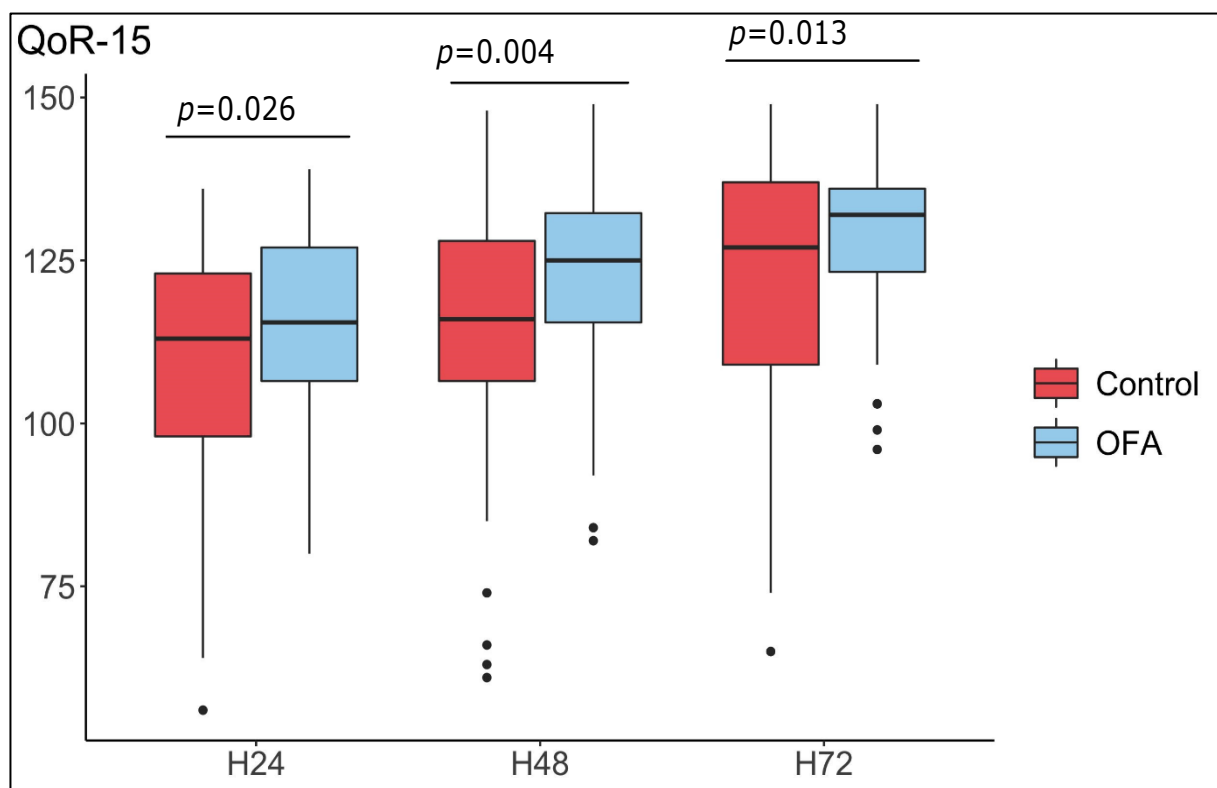


Figure 2 - QoR-15 scores at H24, H48 and H72.

4.3. Outcomes at 3 months

At 3 months, chronic post-surgery pain (CPSP), ascertained with BPI questionnaire, affected 13 (21%) patients in OFA and 20 (30.8%) patients in standard group ($p=0.164$). The main location of the pain was the thorax for 16 patients (6 in OFA group versus 10 in standard group), and the abdomen for nine patients (five in OFA group and four in standard group).

(**Table IV**). Among chronic pain patients, 17 patients (51.5%) (five in OFA group et 12 in control group) had neuropathic pain according to the DN-4 questionnaire.

As the comparison on this outcome did not reach significance, the assessment of quality of life at 3 months was carried out for exploratory purposes (see hierarchical management of type I error). detailed results of EQ-5D-3L questionnaire are presented in **table IV** and **figure 3**. The quality of life at 3 months appeared similar in both groups, and the comparison of visual analogical scale was also similar in both groups (83 ± 14 for OFA group vs. 79 ± 20 for control group, $p=0.212$).

4.4. Exploratory outcomes

The mean satisfaction score regarding the quality of anesthesia for the anesthesiologists was lower in OFA group (7.6 vs 9.3, $p<0.001$), which was consistent with the surgeon's satisfaction (7.1 vs 8.4, $p=0.003$).

In PACU, there was no difference regarding PONV, numerical pain rating scale, length of stay or immediate post-operative complication. However, patients in the OFA group had a longer length of stay in PACU versus standard group (median of 2.2 hours [1.5-2.5] in OFA group vs 1.8 hours [1.4-2.1] in the control group, $p=0.022$).

The median length of in-hospital stay was similar between groups, as the evolution of maximum pain at effort, as well as the morphine-equivalent consumption (**Table III**). Patients in OFA group seemed to have earlier bowel movements ($p=0.024$), with less patients presenting post-operative complications at H24 according to POMS classification ($p=0.002$), but without difference at H48 or H72. Adverse effects related to anesthesia protocol were lower in OFA group vs. standard group (12.3% vs 27.9%, $p=0.043$), and details of each complication are resumed in **supplementary annex p X**.

During surgery, OFA group presented more arterial hypertension (systolic >160 mmHg for more than 5 minutes) than of the standard group (13.8% vs 2.9% respectively, $p=0.049$), with no difference regarding arterial hypotension. There was no other difference in adverse events rates. There was no intra-operative memorization in both groups. One patient in OFA group deceased during hospitalization after a Lewis-Santy procedure with no imputability of the OFA protocol.

Table II - Intra-operative characteristic

Outcome	OFA group	Control group
Lenght of surgery, hours	2.25 [1.60-2.98]	2.03 [1.67-2.60]
Laparoscopic surgery only	11 (16.9)	12 (17.6)
Monitoring and equipment		
Central veinous catheter	1 (1.5)	4 (5.9)
Bi-spectral index monitoring	20 (30.8)	6 (8.8)
Temperature monitoring	58 (89.2)	60 (88.2)
Urinary catheter	9 (13.8)	16 (23.5)
Prophylactic antibiotics	59 (90.8)	64 (94.1)
Anesthesia maintenance		
Halogenated gazes (Desflurane, sevoflurane)	63 (96.9)	65 (95.6)
Total intra-veinous anesthesia	2 (3.1)	3 (4.4)
Curare		
Atracurium	57 (87.69)	58 (85.29)
Cisatracurium	5 (7.69)	3 (4.41)
Rocuronium	1 (1.53)	5 (7.35)
No curare	2 (3.1)	2 (2.9)
Opioids during surgery		
Yes	10 (15.4)	68 (100.0)
No	55 (84.6)	0
Sufentanil	10 (15.4)	64 (94.1)
Dose in µg	37.00 ±21.24	34.98 ±15.03
Remifentanil	0	4 (5.9)
Dose in µg	0	2671 ±950.27
Non-opioid drugs		
Magnesium sulfate	58 (100.0)	0
Dose in mg	2.79 ±0.49	0
Ketamine	65 (100.0)	54 (79.4)
Dose in mg	61.19 ±28.30	23.25 ±12.39
Xylocaine	60 (92.3)	10 (14.7)
Dose in mg	349.83 ±168.22	318.10 ±177.67
Clonidine	57 (87.7)	1 (1.5)
Dose in µg	145.70 ±115.58	150.00 (NA)
Analgesia pre- or per-surgery		
Loco-regional anesthesia (single shot injection or perinervous catheter)	26 (40.0)	32 (47.1)
Epidural catheter	1 (1.5)	2 (2.9)
Surgical injection of local anesthetics	24 (36.9)	37 (54.4)
Acetaminophen	64 (98.5)	68 (100.0)
Nefopam	61 (93.8)	63 (92.6)
Ketoprofen	54 (83,1)	59 (86.8)
Morphin	0	1 (1.5)
Oxycodone	0	4 (5.9)
POVN prophylaxis	61 (93.8)	62 (91.2)
Lenght in PACU, hours	2.17 [1.56-2.5]	1.80 [1.42-2.10]

Table III - In-hospital outcomes

Outcome	OFA group	Control group	<i>p</i> -value
Recovery			
QoR-15 score			
H24	114.9 ± 15.2	108.7 ± 18.1	0.026*
H48	123.0 ± 13.9	114.3 ± 19.1	0.004*
H72	129.2 ± 11.8	121.9 ± 19.4	0.013*
In-hospital outcomes			
Evolution of Morphine-equivalent consumption, mg			0.454
D1	21.0 [6.0 – 36.0]	18.0 [6.0 – 36.8]	
D2	0.0 [0.0 – 3.0]	0.0 [0.0 – 10.0]	
D3	0.0 [0.0 – 0.0]	0.0 [0.0 – 0.0]	
D4	0.0 [0.0 – 10.0]	0.0 [0.0 – 0.0]	
D5	0.0 [0.0 – 0.0]	0.0 [0.0 – 11.5]	
D6	0.0 [0.0 – 0.0]	9.5 [2.3 – 17.5]	
D7	0.0 [0.0 – 0.0]	0.0 [0.0 – 15.0]	
Evolution of Highest VAS score			0.417
First 6h (PACU included)	4.2 ± 2.4	4.1 ± 2.5	
6h-12h	3.0 ± 2.0	2.7 ± 1.9	
12h-24h	3.2 ± 2.3	3.2 ± 2.5	
24h-48h	2.0 ± 2.0	3.5 ± 2.8	
48h-72h	1.6 ± 2.2	3.1 ± 2.5	
POMS H24			0.001
0	26 (38.8)	13 (19.1)	
1	40 (59.7)	48 (70.6)	
2	1 (1.5)	6 (8.8)	
>2	0 (0.0)	1 (1.5)	
POMS H4			0.50
0	62 (92.5)	60 (88.2)	
1	4 (6.0)	5 (7.4)	
2	1 (1.5)	3 (4.4)	
>2	0 (0.0)	0 (0.0)	
POMS H72	4 (6.3)	4 (6.3)	0.89
0	63 (94.0)	64 (94.1)	
1	4 (6.0)	4 (5.9)	
2	0 (0.0)	0 (0.0)	
>2	0 (0.0)	0 (0.0)	
Length before bowel movement, days -median [IQR]	5.00 [4.00-6.00]	5.00 [5.00-7.00]	0.024
Adverse effect related to anesthesia protocol, n (%)	8 (12.3)	19 (27.9)	0.043
Length of hospitalization, days	5.0 [4.0 - 6.0]	5.0 [4.0-8.0]	0.146
* <i>p</i> -values estimates using multivariate models incorporating minimization factors. Bold <i>p</i> -values highlight the significant comparisons of outcomes included in the sequential hierarchical analysis.			
QoR-15: Quality of Recovery 15 items French version; PACU: Post Anesthesia Care Unit; POMS: Post-Operative Morbidity Survey; VAS: Visual Analogical Scale			

Table IV - Outcomes at 3 months

Outcome	OFA group	Control group	p-value
Chronic post-surgical pain at 3 months	13 (21)	20 (31)	0.164*
Neuropathic pain with DN-4 questionnaire †	5 (38.5)	12 (60.0)	0.100
EQ-5D-3L			
Mobility			0.801
No difficulties	58 (93.5)	59 (90.8)	
Some difficulties	4 (6.5)	6 (9.2)	
Self-care			0.190
No difficulties	61 (96.8)	58 (89.2)	
Some difficulties	2 (3.2)	7 (10.8)	
Usual activity			0.077
No difficulties	58 (93.5)	53 (81.5)	
Some difficulties	4 (6.5)	12 (18.5)	
Pain, discomfort			0.250
No pain or discomfort	47 (75.8)	42 (64.6)	
Mild pain	14 (22.6)	19 (29.2)	
Severe pain	1 (1.6)	4 (6.2)	
Anxiety, depression,			0.205
Not anxious or depressed	51 (82.3)	53 (81.5)	
Mildly anxious or depressed	11 (17.7)	9 (13.8)	
Extremely anxious or depressed	0	3 (4.6)	
EQ VAS at 3 months	82.7 ± 14.0	79.5 ± 20.1	0.212*

†: among patients with CPSP at 3 months. **CPSP:** Chronic Post-Surgical Pain; **VAS:** Visual Analogical Scale

