HAL
open science

Amélioration de l'analgésie aprés sternotomie pour chirurgie cardiaque, par des stratégies postopératoires adaptées au patient : perfusion bi-latéro-sternale d'anesthésiques locaux, anti-inflammatoires non-stéroïdiens à dose réduite

Vedat Eljezi

To cite this version:

Vedat Eljezi. Amélioration de l'analgésie aprés sternotomie pour chirurgie cardiaque, par des stratégies postopératoires adaptées au patient : perfusion bi-latéro-sternale d'anesthésiques locaux, anti-inflammatoires non-stéroïdiens à dose réduite. Médecine humaine et pathologie. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2017. Français. NNT : 2017CLFAS010 . tel-02164084

HAL Id: tel-02164084

https://theses.hal.science/tel-02164084v1

Submitted on 24 Jun 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Blaise Pascal *Université d'Auvergne*

ECOLE DOCTORALE

DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

N° d'ordre :

Année 2012-2017

Thèse

Présentée à l'Université d'Auvergne

pour l'obtention du grade de DOCTEUR EN SCIENCE

(Décret du 5 juillet 1984)

Spécialité : Anesthésie et Réanimation Chirurgicale

soutenue le 3 Juillet 2017

ELJEZI Vedat

Amélioration de l'analgésie après sternotomie pour chirurgie cardiaque, par des stratégies postopératoires adaptées au patient : perfusion bi-latéro-sternale d'anesthésiques locaux, anti-inflammatoires non-stéroïdiens à dose réduite.

Monsieur le Professeur BEAUSSIER Marc (rapporteur)

Madame le Docteur DELAGE Noémie

Monsieur le Docteur DUALÉ Christian (directeur)

Madame le Professeur MARTINEZ Valeria

Monsieur le Professeur OUATTARA Alexandre (rapporteur)

Madame le Professeur SAUTOU Valérie

Monsieur le Professeur CONSTANTIN Jean-Michel (membre invité)

Intitulé du Laboratoire d'accueil : CHU de Clermont-Ferrand, Centre de Pharmacologie Clinique (INSERM CIC1405)

REMERCIEMENTS

Aux rapporteurs,

***Monsieur le Professeur Marc Beaussier**,*

Nous vous remercions d'avoir accepté de rapporter notre travail de thèse et ainsi d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail. Reconnaissants de l'intérêt que vous y avez porté et de l'honneur que vous nous faites de siéger à notre jury, nous vous prions d'accepter notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

***Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara**,*

Soyez pareillement remercié de votre intérêt pour notre travail et de l'expertise que vous y avez apportée. Vos travaux et votre contribution scientifique à notre spécialité sont un exemple pour moi. Nous vous prions d'accepter notre profonde gratitude.

Aux autres membres du jury,

Madame le Professeur Valérie Sautou,

Tu m'as fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger ce travail. Ton travail scientifique est source d'inspiration pour moi. C'est un plaisir énorme de collaborer avec toi. Sois assurée de l'expression de notre profond respect.

***Monsieur le Docteur Christian Dualé,** mon directeur de thèse,*

Travailler avec toi pendant tous ces années, était très enrichissants pour moi. Merci infiniment de m'avoir soutenu, m'avoir appris, m'avoir guidé dans les différents projets. Merci pour ta disponibilité et tes conseils précieux. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes. Je tiens à t'exprimer mes sincères remerciements et mon plus grand respect.

Madame le Professeur Valeria Martinez,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse. Vos travaux et votre contribution scientifique sur la douleur sont autant d'exemples pour moi. C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Noemie Délage

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean Michel Constantin

Tu me fais l'honneur d'être membre invité de mon jury. Merci de ton écoute, ton attention et ta gentillesse. Ton enthousiasme me donne de l'espoir et certitude de l'avenir de notre service. J'espère vraiment t'avoir à mes côtés pour tous les projets professionnels. Je t'en prie de recevoir ma profonde considération.

A mon ancien chef de service, ***le Monsieur le Professeur Pierre Schoeffler****,*

Ça fait douze ans que je suis devenu Auvergnat, vous êtes partiellement coupable. De vous avoir en tant que chef de service et collaborateur pendant tous ces années se fut un grand honneur pour moi. Merci de m'avoir soutenue dans mes projets professionnels. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Merci a tous les patients qui ont participé aux études et – nous l'espérons – permis à la science médicale de progresser.

Merci infiniment à toute l'équipe de la Chirurgie CardioVasculaire, d'abord à mes confrères anesthésistes réanimateurs, chirurgiens, cardiologues et à mes internes. Et un merci sans fin à l'équipe paramédicale de la réanimation, du service de soins, et du bloc opératoire, de m'avoir soutenu dans mes projets et d'avoir fait du travail en plus pour moi et la science. Je m'excuse, mais je n'ai pas encore fini vous embêter…

Merci de même aux attachés de recherche clinique, et particulièrement Sylvie Soule, ainsi que les élèves IADE en stage recherche qui nous ont sérieusement aidé.

A Teuta*,*

Ma chérie, tu es à mes cotés depuis 1997. Long chemin parcouru, fiançailles, mariages, deux enfants formidables, et en parallèle nos études. Merci de ton soutien indescriptible sur un parcours professionnel long et difficile. Merci de ton grand amour, de ton aide pour réussir de ta compréhension sur des moments difficiles.

A ***Lina et Lian****,*

Vous êtes mes anges, ma respiration, mon immense trésor. Je vous aime plus que tout au monde.

A mes parents*,*

Votre amour, votre éducation, votre soutien immense était la clef de ma réussite. Je suis reconnaissant à vie.

INTRODUCTION **4**

RATIONNEL ET HYPOTHESES **7**

DOULEUR APRES CHIRURGIE CARDIAQUE 7
Caractéristiques et mécanismes *7*
Impact sur la réhabilitation postopératoire *7*
Relations avec les complications postopératoires *10*
Complications respiratoires 11
Délirium postopératoire 12
Aspects médico-économiques 13
Problèmes liés à l'utilisation des opioïdes *14*
AMELIORATION DE L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE 16
Inflammation et sensibilisation en contexte chirurgical *16*
Pistes principales d'amélioration *17*
Analgésie multimodale 17
Prévention de l'hyperalgie 18
Intérêt des agents anesthésiques locaux *20*
Place dans l'analgésie multimodale 20
Propriétés anti-inflammatoires 20
Techniques courantes d'analgésie locorégionale en chirurgie cardiaque *23*
Techniques neuraxiales et apparentées 23
Analgésie péridurale thoracique 23
Bloc paravertébral 24
Analgésie intrathécale 24
Infiltrations in situ 25
Généralités (hors chirurgie cardiaque) 25
Perspective : anesthésiques locaux à libération prolongée 27
Innervation sternale et anatomie des nerfs intercostaux 28
Infiltration par injection unique parasternale 29
Infiltration continue péri-cicatricielle 30
Analgésie par bloc bilatéro-sternal (BLS) *32*
Justification et principes 32
Diffusion de l'anesthésie locale avec le bloc BLS 34
Données d'imagerie 34
Données anatomiques sur cadavres 38
Intérêt des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) en chirurgie cardiaque *39*

OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE **44**

ÉTUDES REALISEES ET RESULTATS **46**

ÉTUDE N°1 47
ÉTUDE N°2 59
ÉTUDE N°3 72
ÉTUDE N°4 90
ÉTUDE N°5 93

DISCUSSION **101**

BIBLIOGRAPHIE **105**

Résumé

Le traitement de la douleur après chirurgie cardiaque avec sternotomie reste à ce jour un défi pour le clinicien. Chez ces patients à risque, une prise en charge non adaptée de la douleur peut altérer la réhabilitation postopératoire et majorer les complications métaboliques, immunologiques, cardiovasculaires, respiratoires, ou psychiques de la chirurgie. L'objectif de ce travail de recherche clinique en chirurgie cardiaque était : 1) d'évaluer les effets analgésiques d'une anesthésie locorégionale continue par un bloc bi-latéro-sternal (bloc BLS) par perfusion continue de ropivacaïne, 2) d'évaluer l'effet du bloc BLS sur la durée de séjour en réanimation et morbidité postopératoire, chez les patients présentant un risque respiratoire accru, 3) d'évaluer l'effet analgésique d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de référence, le kétoprofène, à une posologie conventionnelle et des posologies réduites. Les deux techniques étaient appliquées pendant les 48 heures suivant la chirurgie cardiaque.

Testé (contre placebo) sur une population standard, le bloc BLS continu diminue de 41% la douleur à la mobilisation (dynamique), diminue la douleur au repos et la consommation de morphine (d'environ 40%). Il permet une reprise plus précoce de l'alimentation et du traitement per os, une mobilisation plus précoce et une plus grande satisfaction des patients. En revanche, il ne permet pas une amélioration des paramètres respiratoires (spirométrie et gaz du sang artériel). Testé (contre une prise en charge standard) sur une population à risque respiratoire accru, contrairement aux attentes, il ne réduit pas la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, mais il a des effets bénéfiques sur la douleur dynamique, la satisfaction des patients, l'incidence de nausées/vomissements et de troubles neurologiques de type confusionnel. Un bénéfice en termes médico-économique est suggéré par une analyse secondaire.

Testé (contre placebo) sur une population à faible risque, l'utilisation du kétoprofène en plein dose permet de réduire la douleur dynamique et au repos, sans augmentation des effets indésirables rénaux et hémorragiques, habituellement craints avec les AINS. Bien que les arguments manquent pour pouvoir utiliser des posologies réduites, le kétoprofène peut néanmoins être conseillé chez ce type de patients, alors qu'il est à ce jour insuffisamment prescrit. L'étude de protocoles d'administration utilisant des posologies réduites potentialisées par une dose de charge est suggérée.

Introduction

De nos jours, la chirurgie cardiaque par sternotomie est très fréquemment pratiquée, avec des taux annuels rapportés de 40.000 en France (1), 22.000 en Australie (2), et 280.000 aux États-Unis (3). Essentiellement réalisée par sternotomie médiane, elle est une source importante de douleur postopératoire, tant en service de réanimation que de chirurgie (4)(5). Après une chirurgie cardiaque, 30 à 75 % des patients signalent une douleur aiguë modérée à sévère (4). La localisation plus intense de la douleur au cours des premiers jours est le site de sternotomie (6). La douleur plus intense est celle induite par les mouvements (que nous qualifierons de « douleur dynamique »), notamment ceux de l'effort de toux et respiration profonde, et ceux réalisés pour se tourner dans le lit ou en sortir (7)(8).

La douleur postopératoire provoque une réponse complexe, caractérisée par d'importantes modifications endocriniennes et métaboliques (9)(10), caractérisées notamment par une exacerbation de la réponse inflammatoire, du catabolisme, de la demande myocardique en oxygène et de la ventilation, ainsi que des altérations de l'immunité, de la fonction gastro-intestinale, et des perturbations de sommeil et de l'état émotionnel (11). Cette réponse peut contribuer à des complications, telles que l'ischémie myocardique, l'arythmie, l'hyper-coagulation, les complications pulmonaires, le délirium ou l'infection de cicatrice (7). Par ailleurs, une douleur aiguë postopératoire non correctement traitée peut être suivie d'une douleur persistante à distance de la chirurgie, par un mécanisme d'hyperalgie (12)(13)(14)(15)(16).

De ce fait, parce qu'elle implique des risques particuliers inhérents à son environnement, la chirurgie cardiaque est particulière. Comme le savent les cliniciens, les patients qui se présentent sont, d'année en année, « de plus en plus âgés et malades », c'est-à-dire qu'ils ont de plus en comorbidités, notamment d'ordre vasculaire, respiratoire, neurologique, rénal, hépatique et nutritionnel (17)(18)(19)(20). Sur ces terrains fragilisés, une meilleure prise en charge analgésique, outre un plus grand confort du patient, pourrait (i) réduire la morbidité globale (21)(22), les coûts (8) et la durée du séjour à l'hôpital, et (ii) améliorer la récupération fonctionnelle postopératoire sur le long terme (23).

Le traitement de la douleur après chirurgie cardiaque représente un défi pour le clinicien, particulièrement lorsque les patients sont âgés et porteurs de comorbidités multiples (2)(19)(24)(25). Bien que d'une efficacité reconnue, l'analgésie péridurale (21)(22), est une technique d'analgésie difficile à pratiquer chez un grand nombre de patients après une chirurgie cardiaque en raison de plusieurs risques : hématome péri-médullaire, échec d'insertion du cathéter (5,2%),

dysfonctionnement du mécanisme (12,7%), gestion de la pose du cathéter la veille de l'intervention (26). Cela explique pourquoi seulement 7% des anesthésistes pratiquent ce type d'analgésie après chirurgie cardiaque (27).

L'analgésie multimodale, recommandée par les sociétés savantes, reste dès lors la solution privilégiée. Dans ce cadre, nous avons essayé de développer des techniques efficaces, faciles et applicables chez la plupart des patients. Nous avons privilègié deux pistes : celle de l'analgésie locorégionale par bloc bilatéro-sternal (BLS) et l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), lesquelles font déjà partie des recommandations précitées (28).

Rationnel et hypothèses

Douleur après chirurgie cardiaque

Caractéristiques et mécanismes

La chirurgie cardiaque est la source d'une importante douleur postopératoire (4)(5). Une étude finlandaise a montré que 49% des patients rapportaient des douleurs sévères au repos, 78% lors de la toux et 62% lors de la mobilisation (14). Par ordre décroissant d'intensité de douleur induite par le mouvement (douleur « dynamique »), les actes en cause sont : la toux, les mouvements pour se tourner dans le lit, ceux pour sortir du lit et la respiration profonde (7)(8). L'intensité de la douleur est maximale au cours du premier et du deuxième jour postopératoire (6), mais au sixième jour, des scores moyens de douleur (mesurés sur une échelle visuelle analogique, EVA) de 4,3/10 lors de la toux et de 3,1/10 lors de la respiration profonde, ont été rapportés (8). La localisation plus intense de la douleur au cours des premiers jours est le site de sternotomie, puis elle change avec le temps, avec au septième jour postopératoire, une prédominance de la douleur au niveau de l'épaule (6).

La douleur après chirurgie cardiaque est multifocale et multifactorielle (29). Elle résulte notamment du traumatisme tissulaire direct et de la sensibilisation consécutive tant à l'étage périphérique que centrale. Les lésions tissulaires sont présentes non seulement au site d'incision chirurgicale ou à proximité (contusion chondro-costale), mais aussi du fait de la rétraction sternale prolongée, à la partie postérieure de la cage thoracique, par une contusion des articulations costo-transverses, voire des fractures costales ou des lésions des nerfs intercostaux ou du plexus brachial (30). A ceci, il faut ajouter l'effet des éventuelles dissections des artères thoraciques internes (destinées au pontage coronarien), ainsi que les drainages médiastinaux et pleuraux, qui irritent plèvre pariétale et péricarde. Enfin, la péricardotomie crée une péricardite postopératoire, également algogène (4)(7)(30).

Impact sur la réhabilitation postopératoire

Les procédures chirurgicales cardiaques répresentent un problème croissant de santé publique. Les changements démographiques, les avancées technologiques et l'incidence croissante des maladies chroniques signifient que cette tendance devrait se poursuivre, ce qui accroît la demande de ressources sanitaires limitées. Des taux élevés de réadmission et une altération de la qualité de vie, y compris à long terme, ont été rapportés après chirurgie cardiaque (31). Dans ce contexte, la récupération postopératoire rapide est un modèle intégré de soins qui accélère la guérison, grâce à une série d'interventions fondées sur des données probantes afin d'améliorer l'état du patient, de réduire au minimum la réponse au stress chirurgical, et de favoriser un retour le plus rapide possible

à la vie normale. Le mauvais contrôle de la douleur postopératoire est clairement associé à une moins bonne réhabilitation, et *a contrario*, une analgésie appropriée est un facteur important de réduction de la morbidité après chirurgie cardiaque (32).

Le traitement non approprié de la douleur après de chirurgie cardiaque peut avoir d'importantes et délétères conséquences ; comme pour toute chirurgie lourde, on peut rapprocher cette problématique de celle proposée dans le contexte de la réanimation, comme le synthétise la figure suivante :

Conséquences d'un traitement inadéquat de la douleur en Réanimation		
Physiologiques	**Psychologiques**	**Socio-économiques**
"Réponse stress" augmentée	**Stress émotionnel**	**Moins bonne qualité des soins**
Incidents cardiovasculaires	**Délirium**	**Insatisfaction (patient & famille)**
Complications pulmonaires	**Dépression**	**Plus de ventilation assistée**
Dyssynchronie ventilatoire	**Anxiété**	**Durée de séjour augmentée**
Dysfonction phrénique	**Sentiment d'impuissance**	**Mortalité augmentée**
Etat hyperglycémique	**Isolement**	**Coûts augmentés**
Ulcères de stress	**Peur**	
Retard de cicatrisation	**Stress post-traumatique**	
Immunodépression		
Incidents thromboemboliques		
Altération du cycle veille/sommeil		
Douleur chronique		

Figure 1. Conséquences d'un traitement inadéquat de la douleur, d'après Sigakis & coll. (33)

Tout d'abord, en activant les systèmes de réponse hypothalamo-hypophysaires, la douleur provoque une réponse orthosympathique excessive avec élévation des catécholamines circulantes et des corticostéroïdes, une activation de l'axe angiotensine-aldostérone, et une augmentation de la production de cytokines (34)(35). Conséquences de la tachycardie et de la vasoconstriction, le risque ischémique est aggravé, tant au niveau du myocarde que des autres organes, par inadéquation entre la demande d'oxygène et l'offre (36). Or, l'ischémie myocardique est associée de façon étroite à la morbidité et la mortalité des patients après chirurgie cardiaque (37).

Parallèlement, la douleur favorise des troubles métaboliques, modifie le contrôle glycémique, augmente l'état catabolique, provoque une hypercoagulabilité et un dysfonctionnement du système immunitaire (38)(39). Latterman et coll., dans une étude réalisée après chirurgie orthopédique, ont montré un effet anticatabolique de l'analgésie neuraxiale : une analgésie efficace réduisait le taux

d'oxydation des acides aminés et le catabolisme postopératoire (40). Ainsi, cet effet d'épargne protéique réduit les dépenses énergétiques, préserve la masse corporelle maigre, et assure un état métabolique plus favorable pour la réhabilitation. Ahlers et coll. ont montré que l'utilisation d'une analgésie péridurale thoracique lors d'une chirurgie abdominale majeure abaissait le taux de cortisol ciculant, réduisait l'hyperglycémie, et améliorait la fonction immunitaire lymphocytaire (41).

La douleur perturbe également la fonction digestive, avec risque d'ulcère de stress, retard de la reprise du transit, de l'alimentation et du traitement oral (23).

Une analgésie insuffisante peut aussi avoir des conséquences psychologiques. Les patients (et leur famille) signalent la douleur comme étant l'expérience la plus stressante vécue pendant et après le séjour en réanimation (42). En conséquence, la mémoire de la douleur lors d'un séjour en postopératoire est un facteur prédictif indépendant de l'évolution vers un état de stress post-traumatique (43). L'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, l'augmentation de la prévalence des cauchemars, les sentiments de démoralisation, l'impotence et la perte d'autonomie, sont favorisés à court et long terme (44). Insuffisamment appréhendés par les cliniciens, ces troubles impliquent également des processus de sensibilisation centrale, ainsi que d'altération des contrôles endogènes (45).

Point majeur, une douleur, dans sa composante dynamique, empêche l'efficacité de la toux et de la respiration profonde, ce qui prédispose les patients à des complications respiratoires, telles que l'atélectasie, la pneumonie, l'hypoxémie et l'hypercapnie. De fait, elle empêche la participation à la kinésithérapie, avec pour effet une mobilité réduite et une perte musculo-squelettique (33)(46). Or, la baisse de mobilité après chirurgie cardiaque est un problème majeur : une récente étude a montré que ce problème concernait 37% des patients, voire jusqu'à 48% chez les patients âgés de 75 ans et plus. Les prédicteurs les plus forts des problèmes de mobilité étaient l'existence d'une BPCO préopératoire et l'âge, suivis par la douleur postopératoire (47). La mobilisation précoce et la réadaptation pendant le séjour en réanimation peuvent être l'une des stratégies les plus efficaces pour réduire la douleur chronique et l'incapacité fonctionnelle après la sortie (48).

Enfin – et ce point sera détaillé plus loin – l'activation prolongée des voies de la nociception et leur sensibilisation centrale de la nociception concourt à des processus d'hyperalgie, favorisant la persistance de la douleur à distance de la chirurgie (13)(14)(15)(16).

En raison de ces conséquences indiscutables de la douleur postopératoire, la *Veterans Health Administration* aux États-Unis a officiellement désigné en 2000 la douleur comme « le cinquième signe vital », et publié des lignes directrices pour la traiter (49). De fait, la capacité à fournir un

soulagement efficace de la douleur par des méthodes simples et facilement accessibles à un patient sera l'un des défis majeurs pour l'équipe d'anesthésie à l'avenir (50). Une gestion efficace de la douleur aiguë bénéficie au système de soins de santé en réduisant les coûts, la durée du séjour à court terme et en améliorant la récupération fonctionnelle des patients post-chirurgicaux à long terme (51)(52).

Relations avec les complications postopératoires

Du fait de la conjonction de la morbidité cardiovasculaire, des comorbidités associées, de l'agression directe que représentent l'arrêt cardiocirculatoire peropératoire, la cardiotomie et la sternotomie, et des effets collatéraux de la circulation extracorporelle (CEC), la chirurgie cardiaque est à haut risque de complications postopératoires, pouvant affecter plusieurs types d'organes outre le cœur lui-même, en particulier les reins, les poumons et le cerveau. Plusieurs facteurs interagissent de manière complexe au cours de la période périopératoire, et ils affectent les résultats de la chirurgie et la qualité de vie après la chirurgie cardiaque (53). Ces facteurs ont été listés par Chaney en 2005 (19) :

- type et qualité de l'intervention chirurgicale (apprehendés par les scores pronostiques préopératoires comme l'EuroSCORE (54)(55);
- importance des dysfonctionnements postopératoires myocardique, pulmonaire, neurologique et rénal ;
- importance des anomalies de la coagulation postopératoire ;
- importance de la réponse inflammatoire systémique ;
- qualité de l'analgésie postopératoire.

L'auteur signale toutefois que l'importance relative du dernier point est toutefois extrêmement difficile à déterminer, par rapport à tous les autres (19).

Les complications postopératoires jouent un rôle majeur sur la morbidité, la mortalité, la durée de séjour à l'hôpital, la qualité de vie des patients (56), et représentent des coûts importants pour le système de santé (57). Elles surviennent le plus souvent au cours de la première semaine après la chirurgie cardiaque. La prolongation de séjour en réanimation après une chirurgie cardiaque est associée à un risque accru de mortalité hospitalière (58). Enfin – et ceci est également abordé dans le calcul de l'EuroSCORE – le taux des complications postopératoires augmente de façon très significative avec l'âge (59).

La morbi-mortalité de patients adultes opérés en chirurgie cardiaque aux États-Unis est représenté sur le tableau suivant (60) :

Les procédures chirurgicales cardiaques le plus pratiquées en 2014							
Variables	**PAC**	**PVAo**	**PVAo + PAC**	**PVM**	**PVM + PAC**	**RVM**	**RVM + PAC**
Nombre de cas	*144.940*	*29.158*	*18.016*	*6857*	*2582*	*8658*	*4205*
Mortalité intra-hospitalière	1,7	1,9	3,2	4,2	9,2	1,0	4,3
Mortalité opératoire	2,1	2,4	3,9	4,9	9,9	1,2	5,1
Ré-intervention	2,3	3,9	4,7	5,8	7,5	2,7	5,4
Sternite / médiastinite	0,3	0,2	0,2	0,1	0,4	0,1	0,3
AVC constitué	1,3	1,1	2,3	2,0	3,8	0,9	2,5
Ventilation de plus de 24 h	8,2	7,9	13,4	18,5	30,8	5,0	21,8
Insuffisance rénale	2,0	2,0	3,8	4,3	7,9	1,1	5,4
Fibrillation atriale	23,4	31,1	38,7	33,1	43,8	27,9	40,2
Réadmission sous 30 jours	9,7	10,2	11,7	14,4	15,7	8,3	13,2
Durée de séjour post-opératoire (médiane en jours)	6,0	6,0	7,0	7,0	9,0	5,0	8,0

Tableau 1. Morbi-mortalité des patients adultes opérés du cœur (en %) d'après d'Agostino; PAC : pontage aorto-coronarien ; PVAo : prothèse de valve aortique ; PVM : prothèse de valve mitrale ; RVM : réparation de valve mitrale. Source : d'Agostino et coll. (60).