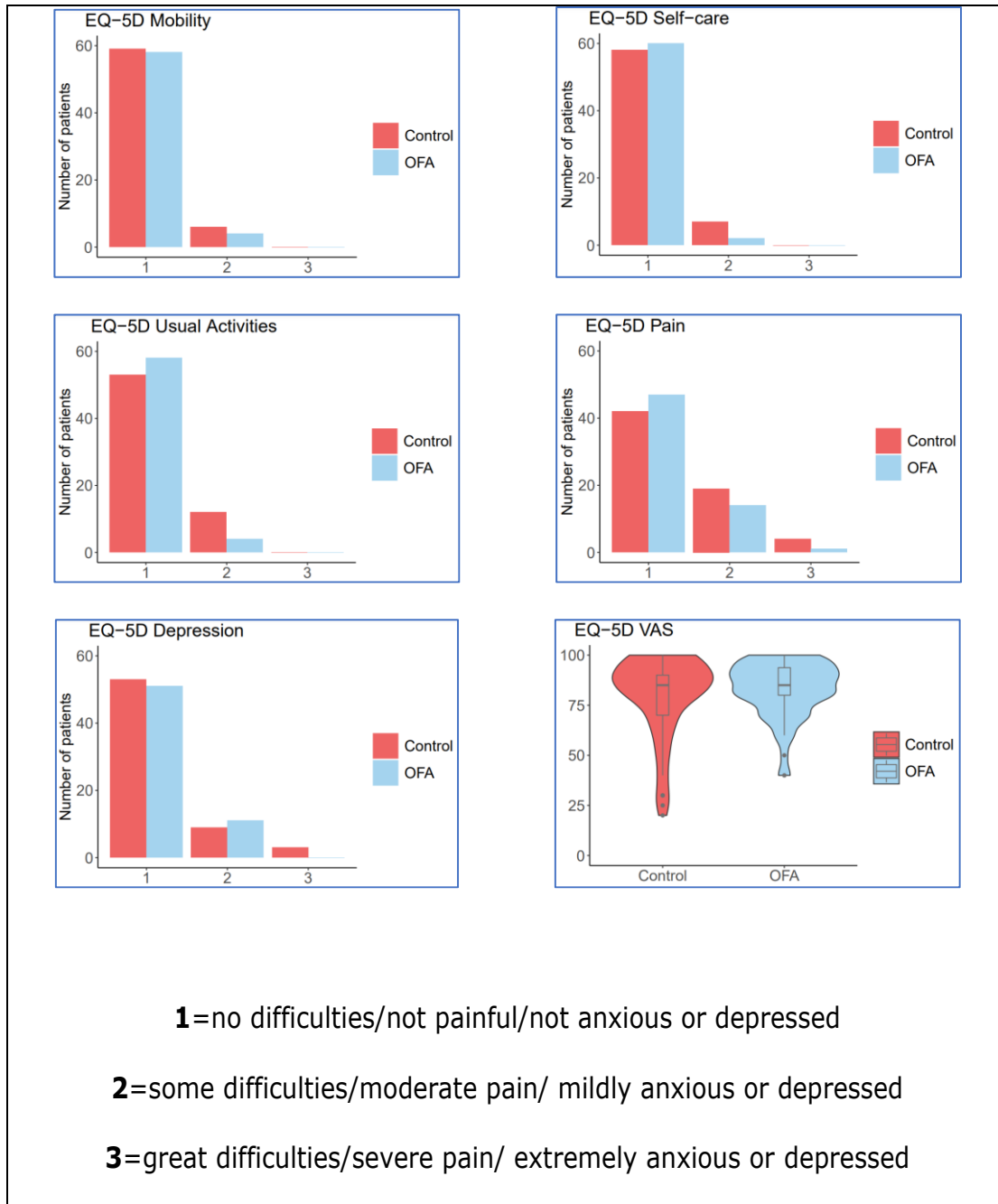


Figure 3 - EQ-5D-3L at 3 months

4.5. Sensitivity analysis

The per-protocol analysis of QoR-15 score at H24 revealed a mean value of 113.5 ± 13.2 in the OFA group vs 107.1 ± 20.8 ($p=0.077$). The QoR-15 value at H48 was 120.0 ± 11.7 in the OFA group vs 108.7 ± 18.6 ($p=0.011$), and 124.5 ± 11.2 at H72 for OFA group vs 113.6 ± 20.3 ($p=0.077$). Concerning the rate of chronic pain at 3 months, the per-protocol analysis notices

10 patients (19.2%) in the OFA group vs. 19 patients (33.9%), $p=0.076$. The analogic quality of life at 3 months was 83.3 in the OFA group versus 79.3 in the control group ($p=0.181$).

5. Discussion

In our study, OFA protocol improved the postoperative QoR up to H72 compared to a standard protocol (i.e., with intra-operative opioids). We followed the patients up to 3 months after their surgery and found no difference in the rate of chronic pain or even their quality of life at 3 months.

These findings for early QoR were consistent with two previous studies which used the QoR-40 at H24 in breast surgery and laparoscopic surgery in gynecology (11,27).. The most recent meta-analysis had already reported benefits of OFA protocols in optimizing the early outcomes, and particularly the rate of PONV by reducing the use of opioids (14). However, the results of meta-analyses need to be interpreted with caution in light of the heterogeneity of the OFA protocols and even the heterogeneity in the quality of the included studies. In our study, by extension with QoR, we found a difference in the complication rate according to the POMS classification at H24, but which was not found at H48 and H72. We also did not find any major difference in the evolution of opioid consumption or in the evolution of pain. This difference could be explained by the use of sufentanil (with relatively low dose of 0.2 $\mu\text{g/kg}$) rather than remifentanil in the standard group. Nevertheless, the importance of acute pain after surgery between the different opioids and their implication in opioid-induced hyperalgesia is not clearly established (28,29). We can also assume that the improvement of the early QoR observed in the OFA group was not simply due to sparing opioids and could also be attributable to other effects (e.g., anti-inflammatory, reduction of the neuro-humoral response).

We also assessed chronic post-surgery pain (CPSP) at 3 months and found a non-significant difference, with an incidence of 31% in the control group and 21% for the OFA group. Those rates were similar to previous studies (30–32). The main locations of CPSP were the thorax and the abdomen which can be explained by the predominance of mammoplasty and abdominoplasty in the surgical procedures performed. Previous studies found a rate of CPSP between 20% and 30% for these types of surgeries (31,33,34). Overall, in our study, we could not conclude to the superiority of an OFA protocol to improve the quality of life or the incidence of CPSP at 3 months. To our knowledge, our study was the first interventional trial to have investigated the impact of an OFA strategy on chronic pain constitution and longer-term quality of life.

Regarding the intra-operative outcomes, OFA patients presented more hypertension than those in the control group, and the standard protocol seems to provide a more stable hemodynamic status, which was the original goal of opioids in anesthesia (35). The hemodynamic lability didn't increase intra-operative adverse event or surgical complications (particularly blood loss). In contrast to the POFA study (which compared the use of remifentanyl to dexmedetomidine) (36), we did not notice severe more bradycardia and hypoxemia during anesthesia. This can be explained by the use of clonidine as an α_2 -adrenoreceptor agonist in our protocol (instead of dexmedetomidine), which seemed to be less responsible for episodes of bradycardia (37).

We defined the correct respect of the OFA protocol if at least two of the molecules among clonidine, magnesium sulfate, lidocaine and ketamine were used. We deliberately chose to give a degree of freedom to the anesthetists in charge, both in the choice of molecules and their doses, to optimize the adherence. The OFA protocol was relatively well respected with 85% of

the patients having received the correct protocol, and for the great majority of them with the combination of the four molecules (more than 85% of use by type of molecule). Nevertheless, one of the limitations to the routine implementation of OFA protocols seems to be the adherence of anesthesiologists, and even surgeons. Our study reports that the satisfaction of the anesthetists and surgeons was lower for the OFA group. In the absence of a major difference in adverse events during the procedure, we explain this by the additional care burden imposed by the preparation of a larger number of syringes or the need for electric syringe pumps. However, recent data are emerging on the possibility of combining drugs in the same syringe (i.e., ketamine, lidocaine and magnesium sulfate) and having pharmacological stability up to 24 hours after syringe preparation (38).

Our study was not designed to investigate an opioid eradication strategy versus an opioid-sparing strategy (i.e., OFA versus “opioid-low anesthesia” protocol). As discussed in a recent editorial (39), the multimodal approach to OFA may be associated with an additive risk of adverse effects of the drugs involved. It is true that there is still considerable heterogeneity in current OFA protocols, with poor safety evidence. On the other hand, the use of opioids during anesthesia remains an effective alternative for managing the most painful situations. It may appear difficult to protocolize a morphine-sparing anesthetic strategy in view of the heterogeneity of surgical procedures and the patient’s inter-variability, and that one thinking way lies in balanced strategies of opioid use.

Our study has several limitations. First, we intended to include different types of major surgery without performing a bone procedure, however the majority of our population concerned plastic surgery (64%). This finding may explain why the QoR-15 values are higher than those predicted for the sample size calculation (performed using visceral and urological surgery

data). In any case, we found a significant difference of 6 points on the QoR-15 scale between both groups at H24. The clinical relevance of this difference could be debated, but recent estimates on the QoR-15 scale set the minimum clinical difference at 6 (40), highlighting the significant impact of the OFA protocol until H72. Second, 15.8% of patients did not receive the allocated treatment, limiting the effects of the protocols. The exclusion of these patients in the per-protocol sensitivity analysis did not provide the statistical power to confirm the robustness of the findings in the intention-to-treat population. Study design was close to a daily practice anesthesia: anesthesiologists were free to manage intra-operative drugs as they wanted, especially for clonidine, which could be increased or decreased according to the patient's hemodynamic status. We chose to assess the occurrence at 3-months chronic pain, but this timeframe is the minimum delay to define a "chronic" pain, and some studies focus this question at 6 or 12 months. Our study could not exclude a longer-term impact.

In conclusion, our study revealed a positive impact of an OFA protocol on QoR up to 72 hours. We did not find any difference regarding chronic pain or quality-of-life at 3 months. Further studies are needed to compare the OFA strategy versus the "Opioid-low anesthesia" strategy, and probably with a longer follow-up.

REFERENCES

1. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? Br J Anaesth. juin 2019;122(6):e127-35.
2. Callinan CE, Neuman MD, Lacy KE, Gabison C, Ashburn MA. The Initiation of Chronic Opioids: A Survey of Chronic Pain Patients. J Pain. 1 avr 2017;18(4):360-5.
3. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. Curr Pain Headache Rep. 23 févr 2018;22(3):16.
4. American Society of Anesthesiologists Newsletter. Reduce patient exposure to opioids in the surgical setting [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/advocacy/federal%20activities/wlc2018-opioid-one-pager.pdf?la=en>.
5. Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL. A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively. Anesth Analg. nov 2017;125(5):1749-60.
6. Thota R, Ramkiran S, Garg R, Goswami J, Baxi V, Thomas M. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2019;35(4):441.
7. Bohringer C, Astorga C, Liu H. The Benefits of Opioid Free Anesthesia and the Precautions Necessary When Employing It. 2020;11.
8. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, Joshi GP. Perioperative Opioid Administration: A Critical Review of Opioid-free versus Opioid-sparing Approaches. Anesthesiology. 1 avr 2021;134(4):645-59.
9. H B, M G, G L, A G, J B, P C, et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. Anesthesiology [Internet]. 4 janv 2021 [cité 3 août 2022];134(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33630043/>
10. Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. BMC Anesthesiol. 24 févr 2015;15(1):21.
11. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Aziz AMB, Paesmans M, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. 2016;8.
12. Toleska M, Dimitrovski A. Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? PRILOZI. 1 oct 2019;40(2):81-7.
13. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. Br J Anaesth. mai 2014;112(5):906-11.

14. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. mai 2019;74(5):651-62.
15. Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Opioid-Free Anesthesia Benefit–Risk Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. janv 2021;10(10):2069.
16. Beloeil H, Sulpice L. Peri-operative pain and its consequences. *J Visc Surg*. 1 déc 2016;153(6, Supplement):S15-8.
17. Léger M, Pessiot-Royer S, Perrault T, Parot-Schinkel E, Costerousse F, Rineau E, et al. The effect of opioid-free anesthesia protocol on the early quality of recovery after major surgery (SOFA trial): study protocol for a prospective, monocentric, randomized, single-blinded trial. *Trials*. 27 nov 2021;22:855.
18. Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzi M, et al. Antibioprophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 1 oct 2019;38(5):549-62.
19. Young CC, Harris EM, Vacchiano C, Bodnar S, Bukowy B, Elliott RRD, et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 1 déc 2019;123(6):898-913.
20. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 10 oct 2017;318(14):1346-57.
21. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1 févr 1995;7(1):89-91.
22. Léger M, Campfort M, Cayla C, Parot-Schinkel E, Lasocki S, Rineau E. Validation of an alternative French version of the Quality of Recovery-15 Score: the FQoR-15. *Br J Anaesth*. oct 2020;125(4):e345-7.
23. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, Young LR, Wahl TA, Diers TL, et al. The Use of a Postoperative Morbidity Survey to Evaluate Patients with Prolonged Hospitalization After Routine, Moderate-Risk, Elective Surgery. *Anesth Analg*. août 1999;89(2):514-9.
24. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. oct 1983;17(2):197-210.
25. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4): *Pain*. mars 2005;114(1):29-36.
26. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Minimal Clinically Important Difference for Three Quality of Recovery Scales. *Anesthesiology*. 1 juill 2016;125(1):39-45.

27. Choi H, Song JY, Oh EJ, Chae MS, Yu S, Moon YE. The Effect of Opioid-Free Anesthesia on the Quality of Recovery After Gynecological Laparoscopy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Pain Res.* 3 août 2022;15:2197-209.
28. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* déc 2017;31(4):487-98.
29. Hansen EG, Duedahl TH, Rømsing J, Hilsted KL, Dahl JB. Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(10):1464-70.
30. Urits I. Chronic Pain Following Cosmetic Breast Surgery: A Comprehensive Review. *Pain and therapy.* 28 janv 2020;71-82.
31. Sperling ML von, Høimyr H, Finnerup K, Jensen TS, Finnerup NB. Chronic postoperative pain and sensory changes following reduction mammoplasty. *Scand J Pain.* 1 avr 2011;2(2):57-61.
32. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol EJA.* oct 2015;32(10):725-34.
33. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *The Lancet.* 13 avr 2019;393(10180):1537-46.
34. van Rijckevorsel DC, de Vries M, Schreuder LT, Wilder-Smith OH, van Goor H. Risk factors for chronic postsurgical abdominal and pelvic pain. *Pain Manag.* mars 2015;5(2):107-16.
35. Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH. Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology.* déc 1984;61(6):731-55.
36. H B, M G, G L, A G, J B, P C, et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 4 janv 2021 [cité 3 août 2022];134(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33630043/>
37. Demiri M, Antunes T, Fletcher D, Martinez V. Perioperative adverse events attributed to $\alpha 2$ -adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 1 déc 2019;123(6):795-807.
38. Carpenter AM, Rodseth RN, Coetzee E, Roodt F, Bye S. Compatibility and stability of an admixture of multiple anaesthetic drugs for opioid-free anaesthesia. *Anaesthesia.* nov 2022;77(11):1202-8.
39. Kharasch ED, Clark JD. Opioid-free Anesthesia: Time to Regain Our Balance. *Anesthesiology.* 1 avr 2021;134(4):509-14.
40. Myles PS, Myles DB. An Updated Minimal Clinically Important Difference for the QoR-15 Scale. *Anesthesiology.* 1 nov 2021;135(5):934-5.

DISCUSSION

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'utilité d'un protocole alternatif d'anesthésie générale sans opioïde (*Opioid Free Anesthesia* – OFA) permettant l'amélioration de la récupération post-opératoire. Or l'OFA est utilisée dans notre centre depuis les années 2015, avec un faible niveau de preuve sur son utilité, ainsi que dans la combinaison des molécules que l'on y intègre. Elle est actuellement largement étudiée dans le monde, avec plusieurs effets bénéfiques défendus par certains auteurs, notamment en termes de réduction des NVPO (23), d'épargne morphinique et de douleur (24), ou même de bénéfices chez les patients les plus fragiles sur le plan respiratoire (25). Il nous semblait donc nécessaire d'investiguer l'impact de notre protocole local d'OFA de manière pertinente.

Au-delà de l'évaluation de ces paramètres post-opératoires, il apparaissait indispensable d'intégrer la composante globale de récupération post-opératoire et d'utiliser un questionnaire mesurant la qualité de récupération post-opératoire. En accord avec un consensus d'experts (26), nous avons choisi le QoR-15 dans sa version française (27). L'intérêt de recourir à ce type de questionnaire est d'obtenir une valeur globale, directement centrée sur le patient et dont la représentation clinique est pertinente. Nous avons choisi ce questionnaire comme critère de jugement principal pour être rempli à H24 en premier lieu, mais avec des évaluations jusqu'à H72. Dans notre étude, il ressort une différence statistiquement significative en faveur du groupe OFA concernant le score QoR-15 à H24, H48 et H72, soulignant une meilleure récupération globale du patient. La survenue de complications post-opératoires était également un critère important à évaluer pour conforter l'hypothèse d'une récupération améliorée. Pour cela nous avons choisi la classification POMS, validée et utilisée pour décrire la morbidité après une chirurgie majeure (28). Dans notre étude, ce score POMS est en faveur

du groupe OFA à H24, notamment sur l'item évaluant la douleur au site opératoire (nécessité d'opiacés parentéraux ou d'anesthésie loco-régionale). Cependant, les taux de complications n'apparaissent plus statistiquement différents par la suite.

La question concernant l'impact de l'utilisation d'opioïdes au cours de l'anesthésie sur l'émergence de douleur chronique post-opératoire reste controversée (29). Notre hypothèse était que l'utilisation d'une stratégie OFA pourrait permettre de diminuer le taux de douleurs chroniques à plus long terme. Bien que la grande majorité des études choisissent de l'évaluer à 6 ou 12 mois post-opératoires, nous avons choisi une évaluation à 3 mois post-opératoire. Finalement, bien que nos résultats soient cohérents avec ceux de la littérature : une incidence globale de 20 à 30% (toutes chirurgies confondues) avec 10% de douleurs chroniques post-opératoires modérées à sévères (30), et dont la moitié de ces douleurs chroniques post-opératoires ont des caractéristiques neuropathiques (31), nous ne retrouvons pas de différences statistiquement significatives. Cela peut évidemment être dû à une évaluation trop précoce dans notre étude.

Par ailleurs, nous avons choisi de cibler les chirurgies majeures pourvoyeuses de douleur en phase post-opératoire, notamment par le recours au score SORT, score de sévérité chirurgicale, prédictif de mortalité dans les 30 jours post-opératoires (32). Ce score ne cible pas les chirurgies les plus à risque de douleurs per et post-opératoires, ou à risque de survenue d'évènements indésirables provoqués par les morphiniques. Dans la représentation des chirurgies de notre étude, bien qu'elles nécessitent toutes une utilisation prévue d'antalgiques morphiniques en phase post-opératoire, peu d'entre elles remplissent les facteurs de risque chirurgicaux connus de douleur chronique post-opératoire (e.g., la thoracotomie, la sternotomie, le prélèvement de crête iliaque, la reprise chirurgicale, ou la durée de chirurgie

supérieure à 3h) (33). Par ailleurs, nos critères d'inclusion ne permettaient pas de recruter une proportion importante de patients vulnérables à la douleur : seulement environ 8% de patients présentait une anxiété ou une dépression diagnostiquée en préopératoire, et moins de 1% de patients traités sous opioïdes au long cours. Nous avons choisi d'exclure les chirurgies comprenant un geste osseux, devant le peu de données dans la littérature d'utilisation d'OFA dans ce contexte, en dehors possiblement de la chirurgie lombaire mini-invasive (34). De plus, les anesthésistes expérimentés à cette stratégie d'OFA dans notre centre remarquaient une plus grande labilité hémodynamique lors de la réalisation de procédures osseuses.

Alors que nous aurions pu « protocoliser » entièrement le protocole anesthésique expérimental et de l'évaluer face à un placebo, nous avons fait le choix d'évaluer un protocole laissant de la modularité à l'anesthésiste en charge, qui était en ouvert du groupe d'attribution. En effet, nous avons considéré que les effets indésirables dose-dépendants imputés aux molécules du groupe OFA pourraient être limités si l'anesthésiste pouvaient modifier les débits d'injection en fonction des différents temps opératoires. Le fait que l'anesthésiste soit en ouvert induit un biais dans l'évaluation du protocole, mais qui est partiellement lissé par l'évaluation du devenir sur un critère de jugement évalué directement par le patient en aveugle de son groupe d'allocation, ou via l'aide d'une personne extérieure aveugle des groupes de randomisation. Au total dans notre étude, les déviations au protocole représentent 15,4% de non-respect dans le groupe OFA (majorité d'usage de morphiniques), et 16,1% dans le groupe standard avec ajout d'analgésiques non morphiniques (i.e., clonidine, lidocaïne et sulfate de magnésium), aboutissant à un total de 15,8% de non-respect sur l'ensemble de la population. L'analyse de sensibilité réalisée en excluant ce sous-groupe ne permet probablement pas d'atteindre la puissance statistique suffisante pour confirmer les résultats observés sur l'ensemble de la population.

Notre choix de laisser de la liberté aux anesthésistes est confirmé par l'évaluation de la tolérance au protocole. Concernant la stabilité hémodynamique per-opératoire, nous ne constatons pas de survenue plus élevée de bradycardie dans le groupe OFA, comme a pu le souligner l'étude POFA effectuée en 2021 en France. Cette étude avait été prématurément arrêtée en raison de l'incidence d'effets indésirables graves tels que la bradycardie extrême dans le groupe OFA, dans lequel la dexmédétomidine était utilisée (35). Dans notre protocole, nous avons utilisé la clonidine, molécule déjà utilisée couramment par les anesthésistes du CHU d'Angers qui présente néanmoins l'inconvénient d'avoir une demi-vie d'élimination plus longue (36), pouvant ainsi expliquer la discrète majoration de la durée passée en SSPI pour les patients du groupe OFA dans notre étude. Nous constatons également la survenue plus importante d'hypertension artérielle dans le groupe OFA, notamment à l'induction, ce qui est concordant avec les données de la littérature sur la pharmacocinétique de la clonidine dont le délai d'action est plus long que celui de la dexmédétomidine (37). De plus, le nombre moyen d'épisodes per-opératoires d'hypotensions artérielles ou ceux nécessitant une action pharmacologique pour cause hémodynamique semble discrètement plus élevé bien que non significatif dans le groupe OFA. Cette constatation peut être expliquée par la pharmacodynamie de cette molécule (36).

Par ailleurs, il pourrait être avancé que l'utilisation de cette combinaison de molécules non-opioïdes pourrait entraîner un défaut de sédation. Dans notre étude, il n'y a eu aucun cas rapporté de mémorisation, ceux qui a probablement était assuré par l'utilisation large d'un moyen de monitoring de la profondeur de sédation. Les patients dans notre étude rapportaient un niveau comparable de satisfaction vis-à-vis du vécu de l'anesthésie.

Dans notre population de patients, nous remarquons une majorité de patients de sexe féminin, ASA 1 ou 2, et bénéficiant de chirurgies plastiques majeures. Cet échantillon n'est pas totalement représentatif de la population habituelle de chirurgie programmée majeure. En effet, parmi les chirurgies représentées, 64% sont des interventions de chirurgie plastique, pouvant expliquer les meilleurs scores de récupération observés que ceux que nous aurions pu attendre. Quoi qu'il en soit, la comparaison dans notre étude a permis de mettre en évidence une différence sur les scores de récupération réalisés jusqu'à H72. Cette différence apparaissait cliniquement acceptable avec une différence de plus de 6 points à chaque échéance. Une réévaluation récente considère cette différence comme le minimum pour considérer un impact clinique (38).

Nous avons également choisi de ne pas inclure les patients présentant un IMC supérieur à 39 pour des raisons de sécurité pharmacocinétique. Or, il est reconnu que plus l'obésité est importante, plus celle-ci est associée au syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS), qui touche 80% des patients obèses (39). Ce sous-groupe de patients est celui qui pourrait bénéficier d'une stratégie d'épargne morphinique, comme le soulignent diverses travaux (25,40). Dans notre travail, nous avons inclus 26% de patients présentant un IMC supérieur à 30, représentant une part plus importante que dans la population générale (17% dans la population française en 2021 d'après les données de l'INSEE). Cependant, nous ne constatons pas de survenue plus importante d'effet indésirable respiratoire dans ce sous-groupe. Il est probable que dans notre population d'étude, l'IMC élevé des patients soit contrebalancé par leur plus jeune âge et leur moindre comorbidité.

Enfin, notre étude ne permet pas de comparer une stratégie sans opioïde (OFA) versus une stratégie de consommation basse en opioïdes (Low-Opioid Free Anesthesia). Il existe une

controverse actuelle autour de l'OFA pour sur le risque d'additions des effets indésirables des molécules utilisées pouvant aboutir à des évènements graves. Il nous semble compliqué de standardiser un seul protocole d'OFA pouvant s'adapter à toutes les procédures chirurgicales et à tous les types de patients. Et la solution réside probablement dans le recours épisodiques aux opioïdes lorsque la procédure le nécessite, tout en laissant une marge de liberté à l'anesthésiste en charge sur la modification des posologies en fonction des situations.

CONCLUSION

Notre étude nous permet de conclure à l'effet positif d'un protocole d'anesthésie sans opioïde sur la QoR précoce pour des patients opérés d'une chirurgie majeure programmée et ne nécessitant pas la réalisation d'un geste osseux. Nous n'avons pas relevé d'évènements indésirables majeurs. Nous n'avons cependant pas mis en évidence d'impact sur le devenir à plus long terme, et notamment sur le développement de douleur chronique ou la qualité de vie. Nous n'avons cependant pas mis en évidence d'impact sur le devenir à plus long terme, et notamment sur le développement de douleur chronique ou la qualité de vie. Il nous semble important d'étudier cette problématique sur un panel plus large de chirurgies, notamment comprenant des gestes osseux. Il semble également intéressant d'évaluer la faisabilité de l'utilisation d'un protocole OFA chez des patients pouvant présenter des altérations hémodynamiques, comme par exemple dans un contexte d'urgence ou même en chirurgie cardio-vasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. López-Valverde A, Montero J, Albaladejo A, Gómez de Diego R. The Discovery of Surgical Anesthesia: Discrepancies Regarding Its Authorship. *J Dent Res*. 1 janv 2011;90(1):31-4.
2. Adams CR. Intravenous Anesthesia. *Anesth Analg*. déc 1944;23(6):127-8.
3. Roberts M, Jagdish S. A History of Intravenous Anesthesia in War (1656-1988). *J Anesth Hist*. 1 janv 2016;2(1):13-21.
4. Gray TC, Halton J. A Milestone in Anæsthesia?: d-Tubocurarine Chloride. *Proc R Soc Med*. 1 mai 1946;39(7):400-10.
5. Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage*. 1 avr 1992;7(3, Supplement):S3-7.
6. Bernard C. La Science expérimentale. Baillières; 1878. p345 et suivantes p.
7. Laporte Y, Montastruc P. Rôle des différents types de fibres afférentes dans les réflexes circulatoires généraux d'origine cutanée. *Journal of Physiotherapy*. 1957;
8. Masson E. Anesthésiques halogénés [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/907472/anesthesiques-halogenes>
9. Presley CC, Lindsley CW. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a Historical Perspective. *ACS Chem Neurosci*. 17 oct 2018;9(10):2503-18.
10. Hosztafi S. [The history of heroin]. *Acta Pharm Hung*. août 2001;71(2):233-42.
11. Padwa H. National Security and Narcotics Control in France, 1907-1920. *Proc West Soc Fr Hist* [Internet]. 2005;33. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2027/spo.0642292.0033.021>
12. Drug Laws and Drug Law Enforcement - A Review and Evaluation Based on 111 Years of Experience | Office of Justice Programs [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/drug-laws-and-drug-law-enforcement-review-and-evaluation-based-111>
13. Van Zee A. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *Am J Public Health*. févr 2009;99(2):221-7.
14. Abuse NI on D. Nearly half of opioid-related overdose deaths involve fentanyl [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2018 [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://nida.nih.gov/news-events/news-releases/2018/05/nearly-half-of-opioid-related-overdose-deaths-involve-fentanyl>
15. EMCCDA. Rapport Européen sur les drogues - Tendances et évolutions. Observatoire Fr Drogues Toxicom. 2022;
16. Beloeil H. Anesthésie sans opiacés. *Anesth Réanimation*. mai 2018;4(3):215-8.