Complications respiratoires

Les complications pulmonaires après chirurgie cardiaque sont fréquentes, y compris chez les patients avec des poumons sains (61). Quasiment tous les patients développent un certain degré de dysfonctionnement respiratoire, allant d'une hypoxémie légère jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) grave (32). La pneumonie est l'infection postopératoire la plus fréquente (62)(63)(64)(65) ; elle reste une complication grave associée à une mortalité élevée et à une réduction de la survie à long terme (66). Les raisons de la dégradation de la fonction pulmonaire en postopératoire sont multifactorielles et incluent l'anesthésie, la CEC, la chirurgie elle-même, le défaut d'analgésie et l'immobilité postopératoire (46).

Après une chirurgie cardiaque, la fonction pulmonaire postopératoire est globalement réduite de moitié, et, le deuxième jour postopératoire, les volumes pulmonaires sont inférieurs à 40% de la valeur prédictive théorique (67). Exprimée en valeur prédictive, l'altération de la capacité vitale est plus importante (i) chez les patients plus jeunes que chez les patients plus âgés, (ii) chez les hommes que chez les femmes, et (iii) chez les patients obèses chez ceux à poids normal (67). De plus, il existe une relation directe entre la présence de douleur et la diminution des capacités pulmonaires en postopératoire (67).

La fonction immunitaire systémique et locale à médiation cellulaire est altérée après chirurgie cardiaque. Une immunosuppression cellulaire au niveau pulmonaire et une réduction des macrophages alvéolaires après chirurgie cardiaque précèdent la pneumonie (65).

La stratégie analgésique utilisée après chirurgie cardiaque peut avoir un impact direct sur les complications postopératoires par différents mécanismes. Premièrement, une analgésie optimale permet une amélioration de la mécanique ventilatoire, facilite l'expectoration, améliore la participation du patient à la kinésithérapie respiratoire et générale, permet une mobilisation rapide, améliore l'état psychique et le sommeil du patient. Ceci suppose toutefois que la douleur dynamique puisse être réduite : or, c'est cette composante qui est la plus difficile à atteindre (68). Deuxièmement, l'emploi des techniques qui permettent de réduire les doses administrées d'opioïdes, réduit l'incidence des effets indésirables de ces médicaments. Par exemple, les techniques d'analgésie loco-régionale ont en théorie les deux actions : réduction de la douleur dynamique et épargne opioïde. A ceci s'ajoutent d'autres effets bénéfiques des agents anesthésiques locaux (aAL), notamment anti-inflammatoire, antihyperalgésique et stabilisateur de membranes.

Délirium postopératoire

Complication fréquente et coûteuse de la chirurgie cardiaque, il augmente le risque de morbidité, de mortalité et de dégradations cognitives à long terme (69)(70)(71)(72). En effet, les patients qui développent un délirium postopératoire ont une moins bonne récupération postopératoire, sont susceptibles de rester plus longtemps à l'hôpital, ont besoin d'une réhabilitation physique plus importante, et exigent des soins plus importants à l'hôpital et à domicile (70).

Le déficit cognitif postopératoire est caractérisé par le déclin des fonctions mentales comme la perception, la mémoire et le traitement de l'information, survenant après une intervention chirurgicale. Après pontage aorto-coronarien, son incidence est de 30 à 65%, et il peut persister jusqu'à six semaines après la chirurgie. Parmi les mécanismes cités pour l'expliquer, on relève : l'embolie cérébrale, l'autotransfusion, la chirurgie valvulaire, l'hypoperfusion, les réponses inflammatoires systémiques, l'hémodilution, l'hyperglycémie, l'hyperthermie (73), et l'hypoxie postopératoire (74). Mais aussi, la douleur et l'usage d'opioïdes en postopératoire, ainsi que de benzodiazépines, augmentent l'incidence du délirium (70)(75).

Parmi les facteurs associés à un délirium après chirurgie cardiaque, l'atrophie cérébrale est identifiée, et l'IRM cérébrale peut aider à dépister les patients à haut risque (76). L'utilisation de ketorolac diminuerait son incidence, sans doute par diminution de la dose des opioides (75).

En résumé, l'amélioration de l'analgésie postopératoire pourrait réduire l'incidence de délirium après chirurgie cardiaque, par l'action théorique conjointe de l'éparge opioïde, de l'amélioration de l'hématose, et par l'utilisation de médicaments ayant des effets anti-inflammatoires cérébraux.

Aspects médico-économiques

Du fait de leur fréquence et de leur gravité (56), les complications après chirurgie cardiaque ont un impact économique évident. Cet aspect doit être pris en compte dans l'évaluation des stratégies d'analgésie postopératoire, tant par les bénéfices qu'ils peuvent induire (si l'analgésie peut réduire l'incidence des complications), que par leur coût propre et par leurs inconvénients liés à leurs effets indésirables.

Iribarne et coll. ont analysé les coûts liés aux complications opératoires suite à une chirurgie valvulaire mitrale réalisée aux États-Unis en 2012 chez 1089 patients ; 1323 complications ont été relevées. La plus fréquente était la pneumonie, et la plus coûteuse la tamponnade. Les détails sont présentés dans le tableau suivant :

Complication category	Median net increase in hospital cost ($)	95% CI	*P* value	Median net increase in LOS (d)	95% CI	*P* value	Incremental cost incurred annually ($)
Pneumonia	29,692	27,590–31,793	<.001	10.2	9.7–10.7	<.001	23.9–27.5 million
Sepsis	22,404	21,203–23,604	<.001	7.0	6.7–7.3	<.001	13.8–15.4 million
Renal failure requiring hemodialysis	28,336	25,759–30,913	<.001	8.7	8.0–9.4	<.001	14.4–17.2 million
Acute myocardial infarction	20,576	17,672–23,480	<.001	3.5	2.8–4.2	<.001	7.6–10.1 million
Stroke	21,477	17,498–25,456	<.001	9.7	8.5–10.8	<.001	6.3–9.2 million
Gastrointestinal bleed	12,230	8,184–16,277	<.001	6.1	4.9–7.3	<.001	2.5–4.9 million
Venous thromboembolism	25,896	20,934–30,859	<.001	7.3	6.0–8.5	<.001	2.6–3.8 million
Cardiac tamponade	56,547	44,328–68,765	<.001	19.3	16.2–22.3	<.001	0.9–1.4 million

Figure 2 : Coûts des complications après chirurgie cardiaque, d'après Iribarne et coll. (77)

Une étude similaire menée par Speir et coll. a analysé les coûts additifs des complications postopératoires chez 14.780 patients opérés pour pontage aorto-coronarien. Ils étaient (pour chaque complication) : fibrillation atriale $2574, ventilation mécanique prolongée $40.704, insuffisance rénale $49128, médiastinite $62773, et décès postopéraoire $49242 (78).

Les infections associées aux soins, sont les complications non cardiaques les plus fréquentes, et sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Le coût de soin, la durée du séjour et les réadmissions sont fortement associés à ces infections. Greco et coll. ont analysé 4320 patients après chirurgie cardiaque, dont 119 (2,8%) ont eu une infection associée aux soins (57). La pneumonie étant la plus fréquente (48%), suivie de la septicémie (20%) et de la colite à *Clostridium difficile* (18%). En moyenne, le coût marginal estimé associé à une infection aux soins était de près de $38000, dont 47% étaient dépensés en réanimation. Une infection liée aux soins allongeait la durée de séjour de 14 jours. Parmi 849 réadmissions, 8,7% ont été attribuées aux principales infections liées aux soins. Le coût des réadmissions en raison d'une infection liée aux soins était en moyenne près de trois fois plus élevé que celui des réadmissions non liées aux infections.

Le délirium postopératoire est une autre complication fréquente (69), et sa prise en charge représente des coûts importants (79). Les estimations des coûts attribuables au delirium postopératoire varient aux États-Unis de $16303 à $64421 par patient, ce qui implique que le coût national du delirium dans le système de santé de ce pays varie de 38 à 152 milliards de dollars par année (80).

Les complications rénales ont aussi un coût élevé. Dasta et coll. ont notamment estimé à $18463 le coût des coûts postopératoires des patients sans complication rénale, contre $37674 en cas de complications rénales (81).

Le coût des effets indésirables associés à des opioïdes est abordé au chapitre suivant.

Problèmes liés à l'utilisation des opioïdes

Les opioïdes sont les principaux agents utilisés pour traiter la douleur aiguë après une chirurgie majeure, notamment cardiaque. En général, dans le cadre postopératoire – du moins au début – ils sont administrés par voie intraveineuse. L'administration autocontrôlée par patient (*patient-controlled analgesia*, PCA) est la méthode de prédilection, plus efficace que l'administration à la demande par un tiers, et plus sûre que l'administration systématique (82)(83). L'analgésie par PCA diminue la charge du travail de l'équipe infirmière et améliore la confiance du patient, si ce dernier n'a pas de réticence ou d'incompréhension pour le dispositif (84). Par ailleurs, les risques d'erreurs techniques associées à la configuration, la programmation et l'utilisation des dispositifs PCA, ont bien été documentés (85)(86). Toutefois, malgré ses avantages, l'incidence des effets indésirables associés à des opioïdes administrés en PCA semble similaire à celle associée aux autres méthodes d'administration (87). Outre la morphine, molécule ancienne, peu coûteuse et très utilisée, d'autres opioïdes peuvent être utilisées en analgésie postopératoire, comme l'oxycodone, le tramadol, la péthidine/mépéridine ou des opioïdes lipophiles à cinétique rapide mais, sans avantage démontré (88)(89).

Néanmoins, l'efficacité de l'analgésie fournie par les opioïdes peut être tempérée par leurs effets indésirables, qui peuvent empêcher une récupération postopératoire rapide (23)(90). Les plus fréquents de ces effets indésirables sont : les nausées et vomissements postopératoires (NVPO), la sédation, la confusion, le retard de transit, la rétention urinaire et le prurit (91)(92). Les opioïdes peuvent aussi altérer la commande respiratoire et diminuer le réflexe de toux. Ainsi, Zhao et coll. ont relevé, au décours de la cholécystectomie ambulatoire, que chaque augmentation supplémentaire d'une dose quotidienne d'opioïde (fentanyl puis hydrocodone) s'accompagnait de l'incidence d'un évènement indésirable supplémentaire (93). Certaines études suggèrent en outre que les opioïdes

altèreraient l'immunité (94). Par ailleurs, l'analgésie opioïde est accusée de favoriser un processus d'hyperalgie lié à la sollicitation des récepteurs μ médullaires et à un changement résultant de neuroplasticité neuronale sensibilisant les voies pro-nociceptives (95)(96). Il faut toutefois noter que les doses d'opioïdes nécessaires à créer cette hyperalgie sont objet de débat ; notamment, ce sont principalement les fortes doses per-opératoires qui seraient incriminées (97)(98).

Enfin, la *Food and Drug Administration* des États-Unis a récemment signalé d'autres effets indésirables des opioïdes moins connus, tel que le syndrome sérotoninergique, l'insuffisance surrénalienne et la diminution des taux circulants d'hormones sexuelles (99).

Les effets indésirables associés à des opioïdes ont aussi un impact important sur les coûts des traitements hospitaliers. Oderda et coll. ont analysé l'impact des effets indésirables des opioïdes chez des patients chirurgicaux admis dans une seule institution entre 1990 et 1999, ayant reçu au moins une dose d'analgésique opioïde pendant leur séjour hospitalier : 2,7% des 60.722 patients concernés ont eu un effet indésirable, lesquels ont eu un séjour hospitalier prolongé d'environ ½ journée, ainsi qu'une augmentation moyenne de $840 (+16%) des coûts d'hospitalisation, par rapport aux patients sans effet indésirable lié aux opioïdes. Au cours des 10 années de l'étude, l'augmentation globale des coûts d'hospitalisation attribuables aux effets indésirables liés aux opioïdes a été estimé supérieure à 1,3 millions de dollars (100). La même équipe a rapporté plus récemment les résultats d'une étude sur une base de données nationale, concernant près de 319.000 interventions chirurgicales effectuées dans 380 hôpitaux entre Septembre 2008 à Août 2010 ; elle a constaté des effets indésirables liés aux opioïdes chez environ 12% des patients. Le coût de l'hospitalisation en moyenne pour les patients qui ont eu des effets indésirables liés aux opioïdes était de $22.871, contre $12.835 pour les patients qui n'ont eu aucun effet indésirable. La durée médiane d'hospitalisation était deux fois plus longue chez les patients ayant eu des effets indésirables (7 contre 3 jours, respectivement) (87).

Amélioration de l'analgésie postopératoire

Inflammation et sensibilisation en contexte chirurgical

La douleur aiguë postopératoire, qui est de nature nociceptive, résulte d'une intense stimulation nociceptive des afférences cutanées, sous-cutanées et viscérales associées à la procédure chirurgicale. La réponse inflammatoire est une condition préalable à la survie dans un environnement hostile. L'inflammation résultant d'un traumatisme tissulaire de la zone opératoire est à la fois le *primum movens* de la douleur postopératoire, et un facteur majeur de son entretien, du fait de la libération de médiateurs algogènes qui activent ou sensibilisent les nocicepteurs (101)(102)(103). Par ailleurs, la réponse inflammatoire s'exprime en soi d'un point de vue systémique, avec des conséquences physiologiques qui peuvent affecter la guérison postopératoire indépendamment de la douleur induite.

Entre autres, les cellules lésées libèrent du potassium et des leucotriènes, les plaquettes libèrent de la sérotonine, et une lésion vasculaire provoque une libération de bradykinine (104). Ces médiateurs algogènes facilitent la génération des signaux nociceptifs issus des fibres A et C, destinés à la corne dorsale de la moelle épinière.

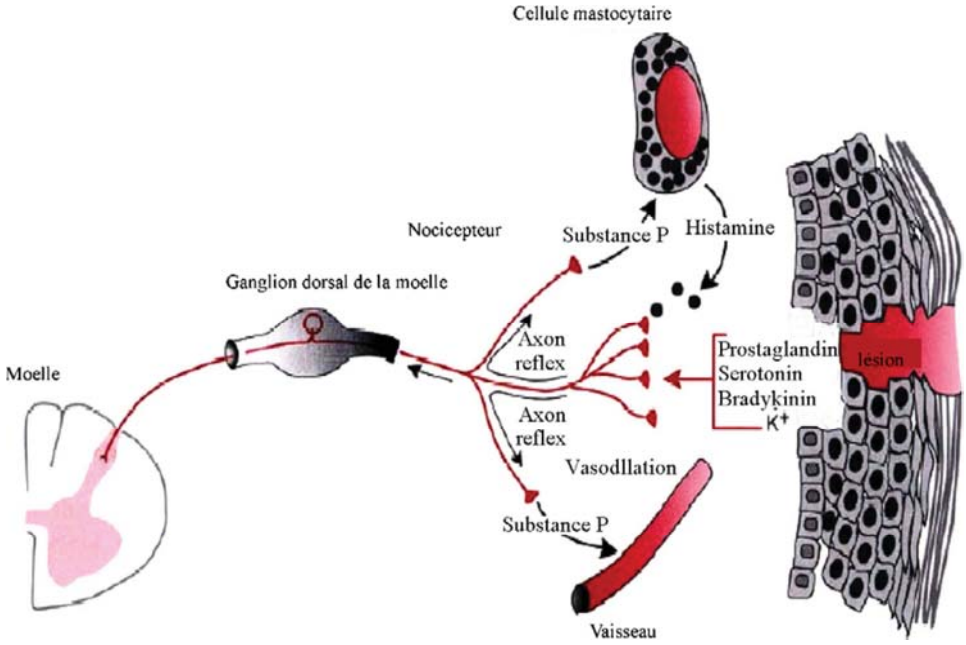


Figure 3. Inflammation neurogène. Une stimulation des fibres afférentes primaires entraine, à partir des terminaisons périphériques, une libération de médiateurs chimiques qui induisent vasodilatation, œdème et hyperalgésie. D'après Beloeil et coll. (103).

A l'étage médullaire, la stimulation des voies nociceptives se caractérise par une libération de multiples neurotransmetteurs, notamment des acides aminés excitateurs (glutamate et aspartate), ou des neuropeptides comme la substance P et d'autres neurokinines, ou le peptide lié au gène de la calcitonine (105)(106)(107). Si la stimulation est intense ou répétée – ce qui est le cas lorsque la douleur postopératoire n'est pas contrôlée – le système nociceptif médullaire tend lui-même à être sensibilisé, on parle alors de sensibilisation centrale. Celle-ci repose notamment sur propension des nocicepteurs de deuxième ordre (médullaires) à générer des réponses exacerbées à toute stimulation périphérique – fut-elle purement tactile – *via* des changements de perméabilité des canaux ioniques, d'expression génique des récepteurs membranaires, des processus d'inflammation gliale, et d'altération des contrôles inhibiteurs interneuronaux (108)(109).

D'un point de vue clinique, la sensibilisation du système nociceptif – périphérique et central – se traduit par une sensibilité accrue aux stimuli normalement nociceptifs (hyperalgie) et à ceux en temps ordinaires non-nociceptifs, comme le tact ou la proprioception (allodynie). Ce dernier point est en grande partie responsable de la douleur dynamique, qui incite le patient à limiter ses mouvements. D'une manière plus globale, hyperalgie et allodynie participent à l'expérience globale de la douleur postopératoire (en intensité et durée), et la sensibilisation centrale est la porte d'entrée de la chronicisation de la douleur (13)(103)(108).

Pistes principales d'amélioration

Deux concepts – non contradictoires – se sont développés pour amémiorer la qualité de l'analgésie postopératoire : l'analgésie multimodale et la prévention de l'hyperalgie.

Analgésie multimodale

Ce concept a été introduit il y a plus de vingt ans par le chirurgien danois H. Kehlet, comme une technique d'amélioration de l'analgésie, et de réduction des effets indésirables liés aux opiacés. Elle est à l'heure actuelle, la pierre angulaire de la gestion de la douleur postopératoire, recommandée par les sociétés savantes (28)(110). Elle consiste à combiner différents agents pharmacologiques et des techniques qui produisent des effets analgésiques aux différents étages des voies nociceptives, périphérique (fibre nociceptive afférente), médullaire et supraspinal, en différents sites cérébraux. En suivant ce concept, les cliniciens peuvent fournir une analgésie puissante synergique tout en minimisant les effets négatifs d'un agent analgésique particulier.

L'analgésie multimodale recourt à un large éventail des médicaments : les opioïdes, les anti inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), le paracétamol, les antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les agonistes α_2-adrénergiques, les

antidépresseurs tricycliques, les médicaments antiépileptiques, et des techniques telles que l'analgésie neuraxiale, les blocs nerveux périphériques et l'infiltration locale du site opératoire par des anesthésiques locaux. Une application de ces interventions à un moment optimal est aussi un élément de réussite du concept.

Dans ce cadre, le paracétamol est très utilisé en postopératoire, y compris en chirurgie cardiaque, très souvent à une posologie de 1g/6h, ce qui semble garantir une sécurité, en l'absence de risques particlier, notamment hépatiques. Peu efficace utilisé seul, son intérêt dans ce type de chirurgie est essentiellement de réduire les doses d'opioïdes, sans toutefois suffire à en réduire les effets indésirables (111)(112). L'augmentation de la dose de paracétamol à forte posologie, à raison de 2g/6h, n'a pas démontré d'efficacité en tant qu'analgésique complémentaire aux opioïdes (113).

Le néfopam agit probablement sur les mécanismes centraux de contrôle endogène de la douleur, comme l'inhibition de recapture des monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) (114). Il est très souvent utilisé en France dans l'arsenal d'analgésie multimodale. N'ayant pas d'affinité pour les récepteurs opioïdes, il ne provoque pas de dépression respiratoire. Il n'a pas non plus de propriété anti-inflammatoire ou d'effet sur la fonction plaquettaire. Sa puissance analgésique semble être semblable à celle des AINS, mais elle est inconstante (115). Il permet de réduire la consommation d'opioïdes (114) et diminuer l'intensité du frisson postopératoire. Responsable de transpiration (116), mais aussi d'effets de type vagolytique comme l'aggravation d'un glaucome (117), ou la tachycardie (118), le néfopam n'apparaît finalement pas comme une panacée (119).

L'analgésie locorégionale et les AINS seront développés plus loin.

Prévention de l'hyperalgie

Compte tenu des données scientifiques acquises sur la sensibilisation périphérique et centrale, la recherche clinique de ces vingt dernières années s'est intéressée aux stratégies de prévention de la sensibilisation.

Historiquement, le concept d'analgésie préventive, définie comme un traitement initié avant la procédure chirurgicale, était basé sur des données précliniques (120). Il repose notamment sur l'anesthésie locorégionale, qui, seule ou en association à l'anesthésie générale, bloque les afférences au moment le plus crucial. Ceci a notamment été démontré grâce au bloc péridural thoracique en chirurgie colique (121). C'est cette même technique qui devrait être appliquée en chirurgie cardiaque : ce point sera détaillé plus loin.

Du fait des problèmes tendant à limiter le développement de l'anesthésie locorégionale, des stratégies alternatives de nature pharmacologique se sont développées pour prévenir l'hyperalgie

postopératoire. Ces « agents anti-hyperalgiques » sont, en pratique courante : la kétamine (inhibiteur des récepteurs NMDA), les gabapentinoïdes, et, plus récemment, la dexmédetomidine (agoniste α_2 adrénergique).

L'utilisation de la kétamine en chirurgie cardiaque adulte n'est pas très répandue à cause de ses effets psychodysleptiques (122). Un seul essai a étudié l'effet de la kétamine contre placebo sur la douleur après la sternotomie et la satisfaction globale des patients ; il n'a pas montré de réduction des scores globaux de douleur. En revanche, la satisfaction globale des patients était améliorée et la consommation en opioïdes était réduite (123).

Les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) sont des inhibiteurs des canaux calciques neuronaux, impliqués dans la sensibilisation centrale. Après une première étude aux résultats décevants (124) , d'autres ont montré une épargne en opioïdes et une amélioration de la qualité d'analgésie postopératoire (125)(126). Les données à long terme dans la population de chirurgie cardiaque sont pour l'instant insuffisantes pour conclure.

La dexmédetomidine, développée pour la sédation et l'anxiolyse en réanimation, améliore le confort analgésique et permet une épargne en opioïdes en postopératoire (127). De plus, une méta-analyse récente a montré que l'utilisation peropératoire (comme co-anesthésique) de cette molécule peut réduire la morbi-mortalité en postopératoire de chirurgie cardiaque (128).

Intérêt des agents anesthésiques locaux

Place dans l'analgésie multimodale

Les aAL représentent une option thérapeutique importante dans l'approche analgésique multimodale sur la gestion postopératoire de la douleur (129). Leur utilisation en analgésie postopératoire présente de nombreux avantages potentiels par rapport à l'administration systémique des analgésiques opioïdes, dans des situations où la cause et la source de la douleur sont limitées à un site ou une région particulière (50). L'analgésie locorégionale (bloc nociceptif) est volontiers utilisée comme supplément à l'analgésie systémique, permettant ainsi de réduire sensiblement l'usage d'analgésiques systémiques comme les opioïdes et les AINS, et de fait les risques d'effets secondaires et de toxicité potentielle de ces médicaments (130).

L'utilisation des aAL dans la stratégie d'analgésie préventive est logique, en ce sens que le blocage des des canaux sodiques de la fibre nerveuse périphérique (et de fait, le blocage de la « volée afférente » nociceptive), conduit à mettre au repos le système nociceptif, notamment médullaire, et de fait à bloquer la sensibilisation centrale. De fait, les consommations peropératoires d'agents anesthésiques généraux et opioïdes (si le bloc est peropératoire), et d'antalgiques postopératoires sont réduites (50).

À côté de cet effet classique des aAL, les recherches récentes ont mis en evidence d'autres effets bénéfiques, notamment sur la réponse inflammatoire et le système hémostatique (131)(132). Ces actions dites « alternatives » peuvent notamment reposer sur le passage systémique des aAL résorbés à partir de leur zone d'infiltration, même à des concentrations sanguines modérées (133).

Propriétés anti-inflammatoires

Les propriétés anti-inflammatoires des aAL sont multimodales, agissant sur des composantes humorales et cellulaires de l'inflammation (134). Sur plusieurs aspects, elles sont puissantes, et probablement supérieures aux agents anti-inflammatoires traditionnels stéroïdiens ou non, avec une tolérance théoriquement meilleure (131). Ainsi, sans nuire aux fonctions défensives et réparatrices de l'inflammation, les aAL peuvent concourir à la stratégie anti-hyperalgésique sans pour autant retarder le processus de cicatrisation ni favoriser l'infection (131)(135). Ces propriétés sont résumées dans la figure suivante :

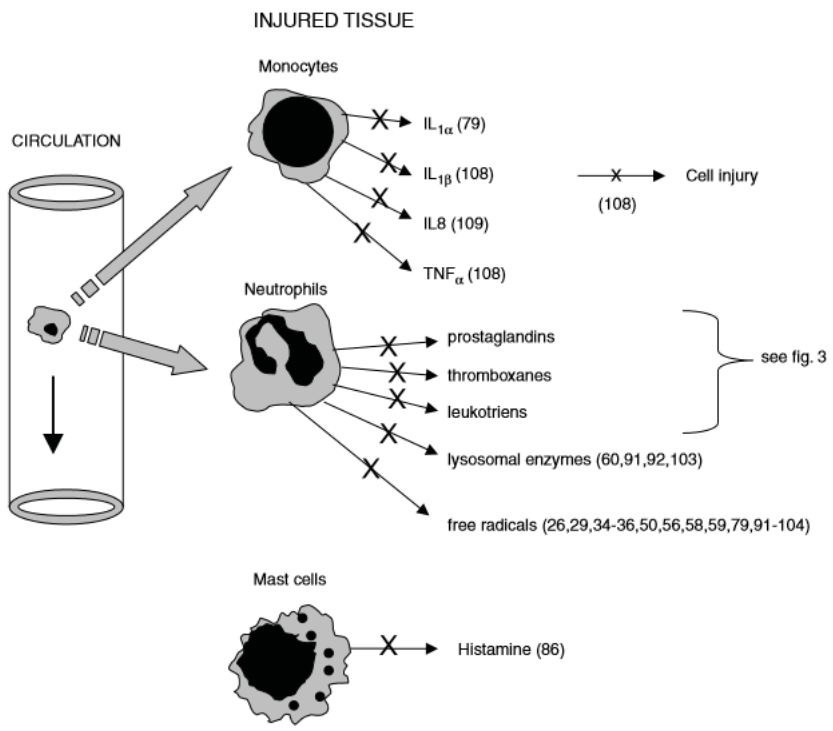


Figure 4. Inhibition de libération des médiateurs d'inflammation des cellules immunitaires par les aAL (*action symbolisée par :* X), d'après Cassuto et coll. (131)

Les effets sur la voie [monocytes/cytokines pro-inflammatoires] sont illustrés par l'inhibition démontrée *in vitro* par la lidocaïne, de la libération périopératoire de IL_1, IL_2, IL_6, TNFα, et de l'activation des cellules *natural killer* (136)(134) ; la bupivacaïne réduit la libération leucocytaire de cytokines dans l'inflammation induite par la carragénine chez la souris (137). Or, ces cytokines concourent tant à la sensibilisation périphérique de la nociception, qu'à l'inflammation systémique.

Les effets des aAL sur la voie [polynucléaires neutrophiles / prostanoïdes] ont aussi cette bivalence. D'une part, les voies de signalisation activées par les prostanoïdes, notamment la prostaglandine E2 incriminée dans les douleurs inflammatoires observées chez les patients brulés (138), sont responsables d'hyperalgie d'origine périphérique, avec des effecteurs intracellulaires terminaux comme les protéine-kinases A et C. Mais d'autres médiateurs et systèmes sont suspectés comme cible d'action des aAL : sérotonine, adénosine, bradykinine, adrénaline, NGF, phospholipases C et D, MAP-kinases (108), ou encore récepteurs de l'acétylcholine et NMDA (103). D'autre part, du fait d'une inhibition de synthèse des thromboxanes (notamment B2), les aAL peuvent contribuer à une réduction de l'agrégation plaquettaire (139)(140), et, de fait, de l'incidence de la thrombose veineuse profonde (141). Toujours avec une perspective d'effet local et systémique, la lidocaïne limite la production de radicaux libres par les polynucléaires neutrophiles au cours de la reperfusion après ischémie (142), et, à des concentrations proches de celles utilisées en clinique, les aAL inhibent la

production d'anion superoxide par les polynucléaires neutrophiles (133). Des propriétés anti-oxydantes de la lidocaïne et de la bupivacaïne (peroxydation lipidique) ont été démontrées sur un modèle d'inflammation induite par la carragénine (143).

Pour illustrer les effets bénéfiques locaux des aAL, on signalera que, injectée au niveau cutané, la bupivacaine diminue de façon transitoire, non seulement l'hyperalgésie, mais aussi l'œdème local (144). Cet effet sur l'hyperperméabilité capillaire inflammatoire est expliqué par divers mécanismes, impliquant notamment – en sus de tous ceux cités précédemment – l'histamine d'origine macrophagique (131).

Leur effet anti-inflammatoire systémique peut impacter favorablement la morbidité postopératoire, par exemple en prévenant les lésions pulmonaires induites. Toutefois, ici encore, cet argument est essentiellement soutenu par des arguments précliniques. L'effet protecteur des aAL a ainsi été démontré sur des modèles de lésions induites par thio-urée (145), bléomycine (146), ischémie-perfusion (147), endotoxémie à *Escherichia coli* (148), hyperoxie (147), ou enzymes pancréatiques (149). Notamment, dans un modèle de lésion pulmonaire aiguë induite par des endotoxines, la ropivacaïne atténue nettement la réponse inflammatoire ; ces effets anti-inflammatoires portent sur les neutrophiles, mais aussi les cellules endothéliales et épithéliales pulmonaires (150). Dans un modèle de lésion induite par hyperinflation, la même molécule réduisait l'œdème pulmonaire, *via* un blocage des récepteurs de la Src-kinase (impliquée dans la régulation de l'hyperperméabilité vasculaire inflammatoire (151)), et une interaction avec l'ICAM-1, une immunoglobuline située dans la surface cellulaire et responsable de la forte adhésion des neutrophiles et leur transmigration à travers la barrière endothéliale (152).

Enfin, les aAL auraient un effet neuroprotecteur, par une action anti inflammatoire, mais aussi d'autres mécanismes moins bien élucidés (153). Dans une étude prospective, randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, Mathew et coll. ont voulu savoir si une perfusion continue de lidocaïne réduisait la dysfonction cognitive postopératoire après chirurgie cardiaque. Bien que les résultats principaux aient été non concluants, une analyse en sous-groupe a suggéré un effet protecteur chez les patients non diabétiques, encore présent un an après la chirurgie (154).

Techniques courantes d'analgésie locorégionale en chirurgie cardiaque

Techniques neuraxiales et apparentées

Analgésie péridurale thoracique

L'analgésie péridurale (APD) thoracique consiste à perfuser, de façon intermittente ou continue, un aAL associé ou non à un opioïde dans l'espace péridural à l'étage thoracique. Elle est logiquement mise en place avant la chirurgie, afin que ses avantages couvrent aussi la période opératoire, où les voies nociceptives sont massivement activées. Elle procure un haut niveau d'analgésie postopératoire et peut réduire les effets indésirables qui sont associés à l'analgésie opioïde.

Les avantages de l'APD en chirurgie cardiaque dépassent largement ceux de la qualité analgésique. En effet, elle peut améliorer la perfusion coronaire et l'apport d'oxygène myocardique, et diminuer l'incidence de troubles du rythme, *via* le bloc du système nerveux sympathique (155). Ainsi, elle pourrait réduire la taille de l'infarctus du myocarde périopératoire (156). Elle peut aussi raccourcir la durée d'intubation trachéale (157), la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, et diminuer le risque de complications pulmonaires (158). Toutefois, les méta-analyses de morbi-mortalité postopératoire sont contradictoires. Bignami et coll. relevaient en 2010 une réduction d'incidence de l'insuffisance rénale aiguë, de la durée de ventilation mécanique, et du critère composite associant mortalité et infarctus myocardique (159) ; Svircevic et coll. relevaient en 2013 une réduction d'incidence d'arythmie supraventriculaire postopératoire, de complications respiratoires et neurologiques, mais pas d'effet sur la mortalité et l'infarctus du myocarde (22).

Malgré ces données globalement très favorables, l'APD reste une technique controversée en chirurgie cardiaque, du fait que l'insertion d'un cathéter épidural chez les patients avec une héparinisation complète peut provoquer la formation d'un hématome péridural et exposer au risque de paraplégie définitive (160). De ce fait, elle reste une technique sous-utilisée en chirurgie cardiaque pour la gestion de la douleur postopératoire. Une enquête auprès d'anesthésistes travaillant en chirurgie cardiaque aux États-Unis relevait un taux de pratique de l'APD thoracique à seulement 7%, mais elle date de 2001 (27). Une étude récente a montré que l'utilisation d'APD en chirurgie cardiaque, était certes associée à une réduction de la mortalité, mais aussi à un risque d'hématome péridural estimé à 1 cas sur 3552 (21). Une autre a analysé les incidents survenus chez 7273 patients qui ont bénéficié d'une analgésie par APD après chirurgie thoracique ; elle a relevé un taux élevé d'incidents graves (1:1000) (161). D'une manière plus générale, il faut tenir compte du rapport bénéfice/risque de l'APD thoracique, si l'on considère les taux d'échec d'insertion du cathéter (5,2%),

le dysfonctionnement (12,7%), la logistique technique et humaine de l'insertion du cathéter avant la chirurgie, et l'augmentation résultante des coûts hospitaliers.

Bloc paravertébral

Une technique alternative à l'APD pourrait être le bloc paravertebral (BPV), qui consiste à injecter un agent anesthésique local au contact des racines nerveuses latérales au rachis (162)(163). Il procure une analgésie probablement comparable à l'APD, sans avoir les inconvénients du risque d'hypotension et d'hématome péridural chez un patient sous anticoagulants à dose efficace (162)(164). Pour la thoracotomie, la voie unilatérale est satisfaisante (164)(165), mais en théorie, pour la sternotomie, un BPV bilatéral est nécessaire pour procurer une bonne analgésie (163) ; il peut être réalisé en injection unique (166), ou plutôt par un cathéter placé dans l'espace paravertébral. Pour autant, le BPV n'a pas été étudié en chirurgie cardiaque avec sternotomie : les études récentes décrivent son utilisation pour des chirurgies réalisées par mini-thoracotomie (164)(167)(168).

Analgésie intrathécale

L'analgésie par administration intrathécale (AIT) d'un opioïde est pratiquée depuis plusieurs années en chirurgie cardiaque. Elle est efficace pour les douleurs après sternotomie (169)(170)(171) ou thoracotomie (170). L'opioïde le plus utilisé est la morphine (pour sa bonne rémanence intrathécale), mais le fentanyl et le sufentanil, ainsi que l'adjonction de clonidine ou d'anesthésiques locaux, ont été également utilisés (170). Après l'injection intrathécale de morphine, l'analgésie débute environ 1 heure plus tard, pour une durée de 18 à 24 heures. La dose de la morphine utilisée est très variable, entre 0,3 et 1 mg (169)(172), avec une tendance à utiliser des doses plus faibles dans les études plus récentes.

L'AIT par opioïde est toutefois controversée en chirurgie cardiaque ; aucun bénéfice clinique supplémentaire, au-delà de l'analgésie, n'ayant été démontré de façon fiable (171). Elle ne suffit pas à atténuer la réponse à l'agression périopératoire, et induit de surcroît des effets indésirables fréquents comme le prurit, les nausées et les vomissements, la rétention urinaire, sans compter le risque réel de dépression respiratoire (170). Ce risque de dépression respiratoire étant retardé (effet de migration supra-spinale de la morphine avec le flux de liquide céphalo-rachidien), la fréquence respiratoire et la conscience des patients doivent être surveillées de façon très rapprochée pendant 18 à 24 heures postopératoires. Les avantages et les risques d'une AIT doivent donc être considérés avant l'utilisation de cette technique, particulièrement en ce qui concerne le risque de d'hématome médullaire chez les patients avec une hémostase anormale.

Infiltrations in situ

Généralités (hors chirurgie cardiaque)

En postopératoire, les techniques utilisant des aAL apparaissent d'une façon générale plus efficaces que l'analgésie systémique, quelle que soit la voie d'administration (173)(174). Les techniques d'analgésie péri-nerveuse sont notamment réputées pour leur efficacité, mais leur utilisation en postopératoire nécessite la maitrise de la technique du bloc avec cathétérisation, et comporte un risque de lésions nerveuses, voire d'infection de cathéter ou d'hématome (175). En revanche, l'infiltration cicatricielle par un anesthésique local est une technique simple et peu risquée, qui procure une analgésie correcte pour de nombreuses chirurgies (110)(173). De fait, elle prend une partie croissante dans la stratégie multimodale de la prise en charge de la douleur postopératoire (28).

L'infiltration continue par des aAL peut s'appliquer à de nombreux types de chirurgie (176)(177)(178). Pour une meilleure efficacité, elle doit préférentiellement viser les plans profonds (179) et la totalité de la cicatrice chirurgicale (180), et se faire (ii) avec un volume et une concentration suffisante d'aAL (174). La chirurgie abdominale est un domaine de prédilection (181)(182)(183)(184).

Après césarienne programmée, l'infiltration continue cicatricielle ajoutée à l'analgésie systémique standard comparées à une analgésie systémique standard, apporte une réduction de la consommation de morphine et de la douleur, un meilleur confort pendant l'allaitement et une légère augmentation de la charge de travail infirmier à cause de changements plus fréquents de pansement de la cicatrice (185).

Après mastectomie radicale, une récente étude randomisée contre placebo a montré l'efficacité de l'infiltration cicatricielle continue par lévobupivacaine 0,5% sur l'analgésie postopératoire, et une réduction de la quantité des analgésiques de recours. Un an plus tard, la même équipe a publié une analyse médico-économique à partir de la même étude, avec un résultat favorable à l'infiltration cicatricielle continue (186)(187).

Cette technique peut avoir des effets bénéfiques sur la réhabilitation postopératoire (en comparaison à un contrôle sans infiltration), en réduisant la douleur au repos et à la mobilisation (178), la consommation d'opioïdes (voire leurs effets indésirables) (176)(177)(178), et en améliorant la satisfaction du patient (178) et la qualité du sommeil postopératoire (184). L'analgésie par infiltration pré-péritonéale par blocage des afférences pariétales expliquerait une moindre dysfonction diaphragmatique postopératoire (179). Comme conséquence de ces propriétés, on a pu

constater une mobilisation plus rapide du patient (174), et une réduction du délai de reprise du transit intestinal (184), voire de la durée d'hospitalisation (52)(177)(178)(184).

L'infiltration continue a été comparée à plusieurs reprises à l'APD, référence de l'analgésie locorégionale postopératoire. Ainsi, une méta-analyse récente de 9 études randomisées/contrôlées réunissant 505 patients, n'a pas retrouvé de différence en termes de score de douleur postopératoire au repos, bien qu'une tendance (non significative) en faveur de l'APD était notée sur la douleur à la mobilisation et la consommation de morphine, mais l'infiltration continue induisait moins de rétention urinaire (183). Depuis, le même type de comparaison a été fait dans d'autres chirurgies :

- En chirurgie hépatique, le seul effet retrouvé était un temps de récupération fonctionnelle plus court avec APD (pas d'effet sur : douleur, morbidité postopératoire, réponse inflammatoire et valeur de PVC pendant la transsection) (182).
- En chirurgie thoracique (cathéter posé par le chirurgien pendant la procédure) meilleure analgésie avec APD, mais durée de séjour plus courte avec infiltration cicatricielle (188). Une autre étude récente après thoracotomie, comparant l'infiltration cicatricielle continue à un placebo, a montré l'efficacité de l'infiltration cicatricielle sur l'analgésie, la consommation de morphine, la diminution des facteurs d'inflammation et l'amélioration de la réhabilitation postopératoire (189).

Gupta et coll., dans une méta-analyse publiée en 2011 couvrant 32 études, ont noté que l'infiltration cicatricielle réduisait la douleur au repos et à la mobilisation, mais uniquement après chirurgie gynécologique ; par ailleurs, elle réduisait la consommation de la morphine d'environ 13 mg en moyenne, dans les premières 24 heures postopératoires (177).

Les effets indésirables liés aux perfusions continues cicatricielles sont en général rares, mais à prendre en compte :

- Sans doute du fait des propriétés bactériostatiques et bactéricides des aAL (190)(191), les infections du site opératoire sont rares ; une revue portant sur 2141 patients a noté une incidence de 0,7% dans le groupe interventionnel, contre 1,2% dans le groupe contrôle (178).
- La toxicité locale des aAL, notamment pour les muscles et les cartilages, est à craindre en théorie. La myotoxicité est possible avec des fortes doses et des fortes concentrations en particulier avec la bupivacaïne ; elle est décrite en préclinique (192). La toxicité pour les chondrocytes est plus réelle ; ainsi, la perfusion continue intra-articulaire doit être évitée, en particulier en chirurgie d'épaule (193).

- La toxicité systémique des aAL reste rare, et les seuils toxiques sont rarement dépassés (184). Elle est probablement limitée par les taux plasmatiques élevés d'α_1-glycoprotéine, dus à l'inflammation postopératoire, par un effet de capture de la forme libre de l'anesthésique local (180). En pratique, l'infiltration cicatricielle continue ne nécessite pas de surveillance renforcée du patient (194), qui peut être suivi en secteur d'hospitalisation conventionnelle, pour se mobiliser et participer à la kinésithérapie afin d'accélérer la réhabilitation postopératoire.
- Les problèmes techniques comme le déplacement, l'obstruction et la déconnection des cathéters ou bien les problèmes avec les pompes élastomériques sont très peu reportés dans la littérature (180).

Les coûts du matériel nécessaire aux infiltrations d'aAL, notamment les cathéters, doivent être considérés dans les évaluations. A l'avenir, des études médico-économiques intégrant ce coût ainsi que les autres conséquences de la technique (morbidité, confort, durée de séjour hospitalier), sont nécessaires.

Cette technique reste strictement postopératoire : elle se distingue des blocs réalisés avant l'incision chirurgicale, qui permet surtout une réduction des doses peropératoires d'anesthésiques et d'analgésiques.

Perspective : anesthésiques locaux à libération prolongée

Une nouvelle approche pour augmenter la durée d'action des aAL dans le cadre de la prise en charge de la douleur postopératoire, consiste à utiliser des formulations à libération prolongée, comme la bupivacaïne liposomale. Il s'agit d'une formulation liposomale multivésiculaire, approuvée par la *Food and Drug Administration* en 2011. Ses propriétés pharmacocinétiques sont caractérisées par un profil de libération bimodale avec une concentration sérique maximale initiale après 1 heure d'administration (du fait d'un taux de 3% de forme extra-liposomale immédiatement disponible à l'administration), suivie par un pic plus tardif entre 12 et 36 heures après l'administration (195). Sa diffusion à partir du site d'administration est inférieure à celle observée avec bupivacaïne conventionelle.

Elle est administrée en une seule administration sur le site chirurgical, à une dose maximale de 266 mg. Elle doit être injectée lentement, avec des tests d'aspiration fréquents pour éviter l'injection intravasculaire. Elle peut être administrée non diluée (266 mg/20 ml), ou bien diluée dans du sérum physiologique jusqu'à 0,89 mg/ml (soit 1:14 v/v).

La bupivacaïne liposomale peut assurer une analgésie postopératoire jusqu'à 72 heures, et prolonger la durée médiane de la première utilisation d'analgésiques opioïdes postopératoires par rapport à bupivacaïne conventionelle et placebo. Ces études ont également constaté une bonne tolérance, en particulier à des doses inférieures à la dose maximale approuvée de 266 mg (196)(197). A ce jour, elle n'a pas été testée après chirurgie cardiaque, mais ce champ d'indication semble très compatible, notamment *via* le bloc bilatéro-sternal que nous évoquerons ci-après.

Innervation sternale et anatomie des nerfs intercostaux

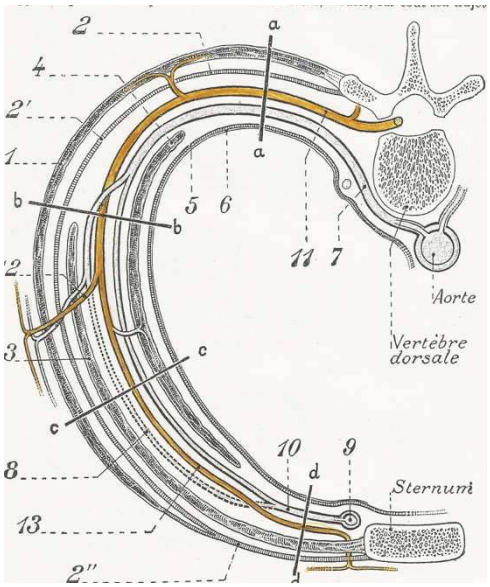


Figure 5. Anatomie du nerf intercostal (*in* : Testut L., Anatomie humaine ; Octave Doin ; Paris)

Les nerfs intercostaux (douze paires) sont sensitivo-moteurs. Les onze premiers suivent les espaces intercostaux ; le douzième chemine au-dessous de la douzième côte et il est donc lombaire par sa situation. Ces nerfs se distribuent à la paroi thoraco-abdominale et à sa musculature ; ils participent aussi à l'innervation de la plèvre et du péritoine.

Chaque nerf intercostal est issu de la branche postérieure du nerf thoracique. Il présente la forme d'un ruban aplati de 4 à 5 mm de hauteur. Il parcourt l'espace intercostal dans toute sa longueur ; il est situé à son origine entre le muscle intercostal externe et le fascia endothoracique qui le sépare de la plèvre. Ensuite, il se dirige vers le bord supérieur de la côte supérieure. A partir de l'angle costal, il est situé entre les muscles intercostaux interne et externe ; puis, au niveau de la ligne axillaire moyenne, le muscle intercostal moyen apparaît et le nerf, enchâssé dans la rainure (ou gouttière) costale, se glisse entre les muscles intercostaux moyen et interne. En avant, le muscle intercostal interne ayant disparu, le nerf se situe entre le muscle intercostal moyen (en dehors) et le fascia

endothoracique. Dans tout son trajet, le nerf est en contact avec les vaisseaux intercostaux, qui sont au dessus du nerf (l'artère étant la plus proche).

Enfin, après avoir abandonné des terminaisons destinées aux articulations costo-vértebrales, le nerf intercostal donne les branches collatérales suivantes : sous-costale, sur-costale, intercostale externe moyenne et interne, branche perforante latérale.

Arrivée à la face externe du thorax contre laquelle elle est située, la branche perforante latérale se divise en deux branches cutanées antérieure et postérieure.

Les branches terminales des nerfs intercostaux diffèrent selon l'étage métamérique. Les six premiers nerfs, arrivés à la partie antérieure de l'espace intercostal, passent en avant des vaisseaux thoraciques (« mammaires ») internes et à quelques millimètres du bord sternal, perforent la paroi et se distribuent à la peau de la région antérolatérale du thorax. Cette terminaison porte le nom de branche perforante antérieure. Les six derniers nerfs intercostaux innervent le muscle grand droit antérieur de l'abdomen.

Infiltration par injection unique parasternale

La sternotomie médiane est la principale source de douleur postopératoire dans la chirurgie cardiaque . Le sternum est directement innervé par les nerfs intercostaux de la 2ème à la 6ème paire, dont l'émergence se trouve au niveau de la jonction costo-sternale comme décrite précédemment. Ainsi, l'infiltration en dose unique d'anesthésique local au contact de la sortie présumée de la branche perforante antérieure des nerfs intercostaux peut améliorer l'analgésie postopératoire, mais pour une durée limitée dans le temps (198)(199).

Les blocs anesthésiques locaux ont été décrits comme un traitement complémentaire de la douleur après sternotomie. L'injection en dose unique d'un aAL est une technique simple (198)(199), peu invasive et sans risque en cas d'anticoagulation. L'injection se fait alors (i) près du bord latéral du sternum, à proximité des branches cutanées antérieures des nerfs intercostaux et (ii) des couches sous-cutanées profondes autour des drains thoraciques (199). Les chirurgiens réalisent ce bloc parasternal juste avant la mise en place des fils d'acier pour la fermeture sternale. L'infiltration de produit anesthésique local peut être réalisée aussi sur le site d'incision (200).