17. Plunkett A, Fahlgren M, McLean B, Munday D. Opioid-Free Balanced Anesthesia for Cervical Ganglionectomy Subsequent to Recent Ultra Rapid Opioid Detoxification. *Pain Med.* 1 mai 2009;10(4):767-70.
18. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol.* oct 2018;31(5):556-61.
19. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, et al. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open.* 1 juin 2018;8(6):e020873.
20. Choi H, Song JY, Oh EJ, Chae MS, Yu S, Moon YE. The Effect of Opioid-Free Anesthesia on the Quality of Recovery After Gynecological Laparoscopy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Pain Res.* 3 août 2022;15:2197-209.
21. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Aziz AMB, Paesmans M, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. 2016;8.
22. Myles PS, Boney O, Botti M, Cyna AM, Gan TJ, Jensen MP, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: patient comfort. *Br J Anaesth.* avr 2018;120(4):705-11.
23. 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.* mai 2019;74(5):651-62.
24. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia.* juin 2019;74(6):793-800.
25. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* déc 2017;31(4):547-60.
26. Myles PS, Boney O, Botti M, Cyna AM, Gan TJ, Jensen MP, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: patient comfort. *Br J Anaesth.* avr 2018;120(4):705-11.
27. Léger M, Campfort M, Cayla C, Parot-Schinkel E, Lasocki S, Rineau E. Validation of an alternative French version of the Quality of Recovery-15 Score: the FQoR-15. *Br J Anaesth.* oct 2020;125(4):e345-7.
28. Grocott MPW, Browne JP, Van der Meulen J, Matejowsky C, Mutch M, Hamilton MA, et al. The Postoperative Morbidity Survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *J Clin Epidemiol.* sept 2007;60(9):919-28.

29. Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Opioid-Free Anesthesia Benefit-Risk Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 12 mai 2021;10(10):2069.
30. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* EJA. oct 2015;32(10):725-34.
31. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Douleurs chroniques postchirurgicales. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juin 2013;32(6):422-35.
32. Wong DJN, Harris S, Sahni A, Bedford JR, Cortes L, Shawyer R, et al. Developing and validating subjective and objective risk-assessment measures for predicting mortality after major surgery: An international prospective cohort study. Menon D, éditeur. *PLOS Med*. 15 oct 2020;17(10):e1003253.
33. admin_sfar. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2016 [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://sfar.org/reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire/>
34. Soffin EM, Wetmore DS, Beckman JD, Sheha ED, Vaishnav AS, Albert TJ, et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus*. 1 avr 2019;46(4):E8.
35. H B, M G, G L, A G, J B, P C, et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 4 janv 2021 [cité 3 août 2022];134(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33630043/>
36. J.E. Neil M. Clonidine: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use in Pain Management. *Curr Clin Pharmacol*. 1 nov 2011;6(4):280-7.
37. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. déc 2017;31(4):533-45.
38. Myles PS, Myles DB. An Updated Minimal Clinically Important Difference for the QoR-15 Scale. *Anesthesiology*. 1 nov 2021;135(5):934-5.
39. Albrecht E. Manuel pratique d'anesthésie | Livre | 9782294763052 [Internet]. 4^e édition. Elsevier Masson; 2020 [cité 30 juill 2022]. 928 p. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/manuel-pratique-danesthesie-9782294763052.html>
40. de Raaff CAL, de Vries N, van Wagenveld BA. Obstructive sleep apnea and bariatric surgical guidelines: summary and update. *Curr Opin Anaesthesiol*. févr 2018;31(1):104-9.

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Flow chart.....17

Figure 2 - QoR-15 scores at h24, h48 and h72.19

Figure 3 - EQ-5D-3L at 3 months.....25

LISTE DES TABLEAUX

Table I - Characteristics at baseline	18
Table II - Intra-operative characteristic	22
Table III - In-hospital outcomes	22
Table IV - Outcomes at 3 months	24

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	3
ARTICLE.....	7
THE EFFECT OF OPIOID-FREE ANESTHESIA PROTOCOL ON THE EARLY QUALITY OF RECOVERY AFTER MAJOR SURGERY (SOFA TRIAL): A PROSPECTIVE, MONOCENTRIC, RANDOMIZED, SINGLE-BLINDED TRIAL	7
1. Abstract	7
2. Introduction.....	9
3. Methods	10
3.1. Participants	10
3.2. Eligibility, randomization, and blinding.....	11
3.3. Intervention	11
3.4. Outcomes.....	12
3.4.1. Primary outcome.....	12
3.4.2. Secondary outcomes	12
3.5. Sample size	13
3.6. Follow-up.....	13
3.7. Safety	14
3.8. Statistical analysis.....	14
4. Results.....	16
4.1. Patients and inclusions	16
4.2. QoR at H24, H48 and H72	19
4.3. Outcomes at 3 months	19
4.4. Exploratory outcomes	20
4.5. Sensitivity analysis	25
5. Discussion.....	26
REFERENCES.....	30
DISCUSSION.....	33
CONCLUSION	39
BIBLIOGRAPHIE	40
LISTE DES FIGURES	43
LISTE DES TABLEAUX	44
TABLE DES MATIERES	45
ANNEXES	I
THE EFFECT OF OPIOID-FREE ANESTHESIA PROTOCOL ON THE EARLY QUALITY OF RECOVERY AFTER MAJOR SURGERY (SOFA TRIAL): STUDY PROTOCOL FOR A PROSPECTIVE, MONOCENTRIC, RANDOMIZED, SINGLE-BLINDED TRIAL	XIII
1. Abstract	XIII
2. Background.....	XIV
3. Methods	XV

3.1.	Participants	XV
3.2.	Information of patients	XV
3.3.	Randomization and blinding.....	XVI
3.4.	Intervention	XVI
3.5.	Outcomes	XIX
3.5.1.	Primary outcome	XIX
3.5.2.	Secondary outcomes	XIX
3.6.	Sample size	XX
3.7.	Follow-up.....	XX
3.8.	Safety	XXI
3.9.	Data collection and study monitoring	XXII
3.10.	Statistical analysis	XXIII
3.11.	Type I error management	XXIV
4.	Discussion.....	XXV
5.	Trial status.....	XXVI
REFERENCES		XXVI

ANNEXES

Annexe 1 - fQoR-15	II
Annexe 2 - Brief Pain Inventory/ Questionnaire concis de la douleur	III
Annexe 3 - EQ-5D-3L	V
Annexe 4 - DN-4	VII
Annexe 5 -. Diagram of the hierarchical classification of the statistical tests (type I error management)	VIII
Annexe 6 - Radar map of fQoR-15 by items at 24h, 48h and 72h	IX
Annexe 7 - Intra-operative outcomes	X
Annexe 8 - PACU outcomes	X
Annexe 9 - Main protocol-related adverse effects	XI
Annexe 10 - Brief Pain Inventory at 3 months	XI
Annexe 11 - DN-4 questionnaire among patient with chronic pain at 3 months	XII
Annexe 12 - Article de protocole publié dans Trials le 27/11/2021	XIII

FQoR-15

Comment vous êtes-vous senti au cours des dernières 24 heures ? (Veuillez entourer)

(0 à 10, 0 = Jamais [Vraiment faible] et 10 = Tout le temps [Excellent])

- | | | | |
|---|--------|------------------------|---------------|
| 1. Vous êtes-vous senti capable de respirer facilement ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 2. Vous êtes-vous senti capable d'apprécier vos repas | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 3. Vous êtes-vous senti reposé ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 4. Avez-vous réussi à bien dormir ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 5. Vous êtes-vous senti capable de faire votre toilette tout seul ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 6. Vous êtes-vous senti capable de communiquer avec votre famille et vos amis ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 7. Avez-vous ressenti un soutien de la part de l'équipe soignante ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 8. Vous êtes-vous senti capable de retourner travailler ou de faire vos activités habituelles chez vous ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 9. Vous êtes-vous senti en pleine possession de vos moyens ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |
| 10. Vous êtes-vous senti bien ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😊 | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | 😞 |

Avez-vous eu au cours des dernières 24 heures ... (Veuillez entourer)

(10 à 0, 10 = Jamais [Excellent] et 0 = Tout le temps [Vraiment faible])

- | | | | |
|---|--------|------------------------|---------------|
| 11. Une douleur modérée ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😞 | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | 😊 |
| 12. Une douleur importante ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😞 | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | 😊 |
| 13. Des nausées ou des vomissements ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😞 | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | 😊 |
| 14. De l'inquiétude ou de l'anxiété ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😞 | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | 😊 |
| 15. Un sentiment de tristesse ou de déprime ? | Jamais | | Tout le temps |
| | 😞 | 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 | 😊 |

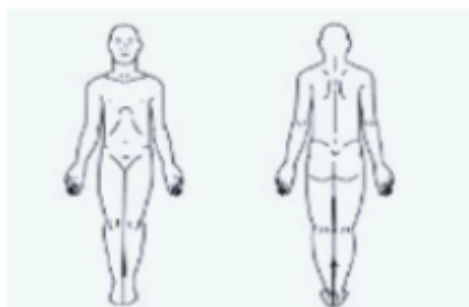
Annexe 2 - Brief Pain Inventory/ Questionnaire concis de la douleur

Version française du Brief Pain Inventory (BPI). Ce questionnaire d'auto-évaluation permet d'évaluer principales dimensions de la douleur : intensité, incapacité fonctionnelle, répercussions sociales familiales et niveau de détresse psychologique. Il est utile pour une évaluation multiple de la douleur pour la surveillance d'une douleur au cours du temps.

1 - Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleur « familiales » aujourd'hui ?

☐ Oui ☐ Non

2 - Indiquer sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit vous ressentez la douleur la plus intense.



3 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

4 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

5 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

6 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

7 – Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8 – La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté pouvez-vous indiquer le pourcentage de soulagement obtenu ?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration										Amélioration complète

9 – Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

A) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

B) Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

C) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

D) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

E) Relations avec les autres

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

F) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

G) Goût de vivre

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										Gêne complètement

Annexe 3 - EQ-5D-3L

Veuillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ☐

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied ☐

Je suis obligé(e) de rester alité(e) ☐

Autonomie de la personne

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi ☐

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ☐

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ☐

Activités courantes (*p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ☐

J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes ☐

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ☐

Douleurs / gêne

Je n'ai ni douleur ni gêne ☐

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ☐

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ☐

Anxiété / Dépression

Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e) ☐

Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ☐

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ☐

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de
santé aujourd'hui**

Meilleur état de
santé imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Pire état de santé
imaginable

Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1: La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

- 1 - Brûlure
- 2 - Sensation de froid douloureux
- 3 - Décharges électriques

oui	non
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Question 2: La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?

- 4 - Fourmillements
- 5 - Picotements
- 6 - Engourdissement
- 7 - Démangeaisons

oui	non
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

EXAMEN DU PATIENT

Question 3: La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence?