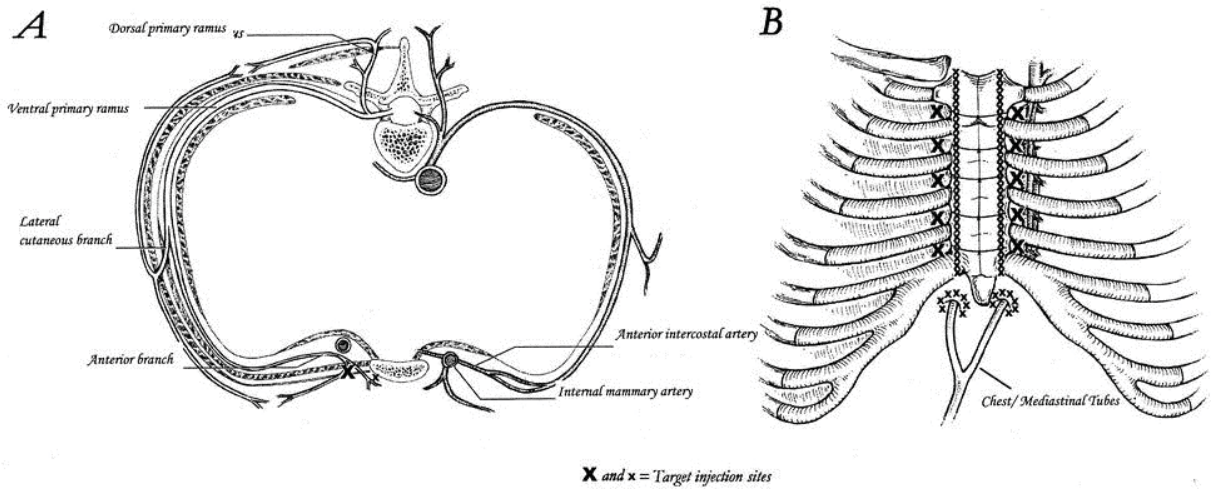


Figure 6. Anatomie du nerf intercostal et sites d'infiltration, d'après McDonald et coll. (199)

Comparée à un contrôle, l'infiltration par une dose unique d'anesthésique local en fin de chirurgie réduit en postopératoire : la douleur (198), la consommation de morphine (198)(199)(198), la sédation imputée aux opioïdes (200); elle améliore l'oxygénation (199). L'inconvénient est que l'effet est limité à la période d'action pharmacologique du produit, soit 6 à 8 heures en pratique (199). Ceci semble insuffisant, la douleur sternale après sternotomie étant élevée pendant au moins les premières 48 heures.

Infiltration continue péri-cicatricielle

Pour augmenter la durée d'action de l'analgésie locale, la solution la plus courante est d'administrer l'aAL en continu, si possible par des cathéters multi-perforés au niveau de la cicatrice de sternotomie. Cette technique a été plusieurs fois comparée à un contrôle, mais le critère principal de jugement était en général la consommation totale de morphine, sans que la douleur à la mobilisation ne soit étudiée.

Dans l'étude de White et coll. deux cathéters étaient positionnés sur l'incision sternale, en sous-cutané et en sous-fascial. La bupivacaïne (2,5 ou 5 mg/ml) perfusée avec un débit fixe de 4ml/h pendant 48h, était comparée à un placebo. Le groupe traité par bupivacaïne (5 mg/ml) avait des scores de douleur plus bas, une meilleure satisfaction, une déambulation plus précoce et une durée d'hospitalisation plus courte. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté, mais une incidence élevée de problèmes mécaniques, comme l'ablation involontaire ou la rupture du cathéter, ont été relevés (201).

Dans l'étude de Dowling et coll., deux cathéters étaient positionnés le long de l'incision sternale. La ropivacaïne (2 mg/ml) perfusée avec un débit fixe de 4 ml/h pendant 48h, était comparée à un

placebo. Dans le groupe ropivacaïne ont été notés une diminution de la consommation de la morphine, des scores de douleur et de durée totale d'hospitalisation (52).

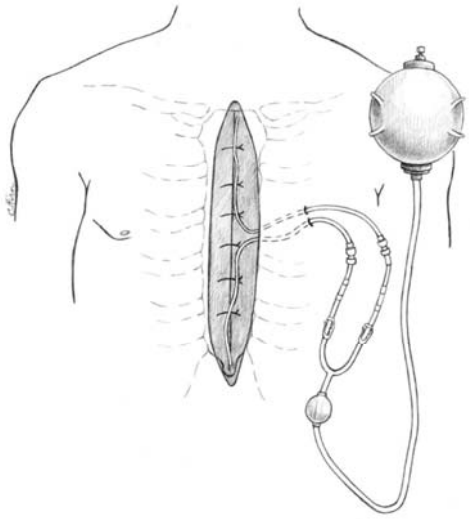


Figure 6. Positionnement des cathéters dans la cicatrice selon Dowling et coll. (52)

Dans l'étude de Koukis et coll., deux cathéters par patient étaient placés de part et d'autre des sites d'insertion des fils d'acier. La ropivacaïne (3,37 mg/ml) perfusée avec un débit fixe de 4ml/h, était comparée à un placebo. Dans le groupe ropivacaïne, ont été notée une diminution de la douleur au repos, de la consommation de morphine et de la durée totale d'hospitalisation (202).

Aucune complication grave n'a été rapportée dans les trois études précitées.

Dans l'étude d'Agarwal et coll., l'objectif était de tester l'hypothèse (contre placebo) que l'infiltation continue de ropivacaïne (3 mg/ml) par des cathéters multi-perforés sur le site de la sternotomie améliorait la douleur postopératoire, et raccourcissait la durée d'extubation, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. Toutefois, cette étude a été interrompue après 85 inclusions pour des raisons de sécurité : un nombre plus élevé d'infections sternales était constaté dans le groupe interventionnel. L'incidence d'infection du site opératoire était de 9,1% dans le groupe avec infiltration continue, contre 0 % dans le groupe contrôle (203).

Magnano et coll. ont testé (contre placebo) l'infiltration cicatricielle par 10 ml de bupivacaïne 0,5 % suivie d'une infusion continue de la même molécule à raison de 10 mg/24h (204). Ils n'ont pas trouvé de différence significative entre les groupes sur le délai d'extubation, la consommation de morphine, la douleur, ou les gaz du sang artériel. L'échec pourrait être expliqué par les faibles volumes d'aAL.

Enfin, pour illustrer l'intérêt médico-économique des techniques d'infiltration par aAL, Tilleul et coll., dans une étude incluant 85 patients opérés en chirurgie abdominale ouverte, ont comparé le coût des dispositifs médicaux, des médicaments, et le temps du personnel dédié au traitement de la

douleur, entre les patients ayant bénéficié soit d'une infiltration cicatricielle continue, soit d'une PCA par morphine, soit d'une APD. Les coûts étaient les plus élevés dans le groupe d'infiltration cicatricielle (€181) par rapport à l'APD (€158) et la PCA-morphine (€44). Totefois, en analysant le montant total des frais d'hospitalisation, le groupe avec infiltration cicatricielle continue engendrait des coûts moyens inférieurs (€6460), en comparaison à la PCA-morphine (€7273) et à l'APD (€7500) (205).

Analgésie par bloc bilatéro-sternal (BLS)

Justification et principes

Comme vu précédemment, les études de l'infiltation continue d'aAL à proximité de la cicatrice de sternotomie ont montré une réduction de la douleur au repos et de la consommation d'opioïdes, et des effets intéressants sur la morbidité postopératoire, suggérés (52)(201)(202). Toutefois, la sécurité est un enjeu majeur des techniques d'anesthésie locorégionale ou locale postopératoires, et les données de sécurité fournies par Agarwal et coll. en faveur d'un risque infectieux (sujet de préoccupation en particulier en terme de responsabilité pour l'équipe chirurgicale), incitent à ne pas développer plus avant ces techniques.

Il y a plusieurs années, nous avions fait connaissance d'une nouvelle technique de pose des cathéters multi-perforés, à distance de la cicatrice de la sternotomie, développée par le Dr. Jeffrey Milliken (Irvine Medical Center, CA, USA). Nous avons commencé à appliquer la technique de pose avec l'idée de placer un cathéter multi-perforé au plus près de la sortie supposée de la 2ème à la 6ème branche perforante antérieure, ce qui couvrirait toute la longueur de la cicatrice de la sternotomie. En toute logique, un cathéter par côté doit être mis en place.

Le positionnement des cathéters à cet endroit (que nous nommerons par convention bilatéro-sternal, BLS) offre trois avantages théoriques par rapport à l'infiltration cicatricielle *stricto sensu* :

- la technique visant la branche perforante antérieure du nerf intercostal : il s'agit d'une technique plus locorégionale que locale ;
- l'infiltration d'aAL en dehors de la cicatrice de sternotomie écarte le risque d'infection du site opératoire ;
- du fait de l'hyperhémie locale accélérant la résorption de l'aAL, et de l'acidité des tissus inflammatoires, qui sensibilise les fibres nociceptives et augment l'ionisation des aAL (135), l'infiltration d'aAL à proximité de la cicatrice, le bloc BLS est susceptible d'une meilleure efficacité intrinsèque.

La mise en place des cathéters multi-perforés se fait après la fermeture cutanée par le chirurgien de façon aseptique. Un tunneliseur avec une gaine pelable est indispensable.

Figure 8. Le tunneliseur (à gauche) et le cathéter multiperforé avec la pompe élastomérique (à droite).

Après une petite incision de la peau à mi-distance entre le processus xyphoide et la marge sous-costale, le tunneliseur est d'abord introduit obliquement à 45°, jusqu'au moment où l'on trouve le plan sous l'aponévrose des muscles pectoraux. Il est ensuite avancé horizontalement et parallèlement à la cicatrice. L'avancement sous-cutané du tunneliseur est vérifié en temps réel par l'opérateur par palpation avec l'autre main. Après l'insertion du tunneliseur, le manchon est retiré, le cathéter est introduit dans la gaine, qui est ensuite déchirée : le cathéter est en place. Le cathéter est fixé par du Stéristrip®. La technique de pose est simple et rapide (5 minutes environ), et l'apprentissage est également rapide. Aucune complication de pose jusqu'à présent n'a été relevée.

Nous avons choisi la ropivacaïne, parce qu'elle a été jugée plus sûre que la bupivacaïne (206). Au début du développement, le débit d'administration choisi était de 4 ml/h pendant 40 à 48 heures a été inspirée des études sur infiltration para-cicatricielle (52)(201)(202).

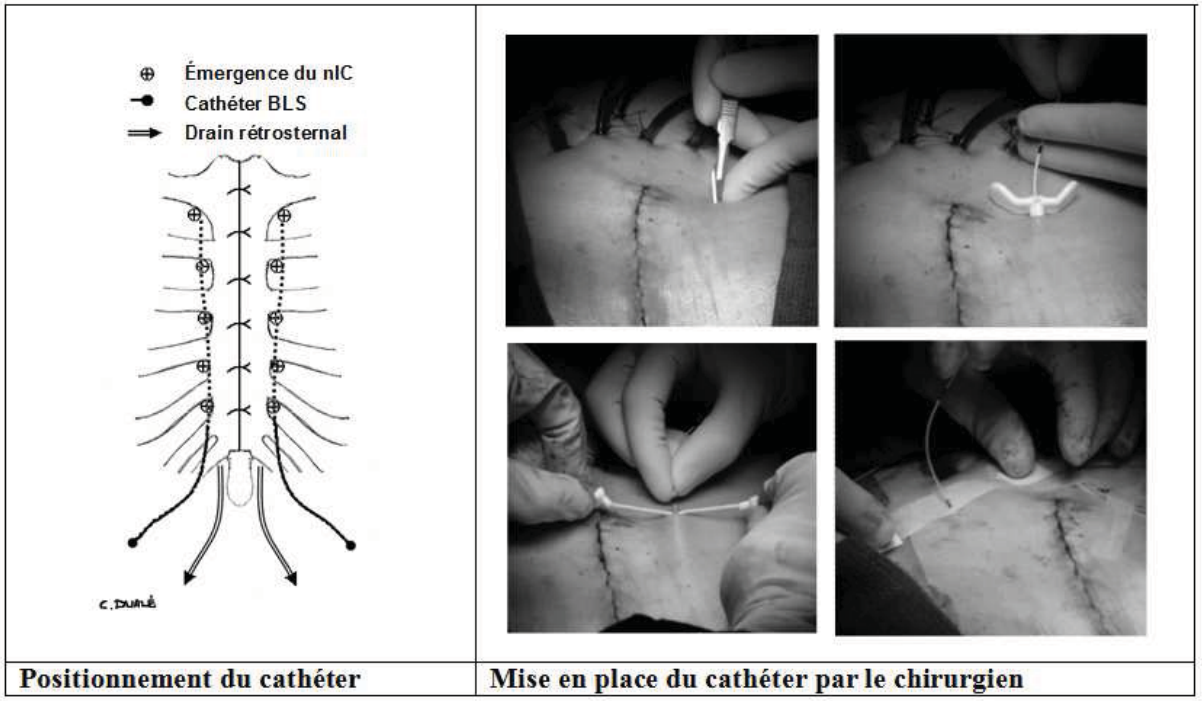


Figure 9. Description de la technique de cathétérisation BLS par le chirurgien après une intervention chirurgicale. A gauche, les cathéters BLS sont placés le plus proche possible de l'émergence des branches antérieures des nerfs intercostaux (nIC). A droite, les cathéters sont insérés en sous-cutané après la fermeture de la peau.

Après le placement, une dose initiale de 5-10 ml de ropivacaine 0,2% est injectée dans chaque cathéter après un test d'aspiration. Puis, la perfusion continue se fait à l'aide d'une pompe élastomérique, ou, à défaut, à l'aide d'un pousse-seringue électrique. La perfusion continue est en général arrêtée à la 48ème heure postopératoire : au décours, l'effet analgésique persiste encore quelques heures jusqu'à la résorption complète de l'anesthésique local. Le retrait des cathéters se fait facilement et sans douleur.

Diffusion de l'anesthésie locale avec le bloc BLS

Données d'imagerie

La diffusion de l'anesthésique local lors du bloc BLS restait hypothétique : afin de la matérialiser, nous avons réalisé une étude pilote d'imagerie par tomodensitométrie aux rayons X afin de visualiser précisément la diffusion anatomique du produit. Nous avons réalisé une imagerie chez deux patients. A la fin de l'intervention, après pose des cathéters multi-perforés et stabilisation complète du patient juste avant l'admission en réanimation, le patient était orienté vers le service de radiologie pour réaliser l'imagerie. Nous avons réalisé un transfert médicalisé du patient intubé, sédaté et ventilé. La surveillance du patient était assurée par un scope de transfert comprenant : cardioscope, oxymètrie

de pouls, pression artérielle invasive et capnographe. La sédation était maintenue par du propofol 2% au pousse-seringue électrique et la ventilation assurée par un ventilateur de transfert, avec les mêmes paramètres ventilatoires qu'utilisés pendant l'intervention.

Après acquisition d'images avant toute injection dans les cathéters, la dose bolus habituelle de 10 ml d'anesthésique local était faite dans chaque cathéter ; à ce bolus était adjoint 1 ml de Iopamiron® (produit de contraste iodé). Puis, 5 minutes après, une autre acquisition d'images était réalisée sur les mêmes coupes et même épaisseur de coupe, dans le but de pouvoir superposer les clichés avant et après injection. Comme nous pouvons constater sur les images, le contraste diffuse de façon homogène sur tous les espaces intercostaux et sur l'ensemble de longueur du cathéter. Il couvre la totalité de la surface sternale et les espaces intercostaux ciblés, et s'étend latéralement au-delà de la ligne médio-claviculaire. Les images en coupe sagittale montrent également la diffusion du mélange en largeur et en épaisseur de paroi. On observe une épaisseur de contraste de 11,6 mm au-dessus de sternum sur la longueur de sternum ciblée.

Figure 10. Image par tomodensitométrie en coupe frontale : visualisation des plages de diffusion du produit de contraste associé à l'aAL, ainsi que des cathéters.

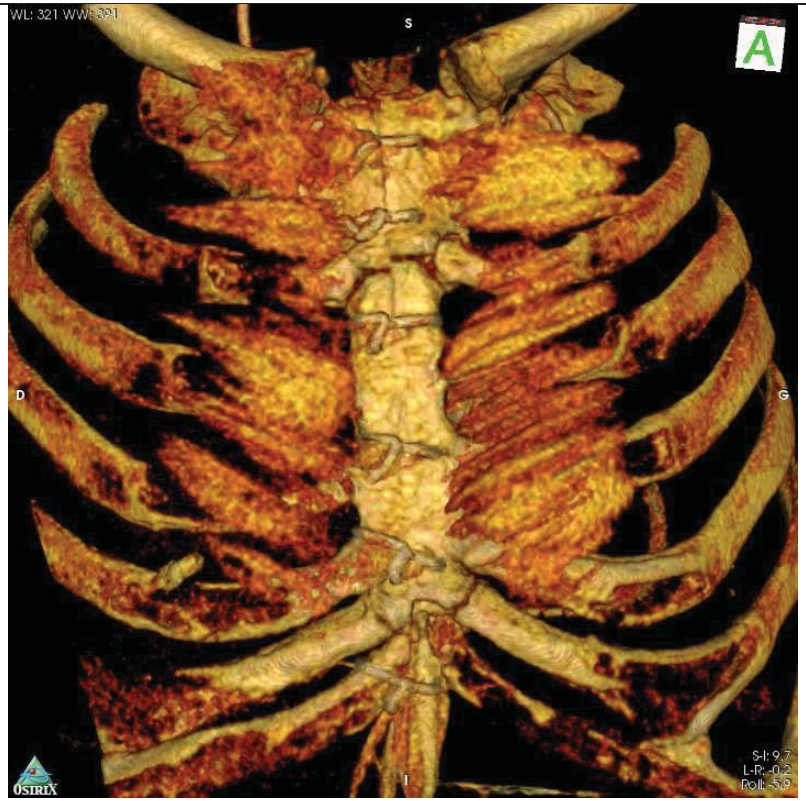


Figure 11. Reconstruction 3D d'une image par tomodensitométrie en coupe frontale.

Figure 12. Image par tomodensitométrie en coupe sagittale : les flèches blanches montrent les poches de diffusion du produit de contraste injecté dans les cathéters dans des conditions similaires à celles de l'anesthésie locale.

Dans l'idée de voir la diffusion de l'aAL, nous avons également réalisé des travaux expérimentaux chez les cadavres humains formolés, au Laboratoire d'Anatomie Humaine de la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand sous la responsabilité du Pr. M. Filaire. Nous avons implanté les cathéters multiperforés de la même façon par rapport à l'insertion faite dans la pratique clinique (Fig 13A). Sur la figure 13B et 13C, nous avons dessiné la trajectoire des cathéters, le rapport des cathéters avec le sternum et les côtés. Pour visualiser la diffusion de produit, nous avons réalisé une injection de 10 ml de ropivacaine 2mg/ml et de bleu de méthylène 1 ml. Après injection de la solution, nous avons réalisé des prélevements tissulaires profonds circulaires pour voir la largeur et la profondeur de diffusion du mélange. Comme nous pouvons constater sur la figure 13D, la diffusion est forte de chaque coté des cathéters, elle est faible au niveau de la ligne mi sternale et elle se propage latéralement aux cathéters. La diffusion dans les cadavres est uniquement passive en raison de la rigidité des tissus.

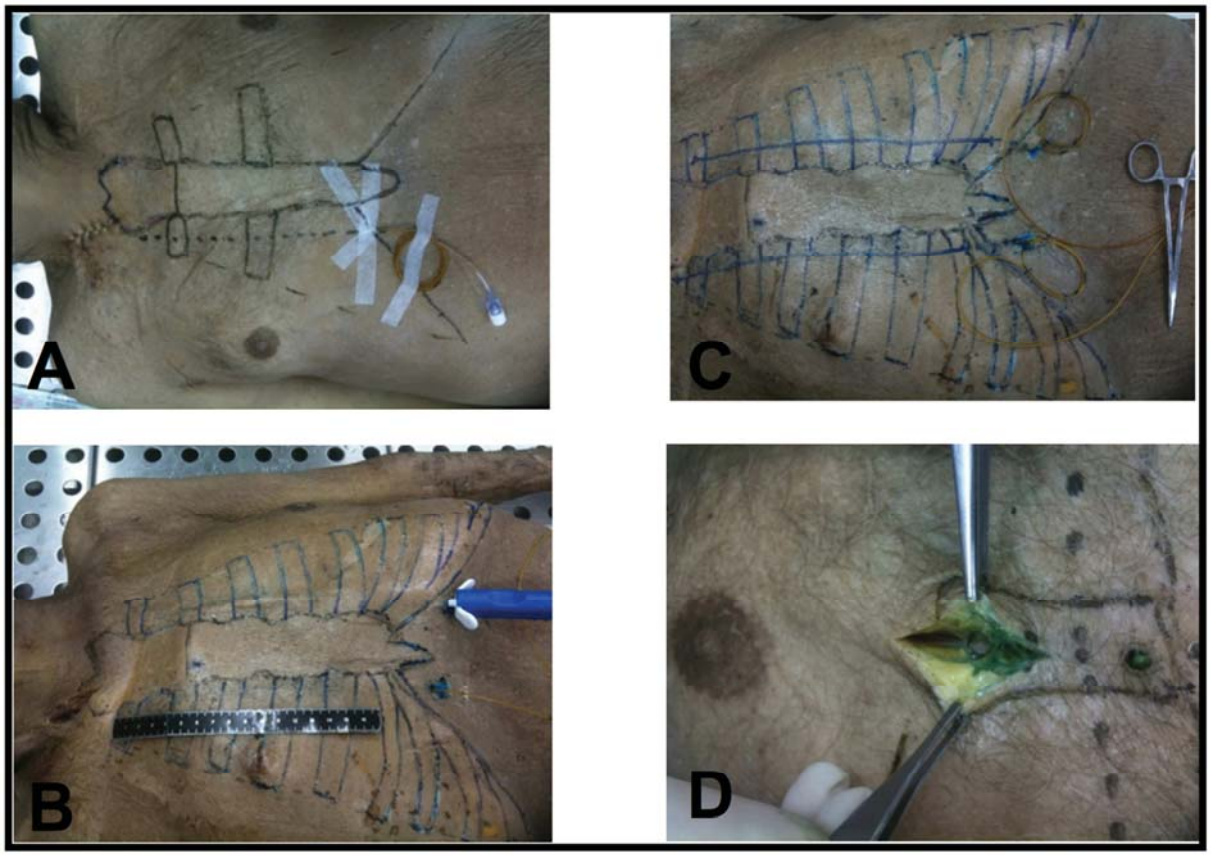


Figure 13. Diffusion de l'anesthésique local sur cadavre.

Intérêt des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) en chirurgie cardiaque

Les AINS sont très souvent utilisés pour lutter contre la douleur et l'inflammation dans différentes pathologies. Une enquête réalisée aux Etats-Unis en 2010 a montré que 12% de la population enquêtée déclaraient avoir pris régulièrement des AINS. Par rapport à 2005, ces résultats ont montré une augmentation globale de 57% pour l'utilisation de l'aspirine et de 41% pour celle des AINS. Les AINS sont des inhibiteurs des COX_1 et COX_2, qui bloquent la conversion de l'acide arachidonique en prostanoïdes :

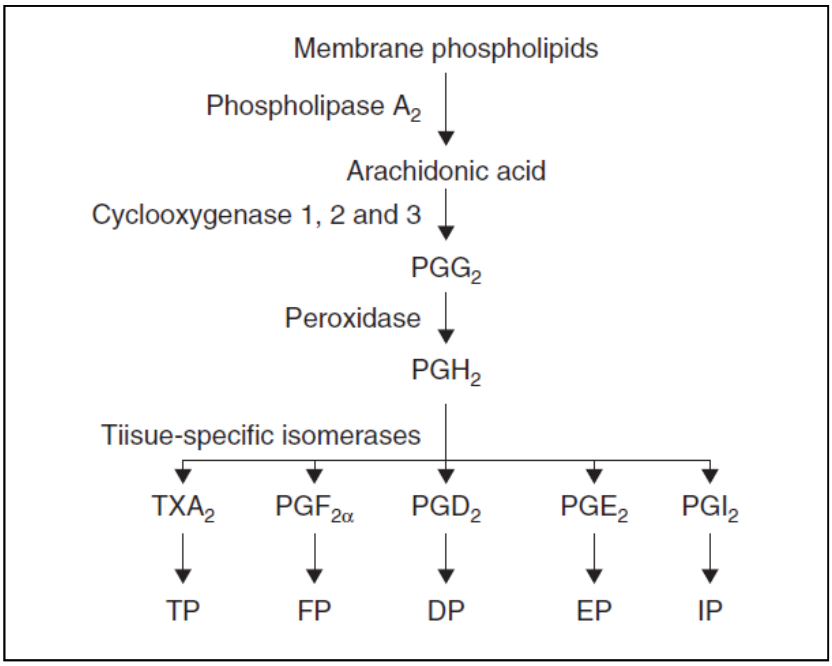


Figure 14. Biosynthèse des prostanoïdes, d'après Harirforoosh et coll. (207)

Il existe 3 types de cyclo-oxygénases (COX) indispensables à la synthèse des prostaglandines, chacune ayant des propriétés spécifiques (208)(209).

L'ensemble des propriétés des AINS est lié à cette inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, inhibition des fonctions plaquettaires, altération de la protection gastroduodénale, altération de la fonction rénale (209)(210).

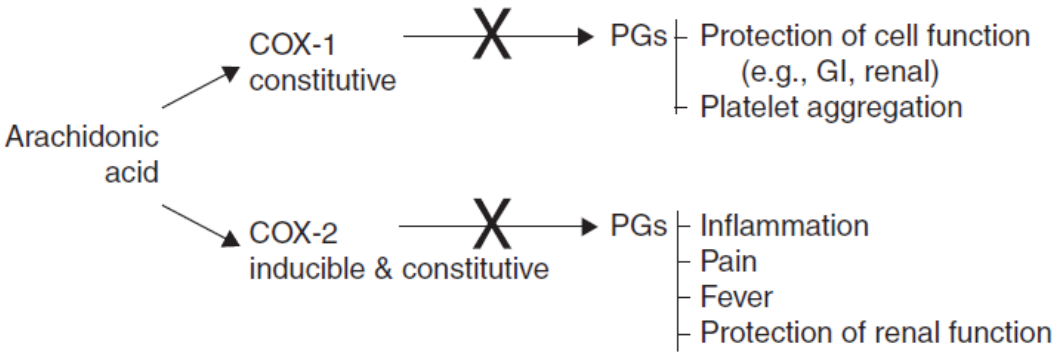


Figure 15. Inhibition par les AINS (X) de l'activité des cyclo-oxygénases (COX), d'après Bacchi et coll. (209)

Les AINS modulent les voies de la douleur par plusieurs mécanismes. Ils réduisent l'hyperalgie inflammatoire et l'allodynie en réduisant la synthèse des prostaglandines ; ils peuvent diminuer le recrutement de leucocytes, et par conséquent leurs médiateurs inflammatoires ; enfin, ils traversent la barrière hémato-encéphalique pour empêcher la production de neuro-modulateurs médullaires. De cette manière, ils réduisent l'inflammation locale et empêchent la sensibilisation périphérique et centrale (211) :

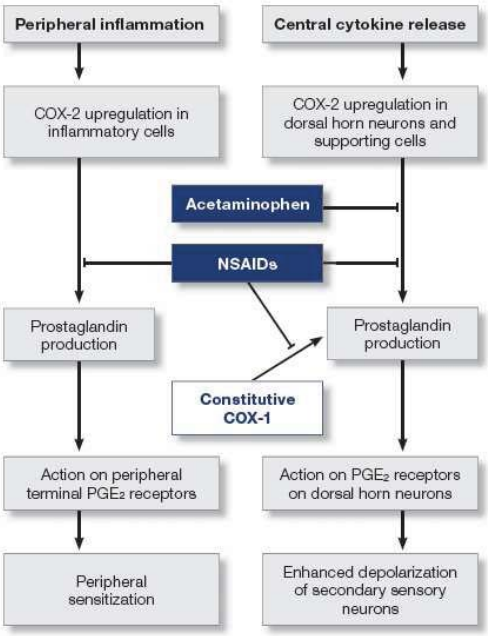


Figure 16. Mécanisme d'action des inhibiteurs de cyclo-oxygénase, d'après Golan (211)

Dans la pharmacopée, on distingue les AINS non sélectifs qui inhibent indistinctement COX_1 et COX_2 (avec toutefois des niveaux variables de sélectivité) et les antagonistes sélectifs de COX_2, nommés couramment « coxibs » en raison du suffixe de leur dénomination commune.

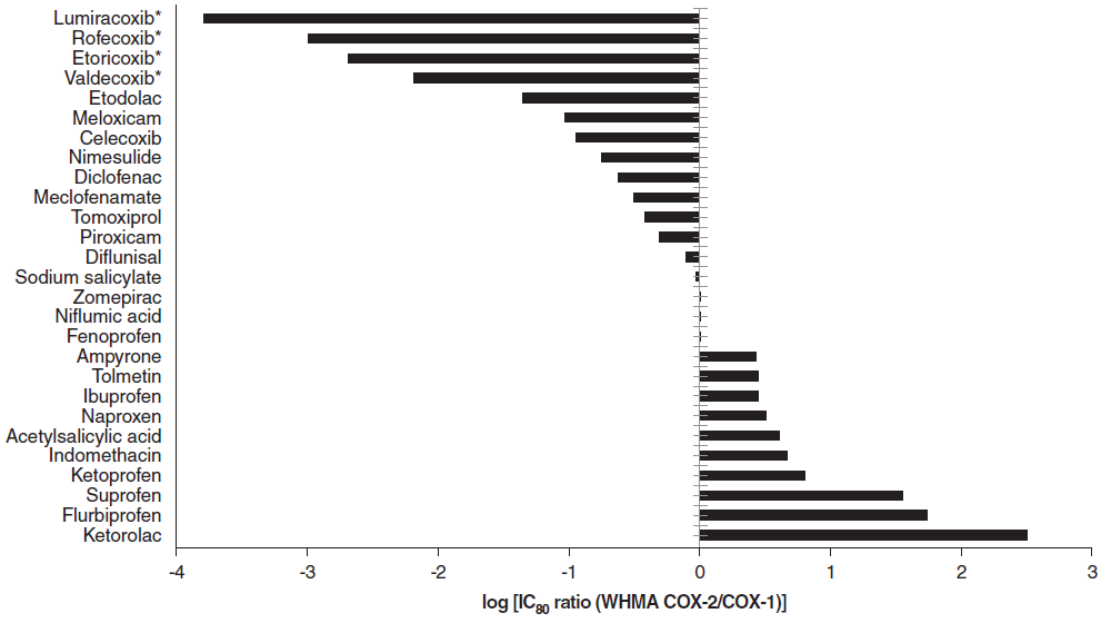


Figure 17. Sélectivité COX des AINS. Des valeurs positives et négatives reflètent une sélectivité respectivement pour COX_1 et COX_2. D'après Harirforoosh et coll. (207)

L'avantage théorique des coxibs est celui d'offrir une efficacité identique à celle des non-sélectifs, avec une toxicité gastrique réduite (212). De plus, la COX_2 étant absente des plaquettes, les coxibs n'auraient pas d'influence sur l'agrégation plaquettaire (207)(213)(214).

L'efficacité des AINS pour le traitement de la douleur postopératoire est bien documentée. Les dernières recommandations de sociétés savante française (2008) et nord-américaine (2016) préconisent l'utilisation des AINS chez les adultes et les enfants pour le traitement de la douleur postopératoire, en l'absence de contre-indication (28)(110). L'utilisation des AINS après chirurgie cardiaque est documentée (215)(216). Bainbridge et coll. ont analysé 20 études randomisées regroupant 1065 patients après chirurgie cardio-thoracique. Une réduction significative des scores de douleur sur 24h a été trouvée chez les patients qui recevaient des AINS. Ces patients ont demandé moins d'opioïdes au cours des 24 premières heures postopératoires. Il n'y avait aucune différence quant à la mortalité, au risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance rénale ou de saignement gastro-intestinal (216). Elia et coll. ont analysé 4893 patients et constaté que les AINS diminuaient la douleur, les NVPO et la sédation, et augmentaient le risque hémorragique de 1,7% (217). Outre un effet sur la douleur au repos, les AINS sont actifs sur la douleur à la mobilisation, ce qui leur confère

une supériorité théorique sur les autres antalgiques systémiques (217)(218)(219)(220). L'association d'AINS à la morphine, en comparaison aux autres analgésiques non opiacés, procure un effet d'épargne morphinique parmi les plus importants qui est proche de 50% et réduit les effets secondaires des morphiniques, notamment les NVPO et la sédation (228)(229).

Les AINS exposent à des effets indésirables potentiellement graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux (210). La sécurité d'utilisation des AINS pour traiter la douleur postopératoire, à cause des effets indésirables, est toujours un point de débat dans la littérature. Lee et coll. ont analysé 23 études (N = 1459) et montré une réduction non significative de la fonction rénale postopératoire (230). Après chirurgie cardiaque, Acharya et coll. ont analysé 11 études (N = 1065) concernant le risque d'insuffisance rénale postopératoire. La conclusion était que les AINS n'augmentaient pas le risque d'insuffisance rénale, à condition d'être prescrits à des doses optimisées sur le plan rénal, en période postopératoire immédiate, et chez les patients à faible risque de dysfonction rénale et sans contre-indication à l'utilisation des AINS (231).

L'introduction des coxibs avait ouvert des perspectives intéressantes, notamment en chirurgie cardiaque, mais des publications ont évoqué depuis un effet pro-thrombotique, avec pour conséquences cliniques un risque augmenté d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque, d'embolie pulmonaire et d'hypertension artérielle (232)(233)(234). Cet effet pro-thrombotique est imputé à un déséquilibre de production entre la prostacycline et le thromboxane A_2 (235). En avril 2005, la *Food and Drug Administration* (FDA) a contre-indiqué toute utilisation d'AINS chez les patients en période postopératoire immédiat de pontage aorto-coronarien (236), sur la base de deux essais cliniques ayant testé le parécoxib et le valdécoxib (233). Depuis cette date, l'usage des AINS en chirurgie cardiaque s'est nettement réduit, confiné aux molécules non sélectives (215), sans qu'il y ait pour cela d'effet thrombotique délétère (237). Kulik et coll. ont analysé 277 576 patients opérés de pontages aorto-coronariens et montré que 33,5% des patients avaient reçu des AINS ; la prescription d'AINS avait baissé de 38,9% (en 2004) à 29% (en 2010), suite aux recommandations de la *FDA* (215). Oliveri et coll., dans une étude unicentrique rétrospective, ont analysé la sécurité d'utilisation du kétorolac après chirurgie cardiaque chez 1309 patients, entre 2006 et 2012 : 488 patients avaient reçu du kétorolac, et aucune différence n'était constatée dans ce groupe en terme de risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'insuffisance rénale, d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de mortalité (237).

Les effets indésirables des AINS semblent directement liés à la durée et à la dose d'exposition (207)(238), et doivent donc être utilisés à la dose minimale efficace pendant le temps le plus court possible (239)(240). Les complications des AINS surviennent donc le plus souvent dans le cadre d'un

traitement au long cours et non dans le cadre de l'analgésie postopératoire de courte durée (214)(237)(241).

Objectifs du travail de recherche

Le traitement de la douleur après chirurgie cardiaque représente un défi pour le clinicien, particulièrement lorsque les patients sont âgés et porteurs de comorbidités multiples comme la dénutrition, l'athérosclérose généralisée, le diabète, la bronchopneumopathie obstructive (BPCO) ou les altérations des fonctions ventriculaire, respiratoire ou rénale (2). Chez ces patients à risque, une prise en charge non adaptée de la douleur peut altérer la réhabilitation postopératoire et majorer les complications métaboliques, immunologiques, cardiovasculaires, respiratoires, ou psychiques de la chirurgie. Outre le soulagement de la douleur indispensable à la réhabilitation postopératoire, une technique d'analgésie adaptée pourrait diminuer la morbidité et avoir un intérêt médico-économique. Restant sur l'idée que l'APD, bien que d'une efficacité reconnue, est une technique d'analgésie difficile à développer en pratique courante, notre réflexion visant à développer des méthodes efficaces et facilement applicables pour améliorer l'analgésie après sternotomie, nous nous sommes focalisés sur deux pistes : l'analgésie locorégionale BLS et l'optimisation de l'usage des AINS. Le ciblage de ces techniques était justifié par l'hypothèse d'une supériorité en termes de soulagement de la douleur dynamique (au mouvement), entendu que ce soulagement est un préliminaire indispensable à la réhabilitation postopératoire, processus pouvant avoir des répercussions médicales (morbidité) et médico-économiques. De plus, les exigences spécifiques à la chirurgie cardiaque devaient être respectées : stabilité hémodynamique, normothermie, réveil rapide sans agitation, respect du sommeil physiologique (2).

On insistera sur le fait que, quelle que soit l'efficacité propre de chacune de ces stratégies, un effet signifiant sur la réhabilitation postopératoire ne peut s'envisager que si cette efficacité s'intègre dans un programme de réadaptation multimodale (242). Des études réalisées en réanimation chirurgicale, traumatique ou médicale montrent qu'une approche basée sur un protocole pour évaluer et traiter la douleur, l'agitation et le délirium est associée à une amélioration des résultats à court et à long terme, tels que la réduction de la durée de ventilation mécanique, le taux d'infections, la durée du séjour, les coûts de soins de santé, et de mortalité à 30 jours (33). Ces avantages ont été notamment attribués à une réduction d'administration de médicaments sédatifs et hypnotiques, une fois la douleur correctement reconnue, évaluée et traitée (33).

Les bénéfices théoriques d'une analgésie améliorée par nos propositions est résumée sur la figure suivante :

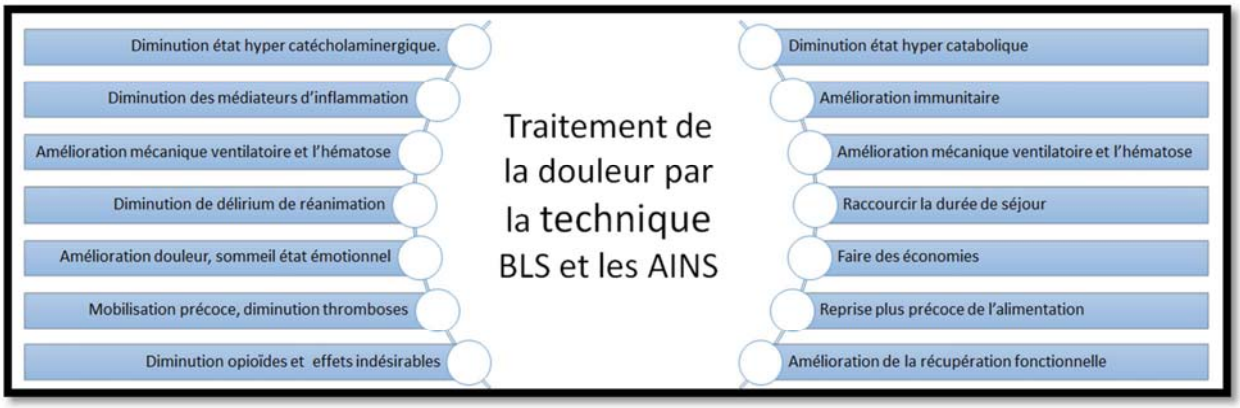


Figure 18. Les effets bénéfiques analgésiques des AINS et des anesthésiques locaux.

Les objectifs de cette thèse étaient :

- D'évaluer l'effet du bloc BLS continu sur : la réduction de la douleur aux mobilisation et au repos ; la diminution de la dose des opioïdes et leurs effets indésirables ; l'impact sur la mécanique ventilatoire et l'hématose ; l'impact sur la mobilisation précoce et la reprise d'alimentation ; la satisfaction des patients et le taux plasmatique de la ropivacaïne.
- D'évaluer si l'effet analgésique du bloc BLS continu sur une population ciblée à risque respiratoire élevé permettait : une diminution de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital ; une diminution des complications postopératoires.
- De documenter la diffusion exacte d'anesthésique local lors de la perfusion BLS chez les patients et chez les cadavres.
- De faire une évaluation médico-économique de l'utilisation de la technique BLS en analysant le coût du matériel et le coût des complications évitées à l'aide de cette technique.
- De chercher la dose minimale efficace de kétoprofène sur la douleur statique et dynamique et d'évaluer la sécurité de ce groupe de médicaments en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Toutefois, notre recherche s'est limitée aux preuves de concept, par des études pilotes unicentriques.

Études réalisées et résultats

Nous présenterons à la suite les études suivantes, ainsi que leurs résultats :

1. **Effets analgésiques de la perfusion bilatéro-sternale de ropivacaïne après chirurgie cardiaque** (par V. Eljezi, C. Dualé, K. Azarnoush, Y. Skrzypczak, V. Sautou, B. Pereira, I. Tsokanis & P. Schoeffler).
2. **Effets de la perfusion bilatéro-sternale de ropivacaïne sur la durée de séjour en réanimation après chirurgie cardiaque, chez les patients avec un risque réspiratoire élevé. Etude randomisée controlée** (par V. Eljezi, E. Imhoff, D. Bourdeaux, B. Pereira, M. Farhat, P. Schoeffler, K. Azarnoush, & C. Dualé).
3. **Effets dépendants de la dose du kétoprofène sur la douleur dynamique après chirurgie cardiaque** (par V. Eljezi, C. Biboulet, B. Pereira, H. Boby, & C. Dualé).
4. **Diffusion de l'anesthesique local lors du bloc bilatéro-sternal après chirurgie cardiaque** (par V. Eljezi & N. d'Ostrevy)
5. **Évaluation médico-économique de l'utilisation de cathéters multiperforés en position bilatéro-sternale après chirurgie cardiaque** (par C. Mourgues, A. Themista, L. Gerbaud & V. Eljezi).

Étude n°1

Effets analgésiques de la perfusion bilatéro-sternale de ropivacaïne après chirurgie cardiaque.

Original article :

The analgesic effects of a bilateral sternal infusion of ropivacaine after cardiac surgery.

Vedat Eljezi, Christian Dualé, Kasra Azarnoush, Yvan Skrzypczak, Valérie Sautou, Bruno Pereira, Ianis Tsokanis & Pierre Schoeffler.

Reg Anesth Pain Med. 2012 Mar-Apr;37(2):166-74.

doi: 10.1097/AAP.0b013e318240957f

PubMed PMID: 22266899

Rationnel

La chirurgie cardiaque par sternotomie est une intervention douloureuse, en particulier pendant les premières 48 heures postopératoires (4)(5). Les douleurs peuvent être importantes au repos, mais sont plus particulièrement gênantes lors de la mobilisation du patient pour tousser, inspirer profondement, se mobiliser au fauteuil, se tourner dans le lit (4)(8). Les opioïdes combinés au paracétamol restent les antalgiques les plus utilisés dans la prise en charge analgésique des patients après chirurgie cardiaque, en raison des risques liés à l'utilisation des AINS et des techniques d'anesthésie loco-régionale. Les opioïdes sont efficaces pour les douleurs au repos et moins efficaces pour les douleurs à la mobilisation. L'efficacité de l'analgésie, fournie par les opioïdes, peut être tempérée par leurs effets indésirables qui empêchent une récupération rapide en postopératoire (90). Il est dès lors nécessaire de rechercher des techniques sans risque, faciles à mettre en place et efficaces pour venir en aide à ce groupe de patients fragiles.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la perfusion bilatéro-sternale de ropivacaïne 0,2% par des cathéters multiperforés sur la douleur au cours de la mobilisation, critère peu évalué dans la littérature. Outre l'effet sur la douleur aux mobilisations, l'objectif était aussi de voir l'efficacité et la capacité de cette nouvelle technique sur les douleurs aux repos, la consommation de morphine, la satisfaction du patient, l'effet sur la spirométrie et la gazométrie, et divers indicateurs de réhabilitation postopératoire. Le taux plasmatique de ropivacaïne a également été mesuré pendant les 48 premières heures postopératoires.

Apport de l'étude :

- Cette étude a montré clairement que le bloc BLS continu diminuait de 41% la douleur à la mobilisation et de façon significative la douleur au repos.
- Le bloc BLS continu diminue la consommation de morphine d'environ 40% ; permet une reprise plus précoce de l'alimentation et du traitement per os ; permet une mobilisation plus précoce et assure une plus grande satisfaction des patients.
- Le bloc BLS n'a pas pu démontrer un effet sur les paramètres spirométriques et gazométriques.
- Le taux plasmatique de la ropivacaïne totale était dans les valeurs infra-toxiques.

Résumé

Contexte et objectifs. Le but de cette étude était d'évaluer les effets d'une administration post-opératoire continue d'anesthésique local à travers deux cathéters placés profondément sous le fascia sur les bords latéraux du sternum, à proximité de l'émergence des nerfs intercostaux. Nous nous sommes concentrés sur la douleur lors de la mobilisation; cet aspect est susceptible d'interagir avec la morbidité postopératoire.

Méthodes. Quarante patients adultes, devant bénéficier d'une chirurgie par sternotomie ont été inclus dans cette étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo. Une perfusion continue à un taux fixe de 4 ml/h de ropivacaïne à 0,2% ou une solution de sérum physiologique, a été administrée pendant les 48 premières heures postopératoires. Tous les patients avaient reçu du paracétamol et de la morphine auto-administrée. Les critères d'efficacité étaient : le score de douleur lors de la mobilisation standardisée et au repos ; la consommation de morphine ; les données de spirométrie et de gazométrie sur sang artériel ; des critères de réhabilitation postopératoires ; la satisfaction du patient. Le taux plasmatique de ropivacaïne totale a été dosé pendant toute l'étude.

Résultats. Les scores de douleur étaient plus faibles dans le groupe ropivacaïne lors de la mobilisation (P = 0,0004) et au repos (P = 0,0006), mais les effets analgésiques étaient surtout apparents au cours du 2ème jour après chirurgie, avec une réduction globale de 41% de la douleur lors de la mobilisation. Le bloc bi-lateral-sternal a également réduit la consommation de morphine. Il a amélioré la satisfaction et la capacité du patient à la réadaptation, mais aucun effet n'était noté sur les paramètres respiratoires. Aucun effet secondaire majeur du traitement n'a été relevé. Le taux de ropivacaïne plasmatique était supérieur à 4 mg/L chez un patient.

Conclusions. Cette technique pourrait trouver une place dans le cadre de l'analgésie multimodale après sternotomie, bien que d'autres études de confirmation soient nécessaires.

The Analgesic Effects of a Bilateral Sternal Infusion of Ropivacaine After Cardiac Surgery

Vedat Eljezi, MD, Christian Dualé, MD, PhD,†‡ Kasra Azarnoush, MD, PhD,§ Yvan Skrzypczak, MB,* Valérie Sautou, PharmD, PhD,||¶ Bruno Pereira, PhD,# Ianis Tsokanis,* and Pierre Schoeffler, MD* ***

Background and Objectives: The aim of this study was to assess the effects of a continuous postoperative administration of local anesthetic through 2 catheters placed deeply under fascia at the lateral edges of the sternum, close to the emergence of the intercostal nerves. We focused on pain during mobilization, as this aspect is likely to interact with postoperative morbidity.

Methods: Forty adult patients scheduled for open heart surgery with sternotomy were included in this randomized, placebo-controlled, double-blind study. A continuous fixed-rate infusion of 4 mL/hr of 0.2% ropivacaine or normal saline was administered during the first 48 postoperative hrs. All patients received acetaminophen and self-administered morphine. The efficacy outcomes were as follows: pain score during standardized mobilization and at rest; morphine consumption; spirometry and arterial blood gases; postoperative rehabilitation criteria, and patient satisfaction. Total ropivacaine plasma level was monitored throughout the study.

Results: Pain scores were lower in the ropivacaine group during mobilization ($P = 0.0004$) and at rest ($P = 0.0006$), but the analgesic effects were mostly apparent during the second day after surgery, with a 41% overall reduction in movement-evoked pain levels. The bilateral sternal block also reduced morphine consumption. It improved the patients' satisfaction and rehabilitation, but no effects were noted on respiratory outcomes. No major adverse effect due to the treatment occurred, but the ropivacaine plasma level was greater than 4 mg/L in 1 patient.