- 8 - Hypoesthésie au tact
- 9 - Hypoesthésie à la piqure

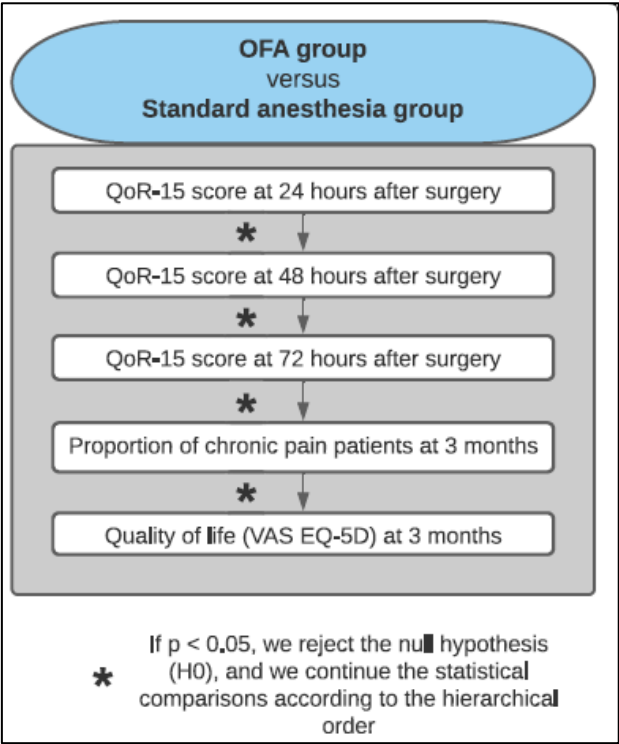
oui	non
☐	☐
☐	☐

Question 4: La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

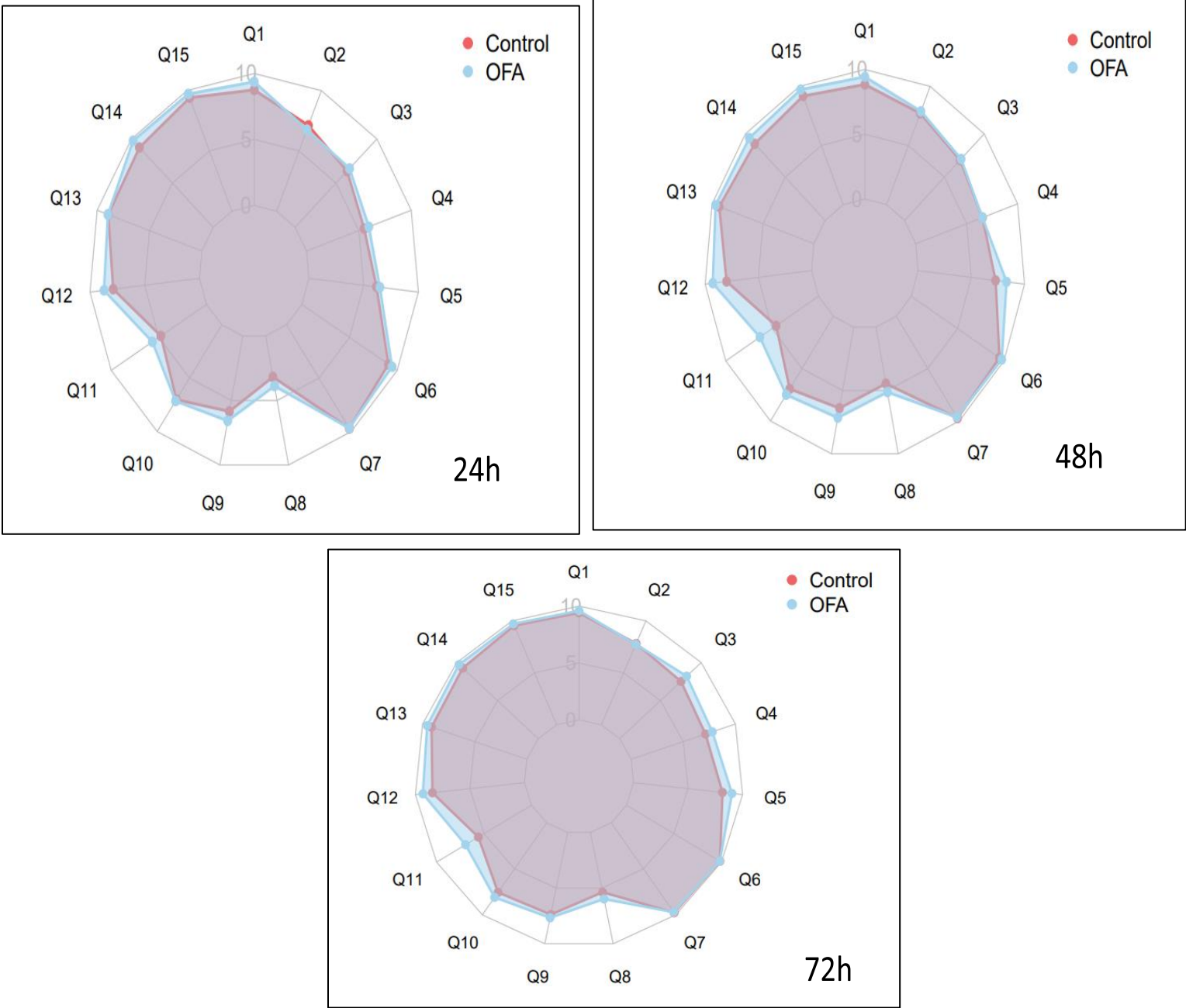
- 10 - Le frottement

oui	non
☐	☐

Annexe 5 -. Diagram of the hierarchical classification of the statistical tests (type I error management)



Annexe 6 - Radar map of fQoR-15 by items at 24h, 48h and 72h



Annexe 7 - Intra-operative outcomes

Intra-operative events	OFA	Control	p-value
SBP >160mmHg >5 min	9 (13.8)	2 (2.9)	0.049
Number of episodes §	1.6 ± 0.7	1.5 ± 0.7	0.92
SBP <90 mmHg >5 min	25 (38.5)	25 (36.8)	0.98
Number of episodes §	3.5 ± 2.7	2.2 ± 1.4	0.043
Tachycardia with HR >140 bpm	3 (4.6)	0 (0.0)	
Number of episodes §	2.3 ± 2.3	0 ± 0	
Bradycardia with HR <35bpm	0 (0.0)	2 (2.9)	0.50
Number of episodes §	0 ± 0	1.0 ± 0.0	
Need for catecholamines or interruption of one of the drugs for hemodynamic reasons	13 (20.0)	7 (10.3)	0.19
SpO2 <90% for more than 5 min or need to increase FiO2 >20%	0 (0.0)	2 (2.9)	0.50
Number of episodes §	0 ± 0	1.5 ± 0.7	
Anaphylactic reaction	0 (0.0)	2 (2.9)	0.50
Blood loss			0.275
Usual for this type of surgery	53 (82.8)	62 (91.2)	
Unusually low for this surgery	1 (1.6)	0 (0.0)	
Unusually high for this surgery	10 (15.6)	6 (8.8)	
Satisfaction of anesthesia on a 10 points scale			
Surgeon	7.1 ± 2.4	8.4 ± 1.9	0.003
Anesthesiologist	7.6 ± 2.0	9.3 ± 0.9	<0.001

§: number of episodes per patient presenting the event. **OFA**: Opioid Free Anesthesia; **PACU**: Post Anesthesia Care Unit; **POVN**: Post Operative Vomiting and Nausea; **SBP**: Systolic Blood Pressure; **VAS**: Visual Analogical Scale

Annexe 8 - PACU outcomes

PACU	OFA	Control	p-value
Pain with VAS ≥6/10 in PACU	20 (30.8)	15 (22.1)	0.35
Length of stay in PACU, hours	2.0 ± 1.7	1.9 ± 0.7	0.49
Nausea	10 (15.4)	12 (17.6)	0.91
Vomiting	5 (7.7)	5 (7.4)	1.00
Need for hemodynamic drugs (ephedrine, norepinephrine)	2 (3.1)	0 (0.0)	0.46
Urinary retention	1 (1.5)	0 (0.0)	0.25
Oxycodone	27 (41.5)	23 (33.8)	0.46
Dose of oxycodone in PACU	5.1 ± 2.5	4.7 ± 3.0	0.62
Morphine	9 (13.8)	7 (10.3)	0.72
Dose of morphine in PACU	7.2 ± 2.3	7.3 ± 4.4	0.97
PONV therapeutics in PACU (ondansetron or droperidol)	16 (24.6%)	15 (22%)	0.90
Regional analgesia block or perineural catheter in PACU	3 (4.6%)	1 (1.5%)	1.00

§: number of episodes per patient presenting the event. **OFA**: Opioid Free Anesthesia; **PACU**: Post Anesthesia Care Unit; **POVN**: Post Operative Vomiting and Nausea; **SBP**: Systolic Blood Pressure; **VAS**: Visual Analogical Scale

Annexe 9 - Main protocol-related adverse effects

Outcome	OFA	Control	p-value
Adverse effect related to anesthesia protocol, n (%)	8 (12.3)	19 (27.9)	0.043
Confusion	0	2	
anaphylactic reaction	0	1	
Persistent vasoplegia	1	0	
Nausea	1	8	
Bladder distension	0	3	
Constipation	0	2	
Other	7	8	

Annexe 10 - Brief Pain Inventory at 3 months

Outcome	OFA	Control
Pain location †		
Thorax	6 (46.2)	10 (50.0)
Deep	2 (15.4)	6 (30.0)
Superficial	4 (30.8)	4 (20.0)
Abdomen	5 (38.5)	4 (20.0)
Deep	2 (15.4)	4 (20.0)
Superficial	3 (23.1)	0 (0.0)
Pelvis	1 (7.7)	3 (15.0)
Deep	0 (0.0)	3 (15.0)
Superficial	1 (7.7)	0 (0.0)
Head	0 (0.0)	2 (10.0)
Upper limbs	0 (0.0)	4 (20.0)
Lower limbs	1 (7.7)	2 (10.0)
Location of the worst pain,		
Thorax	5 (38.5)	10 (50)
Abdomen	5 (38.5)	3 (15.0)
Pelvis	1 (7.7)	3 (15.0)
Head	0 (0.0)	2 (10.0)
Upper limbs	1 (7.7)	2 (10.0)
Lower limbs	1 (7.)	0 (0.0)
Worst pain rating	4.2 ± 2.5	5.0 ± 2.7
Lower pain rating	0.6 ± 1.0	0.9 ± 1.6
General usual pain	1.7 ± 2.0	2.8 ± 2.7
Impact of the pain*		
Daily activity	1.5 ± 2.8	2.6 ± 2.9
Mood	1.2 ± 2.3	1.1 ± 2.1
Ability to walk	0.5 ± 1.9	1.8 ± 2.8
General work	0.6 ± 2.2	2.7 ± 3.2
Relationship	0.4 ± 1.4	0.5 ± 1.3
Sleep	2.0 ± 3.1	2.2 ± 2.6
Enjoyment of life	0.2 ± 0.6	1.0 ± 2.2
†: among patients with CPSP at 3 months; *: on a scale from 0 (=no impact) to 10 (=completely interferes)		

Annexe 11 - DN-4 questionnaire among patient with chronic pain at 3 months

Item	OFA	Control
Pain characteristics		
Burn sensation	5 (38.5)	5 (25.0)
Painful cold	3 (23.1)	1 (5.0)
Electric shocks	3 (23.1)	8 (40.0)
Pain is associated with		
Tingling	1 (7.7)	8 (40.0)
Pins and needles	2 (15.4)	8 (40.0)
Numbness	2 (15.4)	5 (25.0)
Itching	3 (23.1)	11 (55.0)
Hypoesthesia to touch	7 (53.8)	11 (55.0)
Hypoesthesia to prick	7 (53.8)	10 (50)
Pain increased or caused by brushing	6 (46.2)	12 (60.0)
Patients with neuropathic pain (at least 4/10 items)	5 (38.5)	12 (60.0)

The effect of opioid-free anesthesia protocol on the early quality of recovery after major surgery (SOFA trial): study protocol for a prospective, monocentric, randomized, single-blinded trial

Maxime Léger^{1,2*}, Solène Pessiot-Royer¹, Tristan Perrault¹, Elsa Parot-Schinkel³, Fabienne Costerousse¹, Emmanuel Rineau¹ and Sigismond Lasocki¹

1. Département d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

2. INSERM UMR 1246 - SPHERE, Nantes University, Tours University, Nantes,

3. Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Département de Biostatistiques et Méthodologie, Angers, France.

1. Abstract

Background: Since the 2000s, opioid-free anesthesia (OFA) protocols have been spreading worldwide in anesthesia daily practice. These protocols avoid using opioid drugs during anesthesia to prevent short- and long-term opioid side effects while ensuring adequate analgesic control and optimizing postoperative recovery. Proofs of the effect of OFA protocol on optimizing postoperative recovery are still scarce. The study aims to compare the effects of an OFA protocol versus standard anesthesia protocol on the early quality of postoperative recovery (QoR) from major surgeries.

Methods: The SOFA trial is a prospective, randomized, parallel, single-blind, monocentric study. Patients (n = 140) scheduled for major plastic, visceral, urologic, gynecologic, or ear, nose, and throat (ENT) surgeries will be allocated to one of the two groups. The study group (OFA group) will receive a combination of clonidine, magnesium sulfate, ketamine, and lidocaine. The control group will receive a standard anesthesia protocol based on opioid use. Both groups will receive others standard practices for general anesthesia and perioperative care. The primary outcome measure is the QoR-15 value assessed at 24 h after surgery. Postoperative data such as pain intensity, the incidence of postoperative complication, and opioid consumption will be recorded. We will also collect adverse events that may be related

to the anesthetic protocol. Three months after surgery, the incidence of chronic pain and the quality of life will be evaluated by phone interview.

Discussion: This will be the first study powered to evaluate the effect of OFA versus a standard anesthesia protocol using opioids on global postoperative recovery after a wide range of major surgeries. The SOFA trial will also provide findings concerning the OFA impact on chronic pain incidence and long-term patient quality of life.

2. Background

Opioids play an essential part in pain control during anesthesia, even in the “balanced anesthesia” concept. However, opioids are associated with many side effects (e.g., nausea, vomiting, ileus, sedation, delirium, addiction, hyperalgesia) [1]. Since the 2000s, opioid-free anesthesia (OFA) protocols have been spreading worldwide in anesthesia daily practice. These protocols avoid using opioid drugs during anesthesia to prevent shortand long-term opioid side effects while ensuring adequate analgesic control and optimizing postoperative recovery.

The emergence of OFA protocols parallels the emergence of an “opioid crisis” (i.e., a dramatic increase in opioid addiction and of related death), particularly in the USA, with a significant proportion of treatment initiation during the perioperative period [2, 3]. This leads scientific societies to reduce patients’ exposure to opioids [4].

OFA is based on a multimodal combination of nonopioid agents such as N-methyl-d-aspartate antagonists, anti-inflammatory drugs, local anesthetics, and alpha-2 agonists.

Currently, the anesthetic literature regarding OFA remains controversial, with studies confirming or not its benefit [5–8]. The most recent randomized controlled study published is negative but focused only on opioid-related adverse events [9]. Suggested effects reported in previous studies of multimodal use of OFA are intraoperative hemodynamic stability [10], analgesic efficacy [11, 12], and decreased opioid-associated adverse effects (especially on postoperative nausea and vomiting) [13–15]. The application of OFA protocols could also address other effects of opioid use, such as addiction, development of pain chronicity, or even immunomodulation that may negatively impact postoperative infection or cancer [16]. Combining all these benefits may improve the overall quality of postoperative recovery (QoR) [11].

In addition, no data are available on longer-term outcomes. We aim to perform a study to determine the impact of an OFA protocol versus standard of care (i.e., opioid use during anesthesia) on the QoR after major surgeries.

3. Methods

In this superiority, randomized, controlled, singleblinded, single-center trial, we plan to include patients scheduled to undergo elective major surgery (plastic, visceral, urologic, gynecologic, or ENT surgeries). The patients will be allocated to receive either an OFA protocol or a standard anesthesia protocol (Fig. 1). The study will be conducted at the Angers University Hospital, Angers, France.

This trial is designed following the Standard Protocol Items (SPIRIT guidelines).

Figures 2 and 3 provide an overview of the study plan.

The French Institutional Review Board "Eastern III" (Nancy, France, number: 2021-A00364-37) and the National Agency for Drug and Health Product Safety have approved the study protocol (2021-A00364-37) in its version 1. Patients will provide written consent for participation. The study will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

3.1. Participants

Eligible patients are adults (age ≥ 18 years) undergoing a scheduled surgery with an estimated time of 90 min or more and supposed to be painful (with the usual need for postoperative intravenous (IV) morphine patient controlled analgesia (PCA)).

The surgical specialties concerned are ENT, plastic, digestive, urologic, and gynecologic surgery. Eligible patients must be French-speaking and must have sufficient cognitive ability to complete a questionnaire. The exclusion criteria are surgery with an orthopedic procedure (e.g., osteosynthesis), need for rapid sequence anesthetic induction, pregnancy or lactation, severe psychiatric or cognitive disorder interfering with questionnaire assessment, body mass index < 18 or > 39 kg/m², any contraindication to study drugs, porphyria, uncontrolled epilepsy, unstable cardiac insufficiency, chronic renal or hepatic failure, preoperative bradycardia with an atrioventricular block (2nd or 3rd degree), chronic beta-blocker treatment, and ongoing treatment with a QT interval prolonging drug.

3.2. Information of patients

During the anesthesia consultation, investigators will verify inclusion/exclusion criteria. The investigator will invite the patients to participate. Patients will receive complete information

in faithful terms and understandable language concerning the objectives, the required follow-up, the risks, the safety measures, and the right to refuse to participate or stop the study at any time. The investigator obtained written informed consent signed by both the investigator and the patient.

3.3. Randomization and blinding

The included patients will be randomized to one of the two groups (OFA or standard of care) using a web-based system (Ennov Clinical® software) by the investigator anesthesiologist in charge on the day or the day before the scheduled surgery. Patients will be randomized in one of the two groups with a 1:1 ratio, using a minimization algorithm defined by the randomization methodologist (with a probabilistic component), based on two factors: the type of surgery (ENT, plastic, digestive, urologic and gynecologic surgery) and the surgery severity (assessed by the Surgical Outcome Risk Tool (SORT) score, which can be classified in minor, intermediate, major and major/complex surgery, and which is available online at www.sortsurgery.com). Investigators do not know this equation and will not be able to guess the next randomization arm. The anesthesia team performing the general anesthesia will be unblinded on the allocation group. The patient will be kept blinded to the protocol allocation, as the nurses and the medical team involved in the postoperative care and outcomes evaluation. For outcomes requiring a phone call, evaluators will be blinded to the allocation group.

3.4. Intervention

The study aims to compare an OFA protocol to an anesthesia protocol based on standard practices. In both arms, patients will undergo general anesthesia, combined or not with local or regional anesthesia. The two protocols are detailed in Fig. 1. None of the patients will receive premedication. Anesthetic monitoring will be the same in both groups, including pulse oximetry, electrocardiography, noninvasive blood pressure and/or invasive monitoring when indicated, body temperature, muscle relaxation (train-of-four stimulation), and bispectral index.

The OFA protocol (OFA group) begins before surgery with a clonidine infusion (under cardiac monitoring) at an initial rate of 50 µg/h, and then adapted according to hemodynamic stability (to keep systolic blood pressure in a range of $\pm 20\%$ its basal value) with a maximal rate of 150 µg/h (100 µg/h for patients with body weight < 50 kg). Anesthesia will be induced and maintained with hypnotic drugs and curare left at the anesthesiologist's discretion. No opioids should be infused. The clonidine infusion should be continued at the same infusion rate. The

OFA protocol includes a magnesium sulfate infusion (40 mg/kg), a lidocaine infusion (1.5 mg/kg bolus dose in 10 min followed by 1.5 mg/kg/h continuous infusion), and a ketamine infusion (0.5 mg/kg bolus dose followed by a 0.2 mg/kg/h continuous infusion). The ketamine infusion should be stopped 30 min before the end of the surgery, and the lidocaine infusion will be stopped after 1 h in the postanesthesia care unit (PACU). The standard anesthesia protocol associates hypnotic drugs, curare, and opioids (sufentanil or remifentanil) left at the discretion of the anesthetist in charge. A low-dose ketamine bolus (0.15 mg/kg) is allowed at anesthesia induction, possibly followed by repeated boluses since it is commonly used in our standard practice. In both arms, according to recent recommendations, anesthesiologists are prompted to infuse an antimicrobial prophylaxis [17], to apply a protective ventilation strategy (tidal volume between 6 and 8 ml/kg, respiratory rate for an end-tidal CO₂ value at 35–40mmHg, a positive end expiratory pressure) [18], and to treat perioperative hypotension and hypovolemia [19].

The depth of anesthesia is monitored by a bispectral index sensor (target 40–60). Postoperative pain, nausea, and vomiting are managed according to the unit protocols. The use of local or regional anesthesia is allowed in both groups (in the OFA group, the protocol stipulates not to use opioids as adjuvant). In the PACU, if the patient experiences acute pain (defined as a pain analog scale ≥ 4), morphine or oxycodone titration will be started (bolus of 1 to 2 mg, with a 5-min delay between two doses) until pain relief is achieved.

The analgesic management will be continued in the ward using IV PCA and/or oral opioids. The doses of opioids (i.e., morphine and oxycodone) will be converted into morphine-equivalent doses according to the following rule: 1 mg oral morphine = 1/2 mg oral oxycodone = 1/3 mg IV morphine; 1 mg IV morphine = 1 mg IV oxycodone. Patients will be discharged to the ward when their modified Aldrete score is ≥ 12 [20].

Opioid free anesthesia protocol	Standard anesthesia protocol
Before surgery	
- CLONIDINE continuous infusion: start at 50 µg/h, with anesthetic monitoring, and adapt to hemodynamic stability with a maximum infusion rate of 150 µg/h. If patient's weight <50kg, maximum infusion rate of 100µg/h - Locoregional anesthesia if needed, but without opioids	Locoregional anesthesia if needed, with or without opioids
Anesthesia induction	
- Antibiotic prophylaxis if indicated - Hypnotic drugs: left at the discretion of the anesthesiologist - NO OPIOIDS - CLONIDINE continuous infusion on same infusion rate, adapt to hemodynamic stability - MAGNESIUM sulfate: 40 mg/kg, diluted in 100ml of NaCl 0.9%, IV infusion Maximum dose: 4 g - LIDOCAINE: 1.5 mg/kg in 10 minutes (continuous infusion) (if loco-regional anesthesia, this dose is not administered) - KETAMINE: 0.5 mg/kg as a bolus (or 0.25 mg/kg if instable coronary disease or instable cardiac failure or pulmonary arterial hypertension) - Neuromuscular blocking agents (anesthesiologist's discretion) - Nausea and vomiting management	- Antibiotic prophylaxis if indicated - Hypnotic drugs: left at the discretion of the anesthesiologist - Opioids: - Sufentanil 0.1-0.3 µg/kg IV Or - Remifentanyl via target-controlled infusion, target: 3-6 ng/mL - KETAMINE: left at the discretion of the anesthesiologist in charge 0.15 mg/kg IV, can be repeated every 45 min-1hour - Neuromuscular blocking agents (anesthesiologist's discretion) - Nausea and vomiting management
Intra-operative anesthesia	
- Hypnotic drugs: left at the discretion of the anesthesiologist - Inhalation anesthetic agents: Desflurane or Sevoflurane with a MAC (Mean Alveolar Concentration) objective of 1-1.5 MAC OR - Propofol via target-controlled infusion, target at 3-6 µg/mL - No Opioids - CLONIDINE on continuous infusion on same infusion rate, adapt to hemodynamic stability - KETAMINE 0.2 mg/kg/h on continuous infusion, stopped 30 minutes before end of surgery - LIDOCAINE on continuous infusion: 1.5 mg/kg/h, continued up to 1h after the surgery - Pain management according to the service protocol: - ACETAMINOPHEN 1 g IV +/- NEFOPAM 20 mg IV +/- KETOPROFEN 50 to 100 mg IV - No opioids - Neuromuscular blocking agents left at the discretion of anesthesiologist	- Hypnotic drugs: left at the discretion of the anesthesiologist - Inhalation anesthetic agents: Desflurane or Sevoflurane with a MAC (Mean Alveolar Concentration) objective of 1-1.5 MAC OR - Propofol via target-controlled infusion, target at 3-6 µg/mL - Opioids - Sufentanil 0.1-0.3 µg/kg with bolus intervals left at the discretion of the anesthesiologist in charge OR - Remifentanyl via target-controlled infusion, target: 3-6ng/mL - Pain management according to the service protocol: - ACETAMINOPHEN 1 g IV +/- NEFOPAM 20 mg IV +/- KETOPROFEN 50 to 100 mg IV +/- OXYCODONE or MORPHINE 1-5 mg IV - Neuromuscular blocking agents left at the discretion of anesthesiologist
Postanesthesia care unit (PACU)	
- LIDOCAINE on continuous infusion: 1.5 mg/kg/h, continued up to 1 hour after the surgery in the PACU - Pain management (opioids can be used if necessary) - Nausea and vomiting management	- Pain management (opioids can be used if necessary) - Nausea and vomiting management

Figure 4- Detailed interventional protocols in the opioid-free anesthesia group (OFA group) and in the standard anesthesia group (English (English translation from our French procedures). IV, intravenous; PACU, postanesthesia care unit

3.5. Outcomes

3.5.1. Primary outcome

The primary outcome is the early postoperative quality of recovery, assessed via the French version of the QoR-15 questionnaire score (FQoR-15) [21], and measured at 24 h after the surgery (postoperative day 1, POD 1).

The QoR-15 score is currently the most reliable and reproducible tool to determine the quality of postoperative recovery [22–24]. Its use is recommended to assess the patient's well-being, according to a recent international consensus [25] and has already been assessed by previous studies [26]. The FQoR-15 score is obtained via a self-administered questionnaire (which can also be performed through a phone interview) and consists in 15 items scored on an 11-point scale, with a total score (sum of each item) range from 0 to 150 (0 for very bad recovery and 150 for an excellent quality of recovery). The FQoR-15 questionnaire is given by the nurses in the ward on a paper sheet and is filled by the patient.

3.5.2. Secondary outcomes

In order to confirm the impact of the OFA protocol on postoperative recovery, we will also measure the QoR-15 score at 48 h and 72 h after the surgery in all patients. We will evaluate the pain during effort (mobilization, cough or physiotherapy sessions) and the number of postoperative complications according to the POMS (postoperative morbidity survey) classification [27], assessed up to 72 h after the surgery. The postoperative consumption of morphine-equivalent will also be compared between the two groups. The lengths of stay in PACU and in the hospital will be measured. We will compare the patient tolerance to the allocated protocol with the assessment of the hemodynamic status (intra-operative use of vasopressor or cessation of one of the drugs for hemodynamic purposes), heart-rhythm (< 35 or > 140 beats per minute for more than 30 s), and anaphylactic reactions.

Another secondary outcome is the respect of the allocated protocol by the anesthesia team: OFA protocol will be considered complete if at least two of the following drugs are used between ketamine, lidocaine, clonidine, and magnesium sulfate, and if no intraoperative opioids are used; the standard group will be considered complete if lidocaine, clonidine, or magnesium sulfate are not used intra-operatively. The surgeon's and anesthesiologist's satisfactions concerning the anesthesia will be assessed after the surgery according to a numerical scale (rated from 0 to 10). We will also compare the patient satisfaction of

anesthesia at 24 h via a numerated scale from 0 to 10 (0 = not satisfied and 10 = totally satisfied) and the presence or absence of intra-operative memorization.