Conclusions: This technique may find a role within the framework of multimodal analgesia after sternotomy, although further confirmatory studies are needed.

(*Reg Anesth Pain Med* 2012;37: 166–174)

From *Pôle Anesthésie-Réanimation, †Centre de Pharmacologie Clinique, §Pôle Cardiologie (Chirurgie Cardio-Vasculaire), ||Pharmacie Centrale, #Direction de la Recherche Clinique et des Innovations CHU, ‡Inserm, CIC 501, ¶C-Biosenss, and **Fac Médecine, Univ Clermont1, Clermont-Ferrand, France.

Accepted for publication November 2, 2011.

Address correspondence to: Christian Dualé, MD, PhD, Centre de Pharmacologie Clinique (INSERM CIC 501), CHU de Clermont-Ferrand, Rue Montalembert, BP 69, 63003, Clermont-Ferrand Cedex 1, France (e-mail: cduale@chu-clermontferrand.fr).

No financial support was received for this study.

A poster about this study was presented at the annual meeting of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care on September 22, 2011.

The authors declare no conflict of interest.

Perioperative insertion of catheters: Lionel Camilleri, MD, PhD, professor of cardiothoracic surgery; Pôle Cardiologie (Chirurgie Cardio-Vasculaire), CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; Fac Médecine, Univ Clermont1, Clermont-Ferrand, France; Univ Clermont1, Fac Médecine, F-63001 Clermont-Ferrand, France; Andrea Innorta and Benoît Legault, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Cardiologie, Chirurgie Cardio-Vasculaire, Clermont-Ferrand, France. Investigation/data collection: Ulrich Bauer, Anne-Sophie Bellocq, Henri Boby, Bernard Cosserant, Anne Medard, Nicolas Rascol, Françoise Rusé, and Lucia Uta, CHU Clermont-Ferrand, Pôle Anesthésie-Réanimation, Chirurgie Cardio-Vasculaire, Clermont-Ferrand, France; Anne Coustillères (physiotherapist) and the nurse staff of the PACU and the surgical ward of Chirurgie Cardio-Vasculaire (CHU Clermont-Ferrand). Financial and material support: material support: Véra Boiko-Alaux, PharmD, hospital practitioner, CHU Clermont-Ferrand, Pharmacie Centrale, Hôpital Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France; Univ Clermont1, Fac Pharmacie, Clermont-Ferrand, France; scientific advice: Pr Lionel Camilleri (see above); B. Braun Medical France; Alan P. Dine, Sr Director Clinical Research, Kimberly-Clark Corporation, Pleasant Plain, OH. Correction of the English manuscript: Denise Faulks, DDS, PhD, hospital practitioner, CHU Clermont-Ferrand, Service d'Odontologie et Centre de Soins Dentaires, Clermont-Ferrand, France).

Authors' respective contributions: Dr Eljezi: coordinating investigator; design of the study, administrative file, data collection, writing; Dr Dualé: design of the study, statistical analyses, construction of figures, writing, submission; Dr Azarnoush: management of surgical aspects; on-site organization; Dr Skrzypczak: data collection; Dr Sautou: blood sample analyses; Dr Pereira: statistical analyses (mixed models); Mr Tsokanis: survey at the sixth month; Pr Schoeffler: design of the study.

Copyright © 2012 by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

ISSN: 1098-7339

DOI: 10.1097/AAP.0b013e318240957f

In the postoperative period, pain at rest may be relieved with the help of systemic analgesic treatments, including opiates. This is not true, however, for movement-evoked pain, which usually remains more severe than pain at rest and may be deleterious to postsurgical functional recovery.[1] This is the case for cardiac surgery, after which movement-evoked pain is likely to occur (due to deep breathing, coughing, central venous pressure measurement, and mobilization for nursing or physiotherapy) and may affect rehabilitation.[2,3] The use of epidural postoperative analgesia, despite its promising analgesic effects on movement-evoked pain,[4] is still a matter of debate because of safety issues after cardiac surgery.[5,6]

Of the possible local anesthetic techniques, single-injection peristernal techniques have a short-term effect,[7,8] whereas long-lasting peripheral blocks with continuous infusion of a local anesthetic solution in the operative site have shown promising results.[9–11] However, such infusion may risk impaired wound healing and local infection. Here, we present a proof-of-concept trial in which the effects of a bilateral sternal (BLS) nociceptive block (which aims to infuse local anesthetics at the termination of the intercostal nerves, close to the anterior branches of intercostal nerves at the lateral margins of the sternum[12]) were compared with placebo. We expected that the BLS block would reduce movement-evoked pain—measured during a standardized mobilization—after sternotomy.

METHODS

Study Design

This prospective randomized, placebo-controlled, double-blind, single-center trial was approved by the regional research ethics committee (CPP Sud-Est VI) and registered on ClinicalTrials.gov (no. NCT01196767). The inclusion criteria were adult patients, aged 18 to 90 years, scheduled for open-heart surgery with sternotomy for valve replacement or coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass (CPB). The exclusion criteria were as follows: emergency surgery, heart transplant, aortic dissection, additional thoracotomy, redo sternotomy, preoperative major left ventricular dysfunction, preoperative respiratory or renal insufficiency, pregnancy, incapacity to understand the

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

protocol and sign the consent or use patient-controlled analgesia (PCA), history of chronic use of opiates or drug addiction, and contraindication to any drug or material of the protocol. Patients received a detailed study explanation at preoperative consultation. The day before surgery, they gave their signed consent and were trained to report pain on a visual analog scale (VAS) and verbal numeric scale (VNS) from 0 to 10 and on how to use the PCA device. Spirometry was done with a handheld spirometer (MicroLoop; Micro Medical Ltd, Chatham Maritime, UK). Each patient was given an inclusion number to be used for the randomization, which was conducted by an independent research assistant with blocks of 4.

Anesthesia

General anesthesia was standardized as follows: premedication with hydroxyzine; monitoring with invasive blood pressure, 5-lead electrocardiography, bispectral index monitor, pulse-oxymetry, mechanomyography to assess myorelaxation (before induction), 4-port central jugular venous line, and urinary catheter (after induction); anesthesia induction with intravenously administered propofol, sufentanil, and cisatracurium; tracheal intubation, mechanical ventilation targeting a P_{ETCO_2} in the 27 to 32 mm Hg range, and Sp_{O_2} greater than 95%; anesthesia maintenance targeting a bispectral index in the 40 to 60 range with propofol during CPB and sevoflurane otherwise, sufentanil (continuous infusion, started at 0.5 μg/kg per hour, then modulated according to hemodynamics and clinical signs of insufficient analgesia), and cisatracurium; antibiotic prophylaxis with cefuroxime and prevention of bleeding with tranexamic acid; and optimization of hemodynamics at the withdrawal of CPB with temporary tilt position, intravascular fluid loading, cardiac electrical pacing, or inotropic support, adapted to the observed situation.

Intervention: Bilateral Sternal Catheters

The catheters were inserted subcutaneously after the closure of sternotomy by the surgeon, with the help of the tunnelers entered lateral to xiphoid at subcostal margin and advanced upward, below the pectoral muscles over the costosternal margin parallel to the sternotomy incision (Fig. 1). The devices (I-Flow Corporation, Lake Forest, Calif) used to administer the study solution were as follows: 2 multihole catheters with a 12.5-cm diffusion area (ON-Q Soaker), inserted with the help of a 17-gauge × 8-in tunneler (ON-Q Tunneler Sheath) and connected by a Y-shaped tube to an elastomeric infusion pump with a reservoir of 270 mL (ON-Q Pain Buster). Steri-strips (3M France, Cergy-Pontoise, France) and wound dressing were used to secure the catheters. Before connection, the infusion pump was filled with the study solution under the control of the anesthesiologist in charge of the patient, who opened the allocation envelope. According to randomization, the study solution was either 0.2% ropivacaine (Naropeine 2 mg/mL; AstraZeneca, Rueil-Malmaison, France) or normal saline (Chlorure de Sodium; Aguettant, Lyon, France). A bolus of 5 mL per catheter of the study solution was injected after aspiration test before connection to the pump. The pump delivered a continuous infusion at a fixed rate of 4 mL/hr (ie, about 2 mL/hr through each catheter). All providers were blinded to the treatment group; the patient was unaware of the treatment administered, throughout the study. Nobody in the postoperative care unit (PACU) and surgical ward staff was aware of the treatment administered. Because the filling volume of the pumps for local anesthesia was supposed to provide an infusion for at least 48 hrs (mean expected duration, 67.5 hrs), pumps were not refilled, to avoid the risk of manipulation. The catheters were never removed sooner than the 48th hour after surgery. To reduce the number of painful interventions, catheter removal was usually concomitant with chest drain removal. The

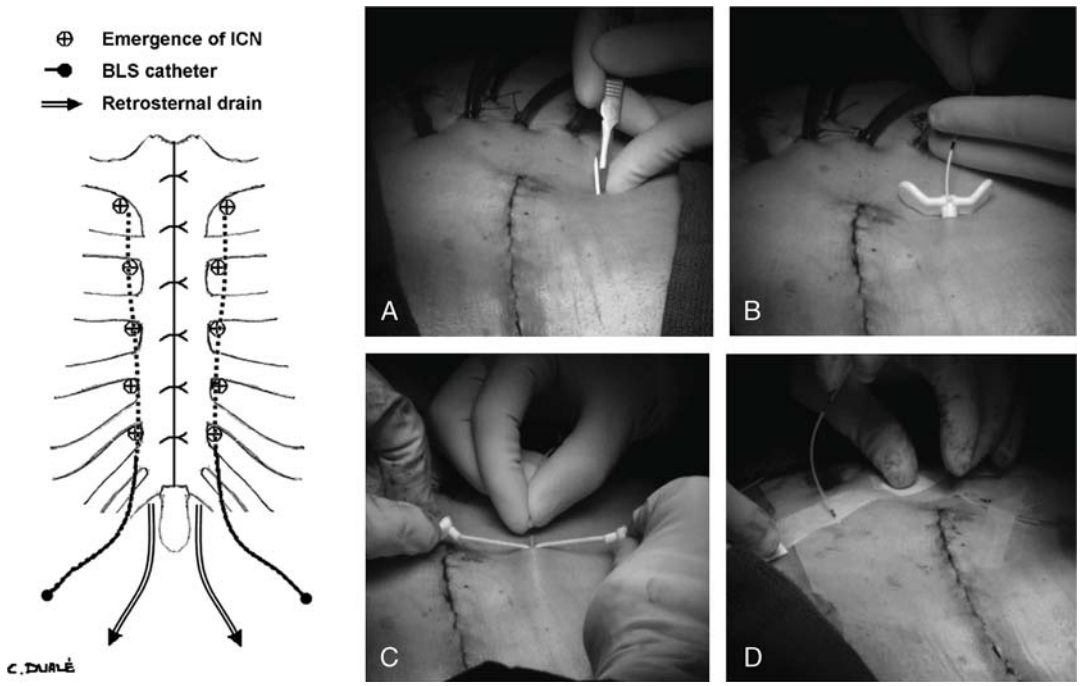


FIGURE 1. Description of the technique of BLS catheterization by the surgeon after surgery. Left, The BLS catheters are placed the closest possible to the emergence of the anterior branches of the intercostal nerves (ICN). Right, The catheters are inserted subcutaneously after skin closure. A, Skin incision lateral to xiphoid at subcostal margin. B, The Tunneler Sheath is advanced upward below the pectoral muscles over the costosternal margin parallel to the sternotomy incision. C, Sheath peeling. D, Fixation.

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

nursing staff was directed by a detailed protocol in the case report form to identify any sign of overdose of local anesthetic and, if such signs were noticed, to call the anesthesiologist on the ward. An intravenous rescue protocol that included oxygen therapy and intravenous lipids was planned.

Postoperative Care

Sedation was maintained with intravenously administered propofol during the transport from theater to and then until tracheal extubation. The mechanical ventilation in the PACU was maintained with the same parameters. Routine intensive care monitoring, chest radiography, and electrocardiography were performed as well as standard laboratory tests at T0, then daily and at the physician's request. Serum troponin (cTnI) was measured at least at T0, T0 + 6 hrs, and T0 + 12 hrs. Sedation was discontinued with the physician's approval when the patient's hemodynamic and respiratory parameters and core temperature were corrected and when neither active bleeding nor signs of cardiac ischemia were observed. Trachea was extubated once the patient could respond to simple commands and breathe spontaneously with good hemostasis. All patients were placed in a 30-degree sitting position, and postoperative analgesia was performed with 1 g of intravenously administered acetaminophen every 6 hrs and intravenously administered morphine chlorhydrate (Morphine; Aguettant). Morphine was initiated by the referent nurse in the PACU at the first patient demand; 3 mg intravenously per bolus was administered until the pain score went less than 3/10, then it was delivered via a PCA device (Vygon Frydom 5; Vygon, Ecouen, France). The PCA regimen was as follows: 1 mg/mL of isotonic saline, bolus = 1 mL, refractory period = 7 minutes, no continuous infusion.

The standard post–cardiac surgery care included: intravenously administered heparin, 50 IU/kg per day starting at the sixth hour after the end of surgery if no hemorrhage was noted and then increased on postoperative day (POD) 2 if indicated (ie, mechanical valve, for example); aspirin (250 mg/d for valve replacement and 75 mg/d otherwise); and ongoing antibiotic prophylaxis with cefuroxime for 48 hrs. Hemodynamics was optimized according to the patient's status, either by intravenous fluid loading, inotropic support, norepinephrine, or urapidil. The medication was administered orally if possible on POD 1, with priority administered to cardiovascular-targeted drugs and to the current medication. The patient was able to be transferred from the PACU to the surgical ward when none of the following supports were necessary: inotropic or vasopressive treatment, mechanical ventilation, dialysis, or life-threatening rhythm disturbance.

Measurement of Outcomes

T0 was the time of the patient's arrival in the PACU. The analgesia outcomes and the current vital parameters were recorded at T0 + 4 hrs, then every 4 hrs until T0 + 48 hrs. Pain was assessed on VAS and VNS at each regular observation time; it was first measured at rest then just after the patient was placed horizontally for the measurement of central venous pressure, as long as the patient stayed in the PACU. Pain was also measured just after each nursing session, when the patient was turned on their side. At T0 + 48 hrs, morphine consumption and patient satisfaction with pain control on a 4-point scale (0 = very unsatisfied, 1 = somewhat unsatisfied, 2 = rather satisfied, 3 = very satisfied) were noted. Sedation was quoted on a 4-point scale (0 = awake, 1 = still awake after verbal stimulus, 2 = sleepy and hardly answering to call, 3 = no answer at call). Nausea or vomiting was noted as an event (yes/no). In the case of nausea or vomiting, 8 mg of ondansetron were injected intravenously.

Bedside spirometry measurements were performed at the morning time of PODs 1 and 2. The first occurrence of flatus, feces, dietary intake, and oral medication intake since the morning of POD 1 was noted. On POD 2, the physiotherapist—who was in charge of every patient during the entire study—noted her perception of the patient's comfort, compliance to physiotherapy, and ability to early mobilization. Any occurrence of respiratory complication was noted by a physician.

Just before the beginning of BLS infusion and at 12, 24, 36, and 48 hrs after this point, blood samples for ropivacaine analysis were drawn. Only the samples taken from patients who received ropivacaine were analyzed. The total ropivacaine plasma concentration was measured by high-performance liquid chromatography after solid-phase extraction.

Six months after surgery, the patients were reached by phone and asked to answer a standardized questionnaire, in which they reported any sternal pain. If there was sternal pain, the patient was asked to describe it on a VNS of 10 and to respond to a DN4 questionnaire, a screening tool to identify neuropathic processes.[13]

Data Treatment

The pain score on VAS (or VNS when only this score was available) was considered as the primary outcome to analyze the effects on analgesia. In some cases in the surgical ward, pain at mobilization was not assessed during placement in horizontal position for measurement of central venous pressure, but pain was assessed during placement in lateral position for nursing. For these observations, the pain score was adjusted according to the equation of the regression slope used to correlate pain in horizontal and lateral positions out of the available data from concomitant measures. For the analysis, the pain scores were kept as raw values using the linear mixed model (see below). The area under curve (AUC) for pain scores was also calculated for PODs 1 and 2, using the trapezoidal rule.

The quality of oxygenation was assessed by calculating the Pa_{O_2}/F_{IO_2} ratio, either from the raw data of F_{IO_2} (during mechanical ventilation) or the estimated F_{IO_2} (spontaneous breathing). When oxygen was delivered through a high-concentration mask, the estimated F_{IO_2} was 0.6, 0.7, 0.8, and 0.9 for oxygen rates (in liters per minute) of 6, 7, 8, and 9 or more, respectively. When it was delivered through a nasal cannula, the estimated F_{IO_2} was 0.24, 0.28, 0.32, 0.36, 0.4, and 0.44 for oxygen rates (in liters per minute) of 1, 2, 3, 4, 5, and 6, respectively. It was 0.21 when no oxygen was administered. The data from spirometry were first blindly reviewed by the physician in charge of analysis to obtain coherent values for the parameters to be studied, namely, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 sec (FEV_1), FEV_1/FVC ratio (FEV_1%), tidal volume, inspiratory capacity, inspiratory reserve volume, and expiratory reserve volume. For final comparison between groups, relative values (% of the preoperative value) were calculated for each subject at each POD (1 and 2). A delay in the occurrence of the first dietary intake and oral medication intake was converted into a score, where 1 point corresponded to a half-day on a scale ranging from 6 (the earliest occurrence observed, the morning of POD 1) to 0 (no event occurred at the 48th postoperative hour). The biologic outcomes were treated as follows: serum creatinine level was considered only at T0 + 12 hrs; for serum troponin level, an AUC was calculated based on the points T0, T0 + 6 hrs, and T0 + 12 hrs.

Statistical Analysis

The normality of the distribution was checked with a Shapiro-Wilk test. The quantitative data were expressed as mean ± SD if normally distributed and as median, interquartile

© 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

range, and range otherwise. The categorical data were expressed as the number of cases and percentage of the total. For simple comparisons between the 2 groups, the Student *t* test (numerical Gaussian), the Mann-Whitney *U* test (other numerical or ordinal), and the χ^2 or Fisher exact test (categorical) were used. Multivariate analysis using linear mixed models was performed to assess the evolution of pain scores (at rest and mobilization) for different groups. In these models, we always considered random subject effects: random intercept and slope. The residual normality was checked for all models presented in this article. The observation at T0 + 4 hrs was not considered for the analysis of pain scores because most of the patients were still under anesthesia at this point. Because the arterial line was withdrawn in many patients on day 2 after surgery, the between-groups comparisons for arterial blood gases were done only twice during the study, that is, T0 + 12 and T0 + 20 hrs. As the data from spirometry were already percentages of the baseline level, only comparisons between groups at the 2 times of measurements were made. The type I error was set at 5%. Analyses have been made under StataCorp (2007; Stata Statistical Software: Release 10, Stata Corporation, College Station, Texas) and XLStat (Addinsoft, Paris, France) plus Microsoft Excel 2003. Figures were generated using Microsoft Office Excel 2003, Paint 2003, and PowerPoint 2003 (Microsoft, Redmond, Washington).

The primary goal was to assess the superiority of the analgesia provided by BLS administration of ropivacaine compared with the placebo during standardized mobilization of the patient. With morphine self-administered in both groups, we did not hypothesize a superior analgesia at rest. Morphine consumption was a secondary outcome, as were all of the tolerance and satisfaction outcomes. The primary outcome was the pain score, the assumption being that the linear mixed model would define the times when a significant effect would be found, without inflation of the type I error. However, the sample-size calculation was made on the basis of a pain score of 5.2 ± 2 (VAS of 10) noted during the measurement of CVP at T0 + 24 hrs, taken from preliminary, unblinded observations data from our unit, including 150 measurements in 21 patients. We estimated that the BLS analgesia would provide a 50% reduction in the pain score, this effect size being that of morphine on pain scores at rest, in the same sample. With $\alpha = 5\%$, $1\text{-}\beta = 95\%$, and a bilateral hypothesis, the necessary sample size was estimated at 16 per group, which was increased to 20 per group for possible loss to follow-up and to increase power on secondary outcomes.

RESULTS

Of the 40 patients included in the study and randomized (20 in each group), 1 patient in the placebo group had a delayed pericardial hemorrhage between T0 + 12 hrs and T0 + 16 hrs and required emergency resurgery. The catheters were withdrawn, and the patient was excluded from the analysis of the

TABLE 1. Description of the Groups

	Ropivacaine (n = 20)	Placebo (n = 20)	*P*
Preoperative characteristics			
Age, y	68 ± 13	64 ± 12	0.416
Height, cm	170 ± 9	168 ± 10	0.382
Weight, kg	77 ± 9	76 ± 14	0.669
BMI, kg/m^2	27 ± 3	27 ± 4	0.917
Sex: female	3 ± 15	9 ± 45	0.038*
Euroscore	3 [1–6] (0–9)	4 [1.8–5.3] (0–8)	0.902
FEV_1 (% of predicted)	97 ± 21	90 ± 22	0.325
FVC (% of predicted)	94 ± 21	92 ± 22	0.810
FEV_1/FVC% (raw value), %	80 ± 8	77 ± 10	0.264
Surgery and anesthesia			
Total duration of surgery, min	272 ± 67	247 ± 69	0.261
Total dose of intraoperative sufentanil, μg	171 ± 48	158 ± 50	0.422
Valve replacement (all types)	9 (45)	14 (70)	0.110
Coronary bypass	14 (70)	7 (35)	0.027*
Type of ventilation at T0 + 4 hrs			0.534
Assist-controlled	12 (60)	16 (80)	
Bilevel positive airway pressure	5 (25)	2 (10)	
Pressure support	2 (10)	1 (5)	
Spontaneous + high-concentration oxygen	1 (5)	1 (5)	
Tidal volume†	561 ± 124	554 ± 92	0.833
Arterial blood gases at T0 + 4 hrs			
Pao_2/Fio_2, mm Hg	310 ± 82	333 ± 75	0.192
$Paco_2$, mm Hg	37.7 ± 6.8	36.0 ± 4.8	0.348
pH	7.33 ± 0.06	7.34 ± 0.07	0.587
HCO_3^-, mmol/L	19.4 ± 2.8	19.2 ± 3.0	0.842

Initial characteristics of the patients, according to the group of randomization. Numerical data are expressed as mean ± SD or median [interquartile range] (range). Categorical data are expressed as number (%) of patients.

*$P < 0.05$.

†Excluding the 2 nonventilated patients.

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

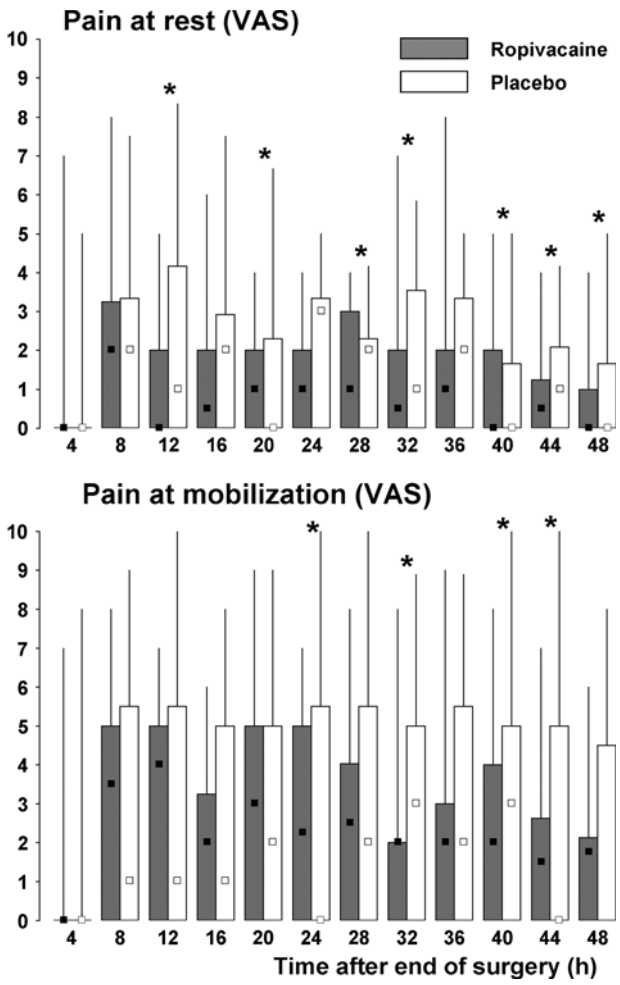


FIGURE 2. Time course of pain scores at rest (top) and standardized mobilization (bottom) during the first 48 hrs after the end of surgery, measured by VAS (10-point scale). The limits of the boxes represent the interquartile range, the limits of the whiskers represent the range, and the small square represents the median value, for each group at each time of measurement. The gray and the white boxes (black and white squares) represent the ropivacaine group and the placebo group, respectively. *Significant effect ($P < 0.05$) of the interaction (group × time) shown by the post hoc analyses of the linear mixed model, with time T0 + 8 hrs taken as reference and T0 + 4 hrs not kept in the analysis.

effects of treatment. Table 1 shows the characteristics of the patients, according to the group of randomization. The quality of randomization was good, although there were more women in the placebo group and more procedures for coronary bypass in the ropivacaine group. For the 23 patients who had a valve replacement, the types of replacement were as follows: aortic mechanical (n = 13), aortic biologic (n = 8), aortic biologic plus mitral (n = 1). No intervention on the ascending aorta or surgical treatment of arrhythmia was performed in the study. All patients who underwent coronary bypass, except 1 (in the placebo group), had internal mammary artery harvesting.