Three months after surgery, a phone interview will be conducted to evaluate the chronic pain using the Brief Pain Inventory (BPI) [28] in its French short version, the quality of life using the French EQ-5D-3 L questionnaire (available on request on <https://euroqol.org/>), and the rate of neuropathic pain diagnosed using the DN-4 questionnaire [29].

3.6. Sample size

According to the database used to assess the French version of the QoR-15 that included 72 patients undergoing gynecologic, digestive, or urologic major surgery, the mean QoR-15 score was 97 at 24 h after the surgery, with a standard deviation of 16. A difference of at least 8.0 points in the score is considered clinically significant [30]. The OFA will thus be superior to the standard of care if the mean QoR-15 is at least 105. Considering a type I error risk of 0.05 in two-sided test and a power of 0.8, the estimated number of patients needed is 126 (63 patients in both groups). Considering that data will not be available for ten percent of the patients (e.g., surgery canceled, lost in follow-up, consent withdrawal) regarding the primary outcome, we plan to include 140 patients.

3.7. Follow-up

Nine visits are scheduled for all patients enrolled in the study. The plan summarizing the follow-up visits is presented in Fig. 2. The time T0 (hour 0/day 0) is the time of the surgical incision. The following data will be recorded at inclusion: demographic data, weight and height, ASA physical status classification, surgery type, and comorbidities. The SORT classification will also be recorded. Perioperative surgical and anesthetic data will be recorded, including total dose of each medication. The anesthesiologist and the surgeon will also grade their satisfaction concerning the anesthesia. In PACU, the total dose of pain medications, the occurrence of any complication, including postoperative nausea and vomiting (PONV), numerical pain rating scale, and PACU length of stay (in hours) will be recorded. In the ward visits (at 24, 48, and 72 h after the surgery), we will record the following data: QoR-15 questionnaire, maximal numerical effort pain scale, the occurrence of complications (using the POMS classification), morphine consumption, bowel movement, adverse event, and patient satisfaction (only at 24 h after the surgery). The QoR-15 questionnaires will be completed by the patient himself whenever possible, who could be helped by a nurse blinded to the assignment group, or by phone if the patient has returned

home. At 7 days, we will collect the morphine or equivalent daily consumption and the occurrence of surgical revision.

The following data will be recorded at the hospital discharged visit (or 30 days after surgery): total length of stay and occurrence of in-hospital opioid side effects.

A phone call to the patient will be made at 3-month to record the BPI, the DN-4, and the EQ-5D scores.

Timepoints	ALLOCATION	POST ALLOCATION								
	Before surgery	Baseline	During surgery	PACU	H24	H48	H72	D7	Discharge or D30	M3
ENROLLMENT										
Eligibility screening	X									
Informed consent	X									
INTERVENTIONS										
OFA group			-----							
Control group			-----							
ASSESSMENTS										
Inclusion/exclusion criteria	X									
Demographic characteristics, comorbidities		X								
Surgical and anesthesia characteristics			X							
Compliance with protocol			X							
Intra-operative complications			X							
Surgeon and anesthesiologist satisfactions			X							
Adverse event related to the protocol			X	X	X	X	X	X		
Opioid analgesic rescue doses				X	X	X	X	X		
Opioid side effects				X					X	
Pain intensity				X	X	X	X			
Length of stays				X					X	
Quality of recovery (QoR-15)					X	X	X			
Bowel movement, postoperative complications					X	X	X			
Patient satisfaction and memorization					X					
Surgical revision								X		
Chronic pain (BPI), neuropathic pain (DN-4)										X
Quality of Life (EQ-5D-3L)										X

Figure 5. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (adapted from SPIRIT figure). BPI, Brief Pain Inventory; D7, 7 days after surgery; D30, 30 days after surgery; H24, 24 hours after surgery; H48, 48 hours after surgery; H72, 72 hours after surgery; M3, 3 months after surgery; OFA, opioid-free anesthesia; PACU, postanesthesia care unit

3.8. Safety

Safety items will be collected during follow-up by the anesthesia team (during surgery) and participating investigators during other visits. Various events will be collected during the anesthesia and surgery (e.g., episodes of arterial hypertension or hypotension, episodes of bradycardia, a suspected hypersensitivity reaction, and surgical complications). The occurrence of other adverse events that may be attributable to the protocol will be collected

during the other follow-up visits (at 24 h, 48 h, 72 h, 7 days, and until discharge (censored at 30 days)).

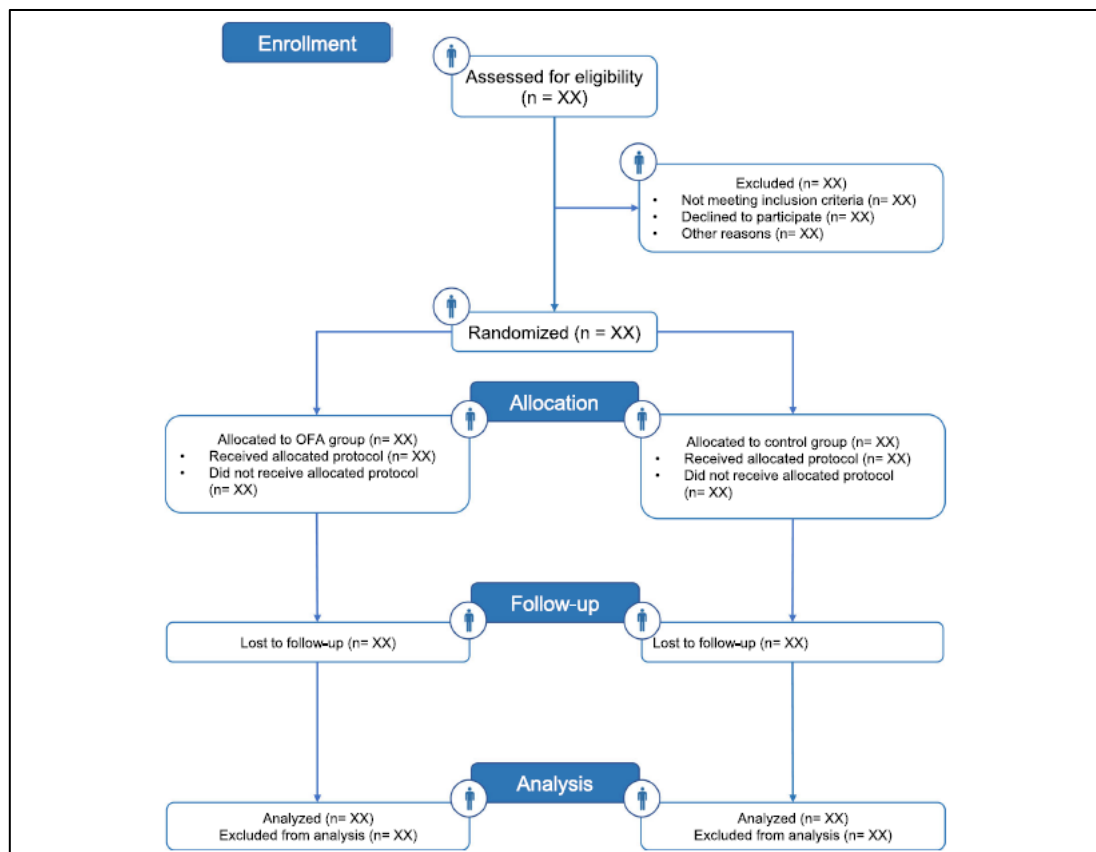


Figure 6. Flow chart

The occurrence of a serious adverse event will be collected at any time during the patient's follow-up (up to 3 months), whose imputability with one of the allocation groups will be discussed.

Details of safety monitoring are available in the supplementary material.

3.9. Data collection and study monitoring

Data will be entered into the electronic web-based case report form (eCRF on Ennov Clinical®). We will establish the database from the eCRFs. A clinical research associate (CRA) mandated by the study sponsor will ensure the successful completion of the study, the collection of data, documentation, recording, and report, in accordance with the Standard Operating Procedures implemented in the Angers Hospital and in accordance with Good Clinical Practice, laws, and regulations. The following items will be reviewed for every fifteen included patients:

- Signed informed consent,
- Compliance with the study protocol and procedures that are defined,

– Quality of data collected in the case report form: accuracy, missing data, data consistency with the documents “source” (medical records, appointment books, original lab results, etc.). After monitoring data on site, an automated check of the data entered will be made by the data management team based on the data validation plan signed by the coordinating investigator. Detected errors will lead to the issuance of requests for information and electronic correction.

3.10. Statistical analysis

All analyses will be performed with R software (version 3.6.3). The main analysis will be in intention-to-treat and will include all randomized patients. Patients will be analyzed according to their randomization group. A perprotocol analysis will be performed as a sensitivity analysis to assess the main analysis robustness. A flow chart of all patients (Fig. 3) and descriptive statistics will be used to describe baseline characteristics. Data will be presented by their mean with standard deviation, median with interquartile range, number with the percentage of sample (%), or 95% confidence interval, according to their normal or non-normal distribution. We will report both absolute and relative measures for the comparisons between endpoints.

For the primary endpoint, we will use multivariate imputation for chained equations (with five imputations) via the mice package in R and perform a pooled-linear regression model, allowing us to perform an intention-to-treat analysis even if missing data.

The covariates included in this analysis will be the allocation group, the type, and the surgery severity. This statistical method will also be used to analyze the QoR-15 at 48 and 72 h as secondary endpoints. To eliminate any influence of the phone evaluation, we will perform a sensitivity analysis just on the QoR-15 surveys collected in the ward. We will also impute data for the analyses of other secondary endpoints: the rate of chronic pain patients at three months identified by the BPI via a logistic regression (same adjustment covariates) as well as for EQ-5D visual analog score via a linear regression (same adjustment covariates). The other endpoints will not be analyzed with the multiple imputation method. We reserve imputation for the endpoints included in the hierarchical scheme of the type I error management.

For each of the analyses involving the multiple imputation method, sensitivity analyses will be performed if the missing data rate for the endpoint of interest is greater than 10%. We will conduct an analysis only on the complete cases, as well as best-worst and worst-best case sensitivity analyses. For the best worst-case scenario, it is assumed that all participants lost to follow-up will have a beneficial outcome; and all those with missing outcomes in the other

scenario will have a harmful outcome. For continuous outcomes, the beneficial outcome will be the group mean plus one standard deviation of the group mean, and the harmful outcome will be the group mean minus one standard deviation of the group mean [31].

To eliminate the potential risk of a violation of the normality, we will confirm the results for continuous variable implicating in the hierarchical scheme by sensitivity analysis using a semi-parametric approach with an ordinal model [32].

Concerning the pain evolution and morphine consumption variation, we will analyze those outcomes using a mixed effects linear regression model (fixed effect for the treatment arm, a fixed effect for the time frame, a fixed effect for each minimization factor, and a random effect for the patients). Hospital and PACU length of stays, as well as satisfactions (those of the surgeon, those of the anesthesiologist, those of the patient), will be compared using a linear regression model (allocation group and minimization factors as covariates). The proportion of complications of the POMS will be defined as a categorical variable (four levels: no complication, one complication, two complications, and more than 3 complications) and will be analyzed using a logistic regression model (allocation group and the minimization factors as covariates).

The rate of patients presenting neuropathic pain, as well as the proportion of patients experiencing memorizations, will be compared by logistical regression models (allocation group and the minimization factors as covariates). Pain characteristics described by BPI and the proportion of patients in each of the five scales of EQ-5D will not be compared but only described. All statistical analyses will be performed by two-sided tests. The signification cutoff will be a p value < 0,05 with 95% confidence interval.

3.11. Type I error management

We will manage the type I error in a sequential hierarchical manner (Fig. 4). We will test the first endpoint (i.e., QoR-15 at H24), and if the p value is less than 0.05, we will conclude that there is evidence of an effect. Then, we will test the following endpoint (i.e., QoR-15 at H48) using a significance level of 0.05. We will continue to test each endpoint of the hierarchical classification either up to the last endpoint (i.e., the quality of life by the EQ-5D visual analog scale at 3 months) or if we observe a non-significant result. Suppose a non-significant result (p value > 0.05) for one of the endpoints is observed. In that case, we will perform the following statistical comparisons in an exploratory manner without drawing any clinical conclusion. No interim analysis is planned during the inclusion period.

4. Discussion

Although OFA seems promising in the context of the opioid crisis, data are needed to objective its interest; our study will be powered to evaluate the impact of OFA on early QoR and give useful information on longterm benefit of reducing perioperative opioid use. In addition, we choose to use a combination of lidocaine, magnesium sulfate, ketamine, and clonidine to perform OFA.