Table 2 and Figure 2 show the quality of postoperative analgesia in the 2 groups. The multivariate analysis of pain scores at rest was first done with [group × time] interaction as a factor. When no effect in interaction was found ($P = 0.090$), the model was tested without interaction. The model was found to be predictive ($P = 0.0006$), with a significant effect on the group (ie, the treatment tested; $P < 0.0001$) and time of observation ($P = 0.032$). For the analysis of pain scores at mobilization, the model was also predictive ($P = 0.0004$), with a significant effect on the time in observation ($P < 0.0001$) and [group × time] interaction ($P < 0.0001$), which can be interpreted as an effect of treatment. As shown in the diagram (Fig. 2) and the AUCs (Table 2), the effects of treatment were mostly apparent on POD 2. The effect size of the BLS block was a reduction of 41% in the AUC of pain at mobilization on POD 2. There was also less morphine consumption in the ropivacaine group.

For 1 patient in the placebo group, no spirometric measurement had been done on POD 1; for 1 patient in the ropivacaine group on POD 2, the spirometric data could not be interpreted because of mental confusion. Table 3 shows that most of the studied parameters were impaired during the 2 first PODs and that the rate of impairment was similar in both groups. Similarly, no major effect of the treatment was observed in the arterial blood gases. Clinical tolerance and comfort were better in the ropivacaine group (Table 4). Spearman analyses of correlation between satisfaction scores and pain scores showed an inverse correlation, with $\rho = -0.272$ (95% confidence interval, -0.541 to -0.047) for pain at rest and $\rho = -0.357$ (confidence interval, -0.604 to -0.047) for pain during mobilization. Table 4 also shows the results of the survey at the sixth month after surgery; no difference was found in terms of persistent pain. The rate of persistent pain observed in the whole sample of the present study (15.8%) was significantly less ($P = 0.033$) than the 28% rate reported in a large prospective survey 1 year after surgery (90 of 318 cases).[14]

Eight of the 100 available samples for ropivacaine could not be analyzed because of interference with no possible

TABLE 2. Quality of Postoperative Analgesia

	Ropivacaine (n = 20)	Placebo (n = 19)	*P*
Morphine consumption during the first 48 postoperative hrs, mg	20 [18–32] (12–79)	30 [25–39] (14–104)	0.036*
Pain at rest: AUC			
From T0 + 4 hrs to T0 + 24 hrs	18 [12–39] (0–44)	24 [16–42] (0–110)	0.331
From T0 + 24 hrs to T0 + 48 hrs	25 [12–41] (0–84)	44 [20–66] (0–114)	0.100
Pain at mobilization: AUC			
From T0 + 4 hrs to T0 + 24 hrs	43 [36–56] (0–94)	44 [22–60] (0–116)	0.888
From T0 + 24 hrs to T0 + 48 hrs	47 [29–74] (0–166)	102 [44–131] (8–172)	0.025*

Data are expressed as median [interquartile range] (range).
*$P < 0.05$.

© 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 3. Respiratory Postoperative Outcomes

		Ropivacaine (n = 20)	Placebo (n = 20)	*P*
Type of ventilation				
At T0 + 12 hrs	Assist-controlled	0 (0)	2 (10)	0.391
	Bilevel positive airway pressure	1 (5)	0 (0)	
	Pressure support	0 (0)	1 (5)	
	Spontaneous + high-concentration oxygen	11 (55)	10 (50)	
	Spontaneous + oxygen on nasal cannula	8 (40)	7 (35)	
At T0 + 20 hrs	Bilevel positive airway pressure	1 (5)	0 (0)	0.555
	Pressure support	0 (0)	1 (5.3)	
	Spontaneous + high-concentration oxygen	5 (25)	4 (21.1)	
	Spontaneous + oxygen on nasal cannula	14 (70)	14 (73.7)	
Arterial blood gases*				
At T0 + 12 hrs	Pao_2/Fio_2, mm Hg	255 ± 93	294 ± 104	0.226
	$Paco_2$, mm Hg	38.7 ± 5.8	39.4 ± 6.4	0.726
	pH	7.33 ± 0.05	7.32 ± 0.05	0.411
	HCO_3^-, mmol/L	20.0 ± 2.3	19.8 ± 2.6	0.819
At T0 + 20 hrs	Pao_2/Fio_2, mm Hg	276 ± 121	304 ± 108	0.489
	$Paco_2$, mm Hg	35.6 ± 5.4	38.0 ± 4.3	0.161
	pH	7.37 ± 0.05	7.36 ± 0.05	0.460
	HCO_3^-, mmol/L	20.1 ± 2.3	21.1 ± 2.3	0.281
Postoperative spirometry†‡				
On POD 1	FEV_1	40 [30–53] (22–65)	42 [31–48] (6–70)	1.000
	FVC	39 [33–51] (18–63)	38 [35–46] (18–63)	0.989
	FEV_1%	106 [101–114] (56–142)	109 [103–113] (11–137)	0.779
	IC	34 [26–43] (21–63)	42 [29–45] (17–88)	0.182
	TV	68 [62–95] (44–183)	80 [66–94] (45–129)	0.623
	IRV	19 [10–29] (0–41)	22 [13–38] (1–100)	0.227
	ERV	48 [15–110] (0–193)	40 [16–78] (0–144)	0.593
On POD 2	FEV_1	40 [35–57] (22–72)	35 [27–45] (15–71)	0.292
	FVC	37 [29–47] (18–77)	36 [25–43] (13–67)	0.332
	FEV_1%	104 [98–117] (72–130)	109 [103–114] (93–147)	0.319
	IC	36 [27–58] (0–73)	40 [30–43] (13–68)	0.966
	TV	68 [61–109] (39–147)	84 [65–108] (47–133)	0.527
	IRV	22 [13–35] (0–74)	21 [12–31] (0–65)	0.747
	ERV	35 [12–80] (0–265)	28 [9–44] (0–124)	0.304

Numerical data are expressed as mean ± SD or median [interquartile range] (range). Categorical data are expressed as number (%) of patients.

POD 1, 1st postoperative day; POD 2, 2nd post-operative day; FVC, vital capacity; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; FEV_1%: FEV_1/FVC ratio; TD, tidal volume; IC, inspiratory capacity; IRV, inspiratory reserve volume; ERV, expiratory reserve volume.

$P < 0.05$.

*Missing data (see Results): 3 in the ropivacaine group, 2 in the placebo group.

†Missing data (see Results): 1 in the placebo group.

‡All the data out of spirometry are expressed as percentage of the preoperative value for each patient, taken as baseline.

correction (n = 4), too small of a sample (n = 3), and altered plasma (n = 1). The values for total ropivacaine plasma concentration are displayed on Figure 3. It shows that the treatment had been administered in all the allocated patients. A trend toward increased concentrations with time was noted, with a mean slope of 0.03 mg/L per hour. The value of 3.4 mg/L, that is, the lowest value for which neurologic symptoms have been observed in human volunteers,[15] was surpassed in 1 patient since T0 + 12 hrs, although no symptom of overdose was noted.

DISCUSSION

Three trials studying a local anesthetic solution applied directly to the sternotomy incision after surgery have been published.[9–11] In all of these double-blind and placebo-controlled trials, 2 catheters were set immediately above the wired sternum, and the administration rate of the solution was 4 mL/hr from an elastomeric pump, providing a 40- to 48-hr-long administration. In 1 study, the drug tested was bupivacaine, 0.25% and 0.5%[10]; in the other 2 studies, ropivacaine was preferred for safety reasons, and the concentration tested was 0.2%[9] or 0.3375%.[11] All studies showed that the technique reduced pain at rest and opiate consumption. Beneficial effects of the treatment on other morbidity outcomes or length of stay in the hospital were also noted, although the benefits were not always significant.[9–11] No serious adverse event was reported, but in 1 study in which 2 catheters were placed in 2 different planes of the sternotomy wound, a high incidence of catheter-related problems, such as unintentional

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

TABLE 4. Other Clinical and Biologic Postoperative Outcomes

	Ropivacaine (n = 20)	Placebo (n = 19)	*P*
Early outcomes (48 first postoperative hrs)			
Sedation score >1*	13/200 (6.5)	26/188 (13.8)	0.016†
Sedation score >2*	3/200 (1.5)	2/188 (1.1)	0.944
Nausea or vomiting‡	5 (25)	4 (21.1)	1.000
Flatus‡	19 (95)	16 (84.2)	0.267
Feces‡	2 (10)	0 (0)	0.157
First dietary intake§	5 [0–6] (0–6)	0 [0–3.5] (0–6)	0.0105†
First oral medication intake§	5 [4–6] (3–6)	4 [4–5] (0–6)	0.0361†
Early mobilization‡	13 (65)	1 (5.3)	0.0004†
Patient involved in physiotherapy‖	12 (60)	5 (26.3)	0.097
Good comfort for the patient‖	15 (75)	5 (26.3)	0.0077†
Postoperative complication	1 (5)	2 (10.5)	0.605
Postoperative complication (description)			NA
Difficulty to cough	1	0	
Bronchial hypersecretion	0	1	
Mental confusion plus ileus	0	1¶	
Patient's personal satisfaction			<0.0001†
Very unsatisfied	0 (0)	0 (0)	
Somewhat unsatisfied	0 (0)	8 (42.1)	
Rather satisfied	7 (35)	10 (52.6)	
Very satisfied	13 (65)	1 (5.3)	
Serum creatinine at T0 + 12 hrs (μmol.l-1)	76 ± 26	78 ± 28	0.779
Serum troponin between T0 and T0 + 12 hrs (AUC)	3.6 [2.9–4.5] (2.3–31.9)	3 [2.1–6] (1–17)	0.527
Long-term follow-up (phone call)			
Delay after surgery (days)	184 ± 2	184 ± 1	0.715
Deceased	1 (5)	0 (0)	1
Sternal persistent pain	3 (15.8)	3 (15.8)	1
Pain scores (VAS out of 10)#	2 ± 0	3.7 ± 0.9	0.059
Sternal persistent pain with positive DN4#	0 (0)	1 (33)	0.273

Categorical data are expressed as number (%) of patients. Numerical data are expressed as median [interquartile range] (range).

*Number of observations from T0 + 12 hrs to T0 + 48 hrs.

†$P < 0.05$.

‡Number of patients within the 48 first postoperative hrs.

§Score (see Methods for definition).

‖According to the physiotherapist.

¶See Results for details.

#Only for patients reporting sternal persistent pain.

NA indicates not applicable.

removal during dressing changes and 1 case of catheter breakage at removal, was noted.[10] The promising results of these proofs of concept might have led to a validation trial with a sample size large enough to study more relevant efficacy outcomes and safety. However, a risk of impaired cicatrisation and infection may be argued, illustrated by the recent discontinuation of a trial because of increased wound infection rate.[16]

For these reasons, we were interested in an infusion technique proposed by Jeffrey Milliken, MD (University of California, Irvine Medical Center, Orange, California), for which no comparative study had been done about the analgesic effects. The aim of this BLS block is to target the anterior branches of the second to the sixth intercostal nerves that innervate the sternum and reach the skin near the midline immediately lateral to the sternal margin, thus at a safe distance from the wound.[7,12] We chose ropivacaine because (1) it has been considered safer than bupivacaine[17]; (2) presternal bupivacaine, at a significantly effective concentration (0.5%), led to quite high bupivacaine serum levels[10]; and (3) good analgesia was provided with presternal administration of ropivacaine.[9,11] The 0.2% concentration of ropivacaine was the smallest effective block in the presternal studies.[9,11] The administration rate was kept the same as in previous studies, that is, 4 mL/hr.[9–11] The 270-mL elastomeric pump allowed at least 48 hrs of administration without need of refilling, which avoided manipulations that could increase the risk of infection.

Here, we showed promising effects of the BLS postoperative block on pain during mobilization and a tendency toward improved quality of rehabilitation, although this latter point must be interpreted with caution, as the study was not designed to measure such outcomes. In comparison, the infusion of local anesthetic close to the wound (1) is more likely to induce complications (see above) and (2) has not been tested on movement-evoked pain, although such assessment seems necessary in the

© 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

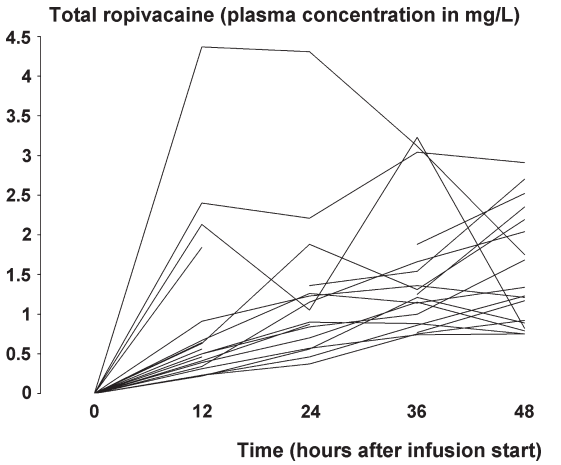


FIGURE 3. Time course of plasma concentration of total ropivacaine, in the group having received the drug. Each line represents 1 subject; the line discontinuations correspond to missing values.

field of postoperative care.[1] The BLS block, nonetheless, appeared to be effective only after the 20th postoperative hour, suggesting that this postoperative time is crucial to the patient and rehabilitation. This is consistent with the observation of a large cohort of post–cardiac surgery patients, where there was a peak of movement-induced pain during the first day following the day of surgery.[18] Further improvement of the technique might be obtained with an earlier onset of analgesia, either by increasing the catheter's length of insertion for a better diffusion or by a greater loading dose before connecting the catheter to the pump. In addition, it is difficult to know whether the effects observed in the patients' ability to follow a rehabilitation program were due to the quality of analgesia or systemic effects of the local anesthetic drug, as already observed with intravenous lidocaine.[19]

As stated above, the small sample size of this pilot trial is its main limitation, especially for interpretation of results on outcomes with a low incidence rate such as long-term morbidity. This is also true for persistent postsurgical pain; we must point out that we were not expecting a preventive effect for this type of pain, but it was assessed to determine whether BLS catheterization was likely to induce per se neuropathic complications, which would have compromised its future use. Finally, the sample size may explain the imbalance between groups (for sex ratio and rate of bypasses); this may not have influenced the results, but it suggests that further confirmation trials should consider a stratification of these parameters.

The impairment of postoperative pulmonary function tests was expected.[20] However, the improvement of analgesia by BLS ropivacaine was not linked to better hemostasis or pulmonary function. The difficulties in performing these inquiries during the early postoperative period may have influenced the quality of the results, but the main explanation for such failure is that pain was a minor factor in the respiratory dysfunction observed after sternotomy.[21]

The levels and time course of the ropivacaine plasma levels could be interpreted positively, as these remained beneath the mean level observed for occurrence of neurologic symptoms in humans (unbound drug: 0.6 μg/mL, ie, ≈5 μg/mL of total drug).[17] The safety issue must be addressed, however, as (1) neurologic symptoms may occur at lower levels[15,17]; (2) the mean limit was surpassed in 1 patient; and (3) there was a trend toward increased levels with time, suggesting a risk of toxicity in case of administration for a longer time or with higher doses. Such levels have recently been reported after transversus abdominis plane block.[22] The risk of toxicity may be lower in the postoperative context because inflammation increases the level of circulating proteins and may lower the free ropivacaine plasma concentration.[23–25]

In conclusion, a 48-hr infusion of BLS ropivacaine improved postoperative analgesia at rest and during mobilization. These effects were shown mainly during the second day after surgery, but the quality of rehabilitation (except for respiratory outcomes) was also improved. Large-sample studies are now needed to give precision about safety and efficacy on postoperative morbidity. It would be interesting, too, to focus on a subpopulation of patients, such as obese or elderly individuals, for whom an impaired quality of rehabilitation may have severe consequences.

REFERENCES

1. Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain*. 2011;152:1734–1739.
2. Chaney MA. How important is postoperative pain after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19:705–707.
3. Van Gulik L, Ahlers SJ, Brkic Z, et al. Improved analgesia after the realisation of a pain management programme in ICU patients after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:900–905.
4. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD004088.
5. Svircevic V, van Dijk V, Nierich AP, et al. Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;114:271–282.
6. Clemente A, Carli F. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva Anestesiol*. 2008;74:549–563.
7. Barr AM, Tutungi E, Almeida AA. Parasternal intercostal block with ropivacaine for pain management after cardiac surgery: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:547–553.
8. Kocabas S, Yedicocuklu D, Yuksel E, Uysallar E, Askar F. Infiltration of the sternotomy wound and the mediastinal tube sites with 0.25% levobupivacaine as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:842–849.
9. Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, et al. Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1271–1278.
10. White PF, Rawal S, Latham P, et al. Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology.* 2003;99:918–923.
11. Koukis I, Argiriou M, Dimakopoulou A, et al. Use of continuous subcutaneous anesthetic infusion in cardiac surgical patients after median sternotomy. *J Cardiothorac Surg*. 2008;3:2.
12. McDonald SB, Jacobsohn E, Kopacz DJ, et al. Parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine after cardiac surgery with desflurane: the effect on postoperative pain, pulmonary function, and tracheal extubation times. *Anesth Analg*. 2005;100:25–32.
13. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29–36.
14. Meyerson J, Thelin S, Gordh T, Karlsten R. The incidence of chronic post-sternotomy pain after cardiac surgery—a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:940–944.

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

15. Naropin. RxList—The Internet Drug Index. Available at: http://www.rxlist.com/naropin-drug.htm. Accessed October 10, 2011.
16. NCT00586976. A phase II/III study of continuous local anesthetic infusion in median sternotomy following cardiac surgery. ClinicalTrials.gov. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00586976?term=mayo+clinic+ropivacaine&rank=2. Accessed October 10, 2011.
17. Knudsen K, Beckman SM, Blomberg S, Sjovall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*. 1997;78:507–514.
18. Milgrom LB, Brooks JA, Qi R, et al. Pain levels experienced with activities after cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2004;13:116–125.
19. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, Abd-Elmaksoud AM, Tolba OM. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:549–556.
20. Chetta A, Bobbio A, Aiello M, et al. Changes in lung function and respiratory muscle strength after sternotomy vs. laparotomy in patients without ventilatory limitation. *Eur Surg Res*. 2006;38:489–493.
21. Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care*. 2004;13:384–393.
22. Griffiths JD, Barron FA, Grant S, et al. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth*. 2010;105:853–856.
23. Wulf H, Worthmann F, Behnke H, Bohle AS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ropivacaine 2 mg/mL, 5 mg/mL, or 7.5 mg/mL after ilioinguinal blockade for inguinal hernia repair in adults. *Anesth Analg*. 1999;89:1471–1474.
24. Wiedemann D, Muhlnickel B, Staroske E, Neumann W, Rose W. Ropivacaine plasma concentrations during 120-hour epidural infusion. *Br J Anaesth*. 2000;85:830–835.
25. Pettersson N, Emanuelsson BM, Reventlid H, Hahn RG. High-dose ropivacaine wound infiltration for pain relief after inguinal hernia repair: a clinical and pharmacokinetic evaluation. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:189–196.

© 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

Copyright © 2012 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Étude n°2

Effets de la perfusion bilatéro-sternale de ropivacaïne sur la durée de séjour en réanimation après chirurgie cardiaque, chez les patients avec un risque réspiratoire élevé. Etude randomisée controlée.

Original article :

Bilateral sternal infusion of ropivacaine and length of stay in ICU after cardiac surgery with increased respiratory risk: A randomised controlled trial.

Vedat Eljezi, Etienne Imhoff, Daniel Bourdeaux, Bruno Pereira, Mehdi Farhat, Pierre Schoeffler, Kasra Azarnoush, & Christian Dualé.

Eur J Anaesthesiol. 2017 Feb;34(2):56-65.

doi: 10.1097/EJA.0000000000000564

PubMed PMID: 27977439

Rationnel

La perfusion bilatéro-sternale d'anesthésique local a été démontrée comme efficacite sur l'analgésie postopératoire, et sur quelques indicateurs de la réhabilitation postopératoire. Nous avons voulu utiliser cette technique chez une population cible « à risque respiratoire accru » dans l'idée de faire bénéficier ces patients de la technique. La diminution de la douleur dynamique et l'amélioration des autres paramètres de la réhabilitation pourrait impacter la morbidité et les coûts postopératoires. En effet, bien que nous n'ayons pas retrouvé d'amélioration directe de la fonction respiratoire grâce au bloc BLS sur la première étude, les résultats pouvaient faire espérer une meilleure participation à la kinésithérapie précoce, à la ventilation non-invasive et faire diminuer le risque de complications postopératoires, notamment pulmonaires (infections, atélectasies…). Nous avons alors émis l'hypothèse que l'analgésie bilatéro-sternale par ropivacaïne pouvait diminuer la durée de séjour en soins intensifs, améliorer la réhabilitation et réduire l'incidence des complications postopératoires.

Nous avons inclus tout patient devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque programmée avec sternotomie pour un geste valvulaire et/ou une revascularisation coronarienne, et qui présentait au moins un des facteurs de risques respiratoires suivants : âge > 75 ans, indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m^2, tabagisme actif ou suspendu depuis moins de 3 mois, BPCO documentée sur la base d'un diagnostic de pneumologue ou d'une exploration fonctionnelle respiratoire pathologique (VEMS/CV < 80%). Le critère de jugement principal était le délai d'obtention de l'ensemble des paramètres compatibles avec une sortie de réanimation (en heures écoulées depuis la fin de

l'intervention, H0).

Apport de l'étude :

- Le bloc BLS continu avec ropivacaïne ne diminue pas la durée de séjour en réanimation.
- Nous avons a confirmé l'effet bénéfique du bloc BLS continu sur la douleur et la satisfaction des patients.
- Les analyses secondaires suggèrent que le bloc BLS continu a un effet préventif contre les complications respiratoires, le délirium de réanimation, et les nausées et vomissements postopératoires.

Résumé

Contexte : La perfusion bi-latérale-sternale (BLS) continue d'une solution d'anesthésique local est une technique innovante pour réduire la douleur après sternotomie.

L'objectif : Evaluer les effets de la technique sur la morbidité précoce post-opératoire chez les patients présentant un risque accru des complications respiratoires.

Conception de l'étude : Essai contrôlé randomisé, avec observateur en aveugle, mono centrique, centre universitaire.

Les patients : Au total, cent vingt patients adultes programmés pour une chirurgie par sternotomie, présentant l'une des conditions suivantes : âge> 75 ans, IMC> 30 kg.m-2, maladie pulmonaire obstructive chronique ou tabagisme actif ont été inclus dans l'étude.

Intervention : Comparaison d'une perfusion continue en BLS de 0,2% de ropivacaïne 3 mL.hr-1 par cathéter, (groupe « intervention »), avec les soins standardisés (groupe témoin). L'analgésie a été réalisée avec du paracétamol et de la morphine intraveineuse auto-administrée.

L'objectif principal : La durée de séjour justifiée en réanimation, évaluée par le temps écoulé entre l'admission et l'obtention des paramètres cliniques compatibles avec une sortie, évaluée en insu par un comité d'experts.