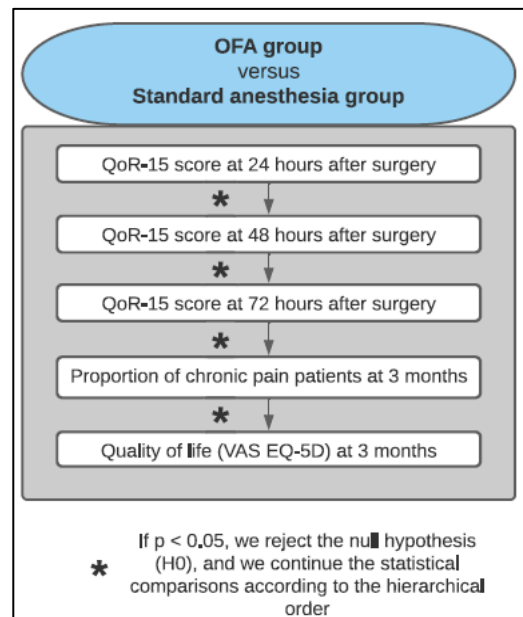


Figure 7. Diagram of the hierarchical classification of the statistical tests (type I error management). OFA, opioid-free anesthesia; VAS, visual analog scale

Other studies are underway which attempt to evaluate the quality of postoperative recovery using OFA, but either do not fully assess this “full” combination of drugs [33], or do not propose a continuous infusion throughout surgery [34].

In addition, we plan to evaluate OFA in a wide range of surgeries, while other studies focus on one type of surgical procedure only, in order to provide more generalizable results. We choose to combine these different pharmacological classes during surgery for their different effects: analgesia, anti-hyperalgesia, anti-inflammatory effect, anti-nausea and anti-vomiting, and reduction of the neurohumoral stress response. In the anesthesia literature, different OFA protocols were described [35].

While OFA using dexmedetomidine has been reported to be effective during several types of surgery [13, 36], it may promote side effects, including increased risk of bradycardia and hypoxemia [9]. We thus prefer to incorporate clonidine as an alpha-2 agonist agent in our OFA protocol, because this molecule seems to be less responsible for severe bradycardia episodes [37] and seems to have longer positive effects [38].

To evaluate OFA, we choose primary criteria focused on patients' overall recovery. Indeed, in a recent international consensus, the SteP-COMPAC group has highlighted the value of postoperative recovery scales for standardizing outcomes in perioperative medicine [25]. The QoR-15 questionnaire appears reliable, sensitive, and easily achievable in clinical practice (2 to 3 min for the questionnaire to be fully completed). It gives information on postoperative recovery in a unidimensional approach, and the patient can complete the questionnaire alone or with the help of an assessor. Therefore, different studies have used this questionnaire to evaluate the impact of an intervention on patients' perception of postoperative recovery [26]. Beyond assessing the quality of early recovery, we will also study the longer-term status (i.e., at 3 months). The study aims to investigate the pain profile of the patients, detect the presence of chronic pain, neuropathic pain, and estimate their quality of life. To our knowledge, our study would be the first to evaluate OFA on these long-term criteria. In a nutshell, this study will compare an OFA protocol (based on a combination of four agents: clonidine, ketamine, magnesium sulfate, and lidocaine) versus a standard anesthesia protocol in patients scheduled for major non-orthopedic surgery, on their early QoR but also on their pain status and their quality of life at 3 months. The findings will also provide evidence of potential adverse events associated with this OFA protocol, helping to assess the benefit/risk ratio of the use of such a pharmacological combination.

5. Trial status

This study was approved by the French Institutional Review Board "Eastern III" (Nancy, France, number: 2021- A00364-37) and the National Agency for Drug and Health Product Safety, and registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04797312) on 15 March 2021. The recruitment of participants started in July 2021. The anticipated period is 18 months.

REFERENCES

1. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *Br J Anaesth*.2019;122(6):e127–35. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.018>.

2. Callinan CE, Neuman MD, Lacy KE, Gabison C, Ashburn MA. The initiation of chronic opioids: a survey of chronic pain patients. *J Pain*. 2017;18(4):360–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.001>.
3. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The opioid crisis: a comprehensive overview. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(3):16. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0670-z>.
4. American Society of Anesthesiologists Newsletter. Reduce patient exposure to opioids in the surgical setting [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/advocacy/federal%20activities/wlc2018-opioid-one-pager.pdf?la=en>
5. Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL. A review of opioid-sparing modalities in perioperative pain management: methods to decrease opioid use postoperatively. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1749–60. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002497>.
6. Thota RS, Ramkiran S, Garg R, Goswami J, Baxi V, Thomas M. Opioid free onco-anesthesia: is it time to convict opioids? A systematic review of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(4):441–52. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_128_19.
7. Bohringer C, Astorga C, Liu H. The benefits of opioid free anesthesia and the precautions necessary when employing it. *Transl Perioper Pain Med*. 2020;7(1):152–7.
8. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, Joshi GP. Perioperative opioid administration. *Anesthesiology*. 2021;134(4):645–59. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003572>.
9. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, Gerbaud A, Bila J, Cuvillon P, et al. Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanyl for major or intermediate noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2021;134(4):541–51. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003725>.
10. Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0004-1>.
11. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Ben Aziz AM, Paesmans M, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2016;67(4):183–90.
12. Toleska M, Dimitrovski A. Is opioid-free general anesthesia more superior for postoperative pain versus opioid general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019;40: 81–87.
13. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014;112(5):906–11. <https://doi.org/10.1093/bja/aet551>.

14. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(5):651–62. <https://doi.org/10.1111/anae.14582>.
15. Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Opioid-free anesthesia benefit/risk balance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2021;10(10). <https://doi.org/10.3390/jcm10102069>.
16. Beloeil H, Sulpice L. Peri-operative pain and its consequences. *J Visc Surg*. 2016;153(6):S15–8. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2016.09.004>.
17. Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, et al. Antibioprophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Léger et al. *Trials* (2021) 22:855 Page 9 of 10 Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(5):549–62. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.017>.
18. Young CC, Harris EM, Vacchiano C, Bodnar S, Bukowy B, Elliott RRD, et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2019;123(6):898–913. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.017>.
19. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1346–57. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14172>.
20. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995; 7(1):89–91. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(94\)00001-K](https://doi.org/10.1016/0952-8180(94)00001-K).
21. Léger M, Campfort M, Cayla C, Parot-Schinkel E, Lasocki S, Rineau E. Validation of an alternative French version of the Quality of Recovery-15 Score: the FQoR-15. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):e345–7. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.052>.
22. Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. *Anesthes*. 2013;118(6): 1332–40. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318289b84b>.
23. Chazapis M, Walker EMK, Rooms MA, Kamming D, Moonesinghe SR. Measuring quality of recovery-15 after day case surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(2):241–8. <https://doi.org/10.1093/bja/aev413>.
24. Kleif J, Waage J, Christensen KB, Gögenur I. Systematic review of the QoR-15 score, a patient-reported outcome measure measuring quality of recovery after surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2018;120(1):28–36. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.013>.
25. Myles PS, Boney O, Botti M, Cyna AM, Gan TJ, Jensen MP, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: patient comfort. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(4):705–11. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.12.037>.

26. Léger M, Campfort M, Cayla C, Lasocki S, Rineau E. Postoperative quality of recovery measurements as endpoints in comparative anaesthesia studies: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2021;126(6):e210–2. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.03.008>.
27. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, Young LR, Wahl TA, Diers TL, et al. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesth Analg*. 1999;89(2):514–9. <https://doi.org/10.1213/00000539-199908000-00050>.
28. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17(2): 197–210. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90143-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90143-4).
29. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>.
30. Myles PS, Myles DB, Gallagher W, Chew C, MacDonald N, Dennis A. Minimal clinically important difference for three quality of recovery scales. *Anesthesiology*. 2016;125(1):39–45. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001158>.
31. Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, Winkel P. When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials – a practical guide with flowcharts. *BMC Medical Research Methodology*. 2017;17(1):162. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0442-1>.
32. Liu Q, Shepherd BE, Li C, Harrell FE. Modeling continuous response variables using ordinal regression. *Statistics in Medicine*. 2017;36(27):4316–35. <https://doi.org/10.1002/sim.7433>.
33. Song JY, Choi H, Chae M, Ko J, Moon YE. The effect of opioid-free anesthesia on the quality of recovery after gynecological laparoscopy: study protocol for a prospective randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):207. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05166-z>.
34. Eidan A, Ratsch A, Burmeister EA, Griffiths G. Comparison of opioid-free anesthesia versus opioid-containing anesthesia for elective laparoscopic surgery (COFA: LAP): a protocol measuring recovery outcomes. *Methods Protoc*. 2020;3(3). <https://doi.org/10.3390/mps3030058>.
35. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):533–45. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.11.003>.
36. Xu S-Q, Li Y-H, Wang S-B, Hu S-H, Ju X, Xiao J-B. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(7):685–94. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.16.11472-5>.

37. Demiri M, Antunes T, Fletcher D, Martinez V. Perioperative adverse events attributed to α_2 -adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):795–807. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.029>.
38. Neil MJ. Clonidine: clinical pharmacology and therapeutic use in pain management. *Curr Clin Pharmacol.* 2011;6(4):280–7. <https://doi.org/10.2174/157488411798375886>.

Comparaison d'un protocole anesthésique sans utilisation de produit morphinique (Opioid free Anesthesia - OFA) à un protocole standard (avec analogues morphiniques) sur la récupération post-opératoire précoce et tardive.

RÉSUMÉ

Introduction : L'OFA est une pratique de plus en plus répandue, mais son impact sur la récupération post-opératoire n'est pas certain. L'absence d'opiacés en per-opératoire permettrait d'améliorer l'analgésie et améliorer la récupération post-opératoire. L'objectif de notre étude est de comparer un protocole OFA à un protocole anesthésique standard sur la récupération post-opératoire précoce.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique randomisée contrôlée en simple aveugle. Tous les patients ayant une chirurgie majeure programmée sans geste osseux avec nécessité de morphiniques en post-opératoire étaient incluables. Le groupe OFA a reçu une combinaison de kétamine, de lidocaïne, de clonidine et de sulfate de magnésium, et le groupe contrôle une anesthésie standard avec des morphiniques. Le critère de jugement principal était la récupération post-opératoire précoce évaluée par le questionnaire fQoR-15 à 24h (H24) post-opératoire. Les critères de jugements secondaires étaient le score fQoR à 48h et 72h post-opératoire, et l'incidence de la douleur chronique et de la qualité de vie à 3 mois.

Résultats : de juillet 2021 à février 2022, nous avons randomisé 136 patients. La majorité des patients sont des femmes (87.2%) ayant une chirurgie plastique majeure (63.9%), avec un score ASA médian à 1. Le protocole d'anesthésie a été respecté pour 84.6% des patients dans le groupe OFA et 83.8% dans le groupe contrôle. Le fQoR-15 à H24 était de 114.9 ± 15.2 dans le groupe OFA et 108.7 ± 18.1 dans le groupe contrôle ($p=0.026$). La différence à 48h et 72h est également significative : 122.98 ± 13.94 dans le groupe OFA contre 114.30 ± 19.05 à 48h ($p=0.004$) et 129.19 ± 11.94 dans le groupe OFA contre 121.94 ± 19.43 à 72h ($p=0.013$). Il n'y avait pas de différence sur la douleur chronique et la qualité de vie à 3 mois. Aucun événement majeur n'a été rapporté dans les deux groupes.

Conclusion : L'OFA permet d'optimiser la récupération post-opératoire précoce de chirurgie majeure programmée de manière cliniquement significative, et avec un bon profil de sécurité. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'impact à long terme.

Mots-clés : opioid free anesthesia ; réhabilitation post-opératoire ; douleur ; douleur chronique post-opératoire ; effets indésirables des morphiniques

Comparison of opioid-free anesthesia versus standard general anesthesia with opioids on early and late post-operative recovery after major surgery

ABSTRACT

Introduction: Opioid Free Anesthesia (OFA) protocols are spreading while evidence on its impact on the quality of recovery (QoR) is still lacking. Avoiding the use of opioids during anesthesia could optimize the analgesic control and enhance the postoperative QoR. The study aimed to compare an OFA protocol versus standard anesthesia protocol on the early QoR.

Material & methods: We performed a prospective randomized, controlled, single-blinded and monocentric trial. Inclusion criteria were all patients undergoing scheduled major elective surgery without bone procedure, and usually requiring opioids during post-operative stay. The study group (OFA group) received a combination of ketamine, lidocaine, clonidine, and magnesium sulfate, while the standard group was based on opioid use. The primary outcome was the early postoperative QoR, assessed by QoR-15 at 24 hours (H24) after surgery. The secondary outcomes were QoR-15 at 48 hours (H48) and 72 hours (H72) after the surgery, chronic pain incidence and quality of life at 3 months.

Results: Between July 2021 and February 2022, we randomized 136 patients. Most patients are women (87.2%), undergoing major plastic surgery (63.9%), with median ASA score of 1. The anesthesia protocols were respected for 84.6% of the patients in the OFA group, and 83.8% in the control group. The QoR-15 at H24 was 114.9 ± 15.2 in the OFA group versus 108.7 ± 18.1 in the standard group ($p=0.026$). The comparisons of QoR-15 at H48 and H72 also reached the significance: 122.98 ± 13.94 in the OFA group versus 114.30 ± 19.05 at H48 ($p=0.004$) and 129.19 ± 11.94 in the OFA group versus 121.94 ± 19.43 at H72 ($p=0.013$). There was no difference on chronic pain incidence or quality of life at 3 months between the groups. For both groups, no major event was noticed.

Conclusion: For major elective surgeries, OFA protocol optimized the early post-operative QoR reaching the clinical relevance and with safety profile. However, no long-term impact of OFA protocol was found.

Keywords : opioid free anesthesia; general anesthesia;; post-operative recovery; chronic pain; opioid side effects;