Résultats : Aucun effet significatif n'a été trouvé entre les groupes sur l'objectif primaire (P = 0,680, intention de traiter). Les valeurs médianes pour ce résultat étaient respectivement de 42,4 et 37,7 heures pour les groupes de contrôle et d'intervention (P = 0,873, analyse per-protocole). Des tendances non significatives semblables ont été notées pour les autres délais postopératoires. Des effets significatifs favorisant l'intervention ont été notés sur la douleur dynamique, la satisfaction du

patient, l’apparition de nausées et de vomissements, l’incidence d’un délire ou d’une confusion mentale et l’apparition de complications pulmonaires. Chez douze patients, bien qu'aucun symptôme n’ait été relevé, le taux plasmatique total de ropivacaïne dépassait la valeur la plus faible pour laquelle des symptômes neurologiques ont été observés chez des volontaires sains.

Conclusions : Principalement en raison d'un effet de petite taille d’effet, et en dépit d’effets analgésiques significatifs, cette stratégie n'a pas réussi à montrer une diminution de séjour en réanimation.

EJA

Eur J Anaesthesiol 2017; **34**:56–65

ORIGINAL ARTICLE

Bilateral sternal infusion of ropivacaine and length of stay in ICU after cardiac surgery with increased respiratory risk

A randomised controlled trial

Vedat Eljezi, Etienne Imhoff, Daniel Bourdeaux, Bruno Pereira, Mehdi Farhat, Pierre Schoeffler, Kasra Azarnoush and Christian Dualé

BACKGROUND The continuous bilateral infusion of a local anaesthetic solution around the sternotomy wound (bilateral sternal) is an innovative technique for reducing pain after sternotomy.

OBJECTIVE To assess the effects of the technique on the need for intensive care in cardiac patients at increased risk of respiratory complications.

DESIGN Randomised, observer-blind controlled trial.

SETTING Single centre, French University Hospital.

PATIENTS In total, 120 adults scheduled for open-heart surgery, with one of the following conditions: age more than 75 years, BMI >30 kg m^{-2}, chronic obstructive pulmonary disease, active smoking habit.

INTERVENTION Either a bilateral sternal infusion of 0.2% ropivacaine (3 ml h^{-1} through each catheter; 'intervention' group), or standardised care only ('control' group). Analgesia was provided with paracetamol and self-administered intravenous morphine.

MAIN OUTCOME MEASURES The length of time to readiness for discharge from ICU, blindly assessed by a committee of experts.

RESULTS No effect was found between groups for the primary outcome ($P = 0.680$, intention to treat); the median values were 42.4 and 37.7 h, respectively for the control and intervention groups ($P = 0.873$). Similar nonsignificant trends were noted for other postoperative delays. Significant effects favouring the intervention were noted for dynamic pain, patient satisfaction, occurrence of nausea and vomiting, occurrence of delirium or mental confusion and occurrence of pulmonary complications. In 12 patients, although no symptoms actually occurred, the total ropivacaine plasma level exceeded the lowest value for which neurological symptoms have been observed in healthy volunteers.

CONCLUSION Because of a small size effect, and despite significant analgesic effects, this strategy failed to reduce the time spent in ICU.

TRIAL REGISTRATION EudraCT (N°: 2012-005225-69); ClinicalTrials.gov (NCT01828788).

Published online 12 December 2016

This article is accompanied by the following Invited Commentary:

Cassina T. Minimally invasive analgesia after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2017;**34**:54–55.

Introduction

Pain after open cardiac surgery, primarily located at the sternotomy incision, is often of severe intensity, and is aggravated by coughing, deep breathing, moving or turning in bed and mobilisation.[1–4] A relationship between pain intensity and impairment of pulmonary function after sternotomy has already been shown,[5,6] generating

From the CHU Clermont-Ferrand, Médecine Péri-Opératoire (VE, EI, PS), CHU Clermont-Ferrand, Pharmacie Centrale, Hôpital Gabriel-Montpied (DB), CHU Clermont-Ferrand, Direction de la Recherche Clinique et des Innovations (BP), CHU Clermont-Ferrand, Pôle Cardiologie, Chirurgie Cardio-Vasculaire (MF, KA), Univ Clermont1, Fac Médecine (PS, KA), CHU Clermont-Ferrand, Centre de Pharmacologie Clinique (CD) and Inserm, CIC1405 and U1107 'Neuro-Dol', Clermont-Ferrand, France (CD)

Correspondence to Christian Dualé, Centre de Pharmacologie Clinique (Inserm CIC1405), CHU de Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France
Tel: +33 473178418; fax: +33 473178412; e-mail: cduale@chu-clermontferrand.fr

0265-0215 Copyright © 2017 European Society of Anaesthesiology. All rights reserved. DOI:10.1097/EJA.0000000000000564

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

the hypothesis that insufficient pain relief favours pulmonary complications.[7–9] The latter are indeed a frequent cause of morbidity after cardiac surgery,[10–12] especially when risk factors, such as older age, obesity, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smoking history apply.[7] Such complications may have serious consequences, as they prolong hospital stay and may increase costs and even mortality.[11,13]

To stop this vicious cycle, strategies aimed at reducing pain, especially its 'dynamic' aspect during movement, and active encouragement of early physiotherapy and mobilisation, would probably reduce the risk of postoperative complications.[14–16] However, such strategies need effective analgesia such as that provided by thoracic epidural analgesia (TEA), which has been shown to reduce the rate of pulmonary infection in cardiac surgery.[17] A continuous bilateral sternal (BLS) infusion of a local anaesthetic through multihole catheters to provide a nociceptive block of the anterior branches of intercostal nerves at the lateral margins of the sternum,[18] is an emerging alternative to TEA. We recently tested it against placebo in a double-blind design in nonselected patients undergoing open cardiac surgery and found it to be effective in the reduction of dynamic pain (the primary outcome in that study) and to facilitate some aspects of rehabilitation.[19] We also hypothesised that the local anaesthetic itself could act positively on pulmonary vascular inflammation and endothelial hyperpermeability.[20] Lastly, the BLS catheter insertion is an easy technique with a short learning curve, and very low rates of failure and complications. We therefore wished to study its potential impact on postoperative morbidity, in a selected sample of patients at risk of postoperative pulmonary complications. The primary outcome we targeted was the length of time to readiness for discharge from the ICU.

Methods

Trial design and participants

This randomised, observer-blind, controlled trial was approved by the relevant research ethics committee (CPP Sud-Est VI, Clermont-Ferrand,) on 16 January 2013 and registered with EudraCT (N°: 2012–005225-69) and on ClinicalTrials.gov (NCT01828788). Inclusion criteria were patients scheduled for open-heart surgery with sternotomy and cardiopulmonary bypass (CPB) for valve replacement or coronary artery bypass grafting, with at least one of the following respiratory risk factors: age more than 75 years; BMI more than 30 kg m^{-2}; COPD defined by the preoperative forced expiratory volume to forced vital capacity ratio (FEV1/FVC), assessed either by a specialist physician or by the team who completed the preoperative assessment, or smoking habit, either active or discontinued within the last 3 months. Exclusion criteria were emergency surgery or heart transplant, aortic dissection, scheduled additional thoracotomy, reoperation, left ventricular ejection fraction less than 40%, mean pulmonary arterial pressure more than 50 mmHg, preoperative cardiac failure or using intra-aortic balloon pump, vital capacity or FEV1 less than 50% of predicted values, renal insufficiency with creatinine clearance less than 30 ml min^{-1}, pregnancy, cognitive impairment or incapacity to sign the informed consent or to use patient-controlled analgesia (PCA), chronic use of opioids or drug addiction, and known allergy to any of the study drugs. Patients received a detailed study explanation at preoperative consultation, and the day before surgery, after giving their signed consent, they were instructed how to rate their pain from 0 (no pain) to 10 (maximum pain imaginable) on a numerical rating scale and in the use of the PCA.

Interventions

The evening before surgery and 1 h before anaesthesia, the patients received 1 mg kg^{-1} of oral hydroxyzine. On arrival in the operating theatre, venous access was established with one large peripheral intravenous cannula. A radial artery cannula for direct blood pressure monitoring, five-lead electrocardiography, pulse oximetry and monitoring of bispectral index (BIS) and neuromuscular blockade were set up. General anaesthesia was induced with intravenous (i.v.) propofol 1 to 2 mg kg^{-1}, sufentanil 0.3 μg kg^{-1} and cisatracurium 0.15 mg kg^{-1}. After tracheal intubation, the lungs were mechanically ventilated with oxygen (30 to 100% according to SpO_2) and air at 12 breaths per minute and a 7 ml kg^{-1} tidal volume adjusted to maintain end-tidal carbon dioxide values in the 27 to 32 mmHg range. Positive end-expiratory pressure was not applied. After induction, a four-channel central venous line was inserted into the internal jugular vein, and a catheter was inserted into the bladder for continuous drainage of urine. Patients were given 1.5 g of i.v. cefuroxime and 2 g of i.v. tranexamic acid. Anaesthesia was maintained with sevoflurane before and after CPB and propofol during CPB. The rate of administration was titrated to maintain BIS between 40 and 60. Analgesia was provided with sufentanil 0.5 μg kg^{-1} h^{-1} and muscle relaxation with cisatracurium 0.6 mg kg^{-1} h^{-1} titrated to give a null response in the train of four. At the withdrawal of CPB, cardiovascular performance was improved by measures that included temporary tilt position, intravascular fluid loading, cardiac electrical pacing, vasopressors and inotropic support.

Before the end of surgery all patients were randomised into either the control group, who received a standard postoperative analgesia regimen or the interventional group who received the same standard regimen and analgesia with BLS infusion of ropivacaine.

The propofol infusion was maintained during transport from theatre to the ICU and until tracheal extubation. T0 was the time of the patient's arrival in the ICU. Routine intensive care monitoring, chest radiography

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

and electrocardiography were performed on all patients. Standard laboratory tests were done at T0, then daily and at the physician's request; plasma troponin (cTnI) was measured at T0, T0+6 h and T0+12 h as a minimum. Heparin 50 IU kg^{-1} day^{-1} was started at the sixth hour after surgery (except special cases), and was then increased as indicated clinically; aspirin 75 to 250 mg day^{-1} was also given. The propofol infusion was discontinued when the vital signs were considered to be stable. Extubation was performed once the patient had adequate haemostasis, was able to respond to simple commands and could breathe spontaneously. Patients were then placed in a 30° sitting position.

Postoperative analgesia was standardised for the two groups and included 1 g of i.v. paracetamol every 6 h and i.v. morphine chlorhydrate, when requested by the patient in the ICU (2 mg i.v. boluses until pain score $\leq$3/10), then delivered via a PCA device.

In the intervention group, two multihole catheters with a 19 cm diffusion area (ON-Q SilverSoaker: I-Flow Corporation, Lake Forest, CA, USA) were inserted by the surgeon after sternotomy closure. They were inserted with the help of a 17 Gauge × 8 inches tunneler (ON-Q Tunneler Sheath: I-Flow Corporation, Lake Forest, CA, USA), inserted lateral to the xiphoid at the subcostal margin and directed upwards below the pectoral muscles over the costo-sternal margin parallel to the sternotomy incision. These catheters were connected by a Y-shaped tube to a continuous flow perfusion device (Halyard Health, Irvine, California, USA) to administer the local anaesthetic. A single suture was used to close the introduction point and to secure the catheter. Following insertion of the catheters and a negative aspiration test, the patients received 10 ml of 0.2% ropivacaine (Naropin 2 mg ml^{-1}, AstraZeneca, Rueil-Malmaison, France). After the initial bolus, a continuous infusion of ropivacaine 0.2% was administered at a fixed rate of 6 ml h^{-1} for 48 h. The patients in the control group did not have catheters inserted.

Haemodynamic support, if necessary, included intravenous fluid loading, inotropic support, norepinephrine or urapidil. Vital signs, Glasgow coma scale, level of sedation, urine output, chest tube drainage volume and gastrointestinal function were recorded at T0+4 h, then every 4 h until T0+48 and then every 8 h until 80 h. Patients were transferred to oral therapy if possible after the first postoperative day, with priority given to cardiovascular drugs and to preoperative treatment. Gastrointestinal function was assessed from the first morning after surgery by recording the first event of the following outcomes: flatus, faeces, dietary intake and oral medication intake. Patients were transferred to the surgical ward when none of the following supports were necessary: inotrope or vasopressor treatment, mechanical ventilation, dialysis and there was no life-threatening disturbance of rhythm. Physiotherapy began at T0+24 h if possible, with 15-min sessions once or twice a day and self-managed exercises. The programme included multimodal controlled respiratory exercises (diaphragmatic breathing, inspiratory flow control, forced expiration with open glottis and cough) and active mobilisation (favouring the lower limbs).

Just before the beginning of BLS infusion and at 12, 24, 36 and 48 h afterwards, blood samples for ropivacaine analysis were drawn from those patients receiving the ropivacaine infusion. The total ropivacaine plasma concentration was measured by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) after solid-phase extraction. The solid-phase extraction was performed using a Vac-Elut system (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA) and C18 100-mg cartridges (Macherey Nagel, Hoerdt, France). Before the solid phase extraction of the sample, 20 μl of a 50 mg l^{-1} aqueous lidocaine solution (used as an internal standard) was added to 980 μl of plasma sample (final lidocaine concentration of 1 mg l^{-1}). One ml of this solution was extracted with a C18 cartridge previously rinsed with 2 ml of methanol and 2 ml of water. After sample extraction, the cartridge was washed with 2 ml of acetonitrile–water (30 : 70 v/v) to eliminate undesirable compounds (but not ropivacaine or lidocaine) and left to dry for 3 min. Purified ropivacaine and lidocaine fixed on the cartridge were then eluted with 1 ml of methanol, and 50 μl of this eluate were injected onto the chromatographic system. The analysis was carried out with a 150 × 4.6 mm^2 intradermal Spherisorb Phenyl 5-μm analytical column (Waters, Saint-Quentin-en-Yvelines, France) fitted on a liquid chromatographic system composed of an AS-2055 Plus autosampler, a PU-2080 Plus pump and a UV-275 ultraviolet detector (Jasco, Lisses, France). The mobile phase was an acetonitrile–potassium phosphate buffer (0.01 M, pH 4.7) 60 : 40 v/v and the flow rate was 1.5 ml min^{-1}. Absorbance was measured at a wavelength of 210 nm. Lidocaine and ropivacaine were obtained from AstraZeneca (Södertälje, S). Six calibration standard solutions were prepared to create the calibration curve: 80 μl of ropivacaine stock solution (respectively 1.875, 3.75, 7.5, 15, 30, 60 mg l^{-1}), and 20 μl of a 50 mg l^{-1} aqueous lidocaine solution used as an internal standard were added to 900 μl human plasma from the blood transfusion centre at Clermont-Ferrand (final concentration from 0.15 to 4.8 mg l^{-1} for ropivacaine, and 1 mg l^{-1} for lidocaine). These calibration plasma solutions were then extracted as described above before analysis of the test solutions. The ultraviolet absorbance measured by the detector at 210 nm was linear for ropivacaine concentrations ($r^2 > 0.9999$). The method has a high level of precision, with intra-day and inter-day variation coefficients of less than 5% and the accuracy is correct (< 7%). The limit of quantification was 0.15 mg l^{-1}. The ropivacaine recovery rate was better than 90%.

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Outcomes and sample size calculation

The primary outcome measure was the length of time (h) to readiness for discharge from ICU. The secondary outcomes were the in-ICU and in-hospital length of stay (LOS), readmissions to the ICU, pain scores at rest and on mobilisation, opioid consumption, the time to get out of bed with assistance to sit in a chair, duration of oxygen therapy, time to first dietary intake and oral medication intake, nausea and vomiting score, patient satisfaction, postoperative complications and occurrence of neuropathic pain persisting six months after surgery. The occurrence of a postoperative pulmonary complication was defined according to the Melbourne Group Scale, validated in 2008 [21] and used as an outcome in thoracic surgery,[22] (at least four of the following events: atelectasis or infiltration on chest X-ray, purulent sputum, physician diagnosis of pneumonia/chest infection, temperature >38°C, SpO_2 < 90% on air, positive signs on sputum microbiology, white cell count >11.2 units or readmission/prolonged stay in ICU). Renal insufficiency was defined as a serum creatinine level more than 220 mmol l^{-1} or a need for haemodialysis. Other relevant neurological, cardiac and infectious complications were also noted, in accordance with recently published European standards.[23]

Pain was assessed on numerical rating scale at the same frequency as for vital signs, first at rest (sites considered: sternal, back, and leg in the case of saphenous harvesting), then during coughing, just after the patient was placed horizontally for the measurement of central venous pressure, and just after each nursing session, following turning into a lateral position. At T0+80 h, morphine consumption and patient satisfaction on a five-point scale (0: very bad; 1: bad; 2: average; 3: good; 4: very good) were noted. Sedation was assessed with a Ramsay scale. Nausea or vomiting was noted. A procedure for identification and treatment of overdose of local anaesthetic was made available.

Six months after surgery, the patients were telephoned and asked to respond to a standardised questionnaire requesting details of sternal pain, the neuropathic mechanism of which was identified by a validated discriminant tool, the DN4.[24]

The sample size was estimated on the basis of data on the actual LOS in the ICU, taken from our department in a similar cohort over the whole of the year 2011. As this variable followed a skewed asymmetric distribution with outliers (median value = 70 h), we withdrew the cases with a LOS more than 5 days (likely to correspond to a complication, in our experience), resulting in the variable following a Gaussian distribution for the remaining cases (75% of the whole sample), with SD = 32 h. To identify a 24-h difference in the LOS in ICU, with $\alpha = 5\%$ and $1-\beta = 90\%$, the number of patients per group was estimated at 40, or 60 if the 25% of cases with a LOS exceeding 5 days were included.

Limitation of potential biases

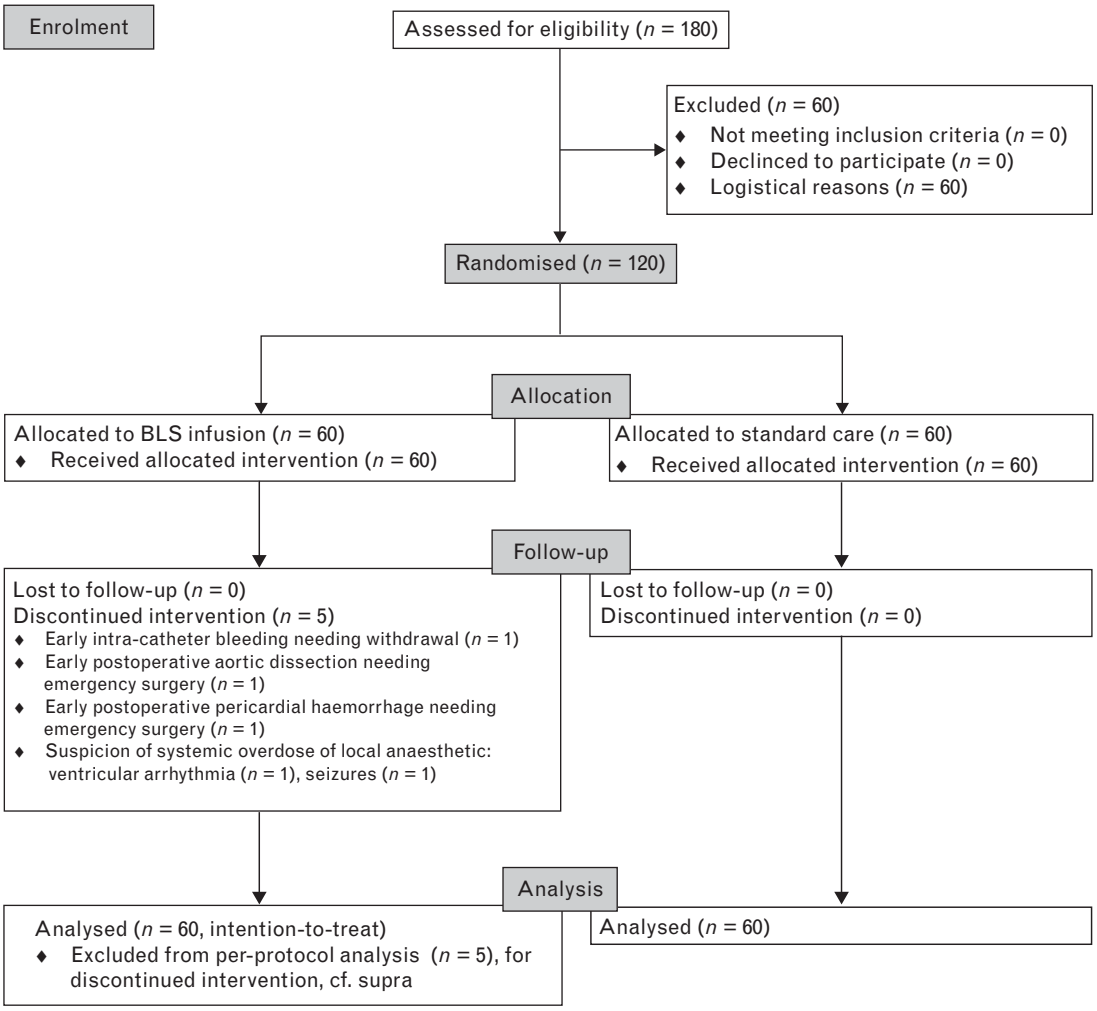
Patients were randomly assigned prior to the study following a plan with a block size of 4, by an independent research assistant responsible for sealed envelopes containing the allocated treatment and the inclusion number. The length of time to readiness for discharge from ICU was defined for each patient by an independent adjudication committee of two anaesthetists experienced in perioperative care in cardiac surgery (C.D. and P.S.) and a cardiac surgeon (K.A.), according to a predefined checklist, irrespective of the actual delay in discharge after this time. The members of this committee were all blind to the patient's name and the treatment given. The checklist was based on published recommendations.[25] Each case was presented as a standard electronic file (Excel 2003, Microsoft, Redmond, Washington, USA) based on information from the hospital electronic system containing the clinical data from the ICU, as well as the data recorded in the surgical ward on the case report form. If the coefficient of variation (CV, calculated from the three values of the primary outcome obtained for each case) exceeded 30%, before a second assessment was carried out by the committee to replace this value the members met to agree the reason for the discrepancy and the value(s) to be corrected. The aim was to set a new value such that the new CV was below 30%. The three final values were then averaged. The occurrence of postoperative complications was also analysed by a blinded investigator through direct analysis of the patients' hospital data.

Statistical methods

Analyses were performed using Stata 13 (StataCorp, College Station, Texas, USA). The tests were two sided, with $\alpha = 0.05$. The primary outcome was analysed on an intention to treat basis as well as per-protocol received, and secondary outcomes per-protocol only. In case of in-hospital death, the primary outcome was replaced by the longest actual LOS in ICU in the whole sample. Quantitative data were expressed as mean ± SD if normally distributed, otherwise as quartiles. The normality of the distribution was checked with a Shapiro–Wilk test. Comparisons between groups for nonrepeated data were conducted using, for categorical variables, χ^2 or Fisher's exact tests, and for quantitative variables, either Student *t*-test for a normal distribution and homoscedasticity, or Mann-Whitney test otherwise. For comparisons of pain scores between the two groups, the raw data were analysed without replacing the missing data. In addition, at each observation time, composite scores for pain at rest (static) and on mobilisation (dynamic) were generated. Static pain was the average of sternal and dorsal pain at rest; dynamic pain was the average of pain on coughing, after repositioning for measurement of central venous pressure and after turning into a lateral position during nursing care. Missing data were replaced using the formula from a linear regression conducted with the observations containing full data, first within each domain

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Fig. 1



CONSORT 2010 flow diagram of the trial.

of pain (static/dynamic), then, in the case of all data being absent for one domain, with information taken from another domain. This approach was chosen to improve the estimation of the effect size for each domain of pain. Repeated longitudinal data were analysed using random effects regression models (group, time points evaluation and their interaction as fixed effects) taking into account between and within patient variability (subject as random effect). The normality of residuals was checked.

Results

Participant flow and recruitment

The trial started on April 2013 and ended on May 2014. The CONSORT flow chart of the trial is shown in Fig. 1. There were two patients for whom systemic overdose of local anaesthetic was suspected but the plasma concentrations of ropivacaine were low and the doses given were nontoxic.

Baseline data

The two groups had similar baseline characteristics (Table 1). The most frequent entry criterion for respiratory risk was obesity (54.8% of the whole sample), followed by age over 75 (33.0%), active smoking habit (27.0%) and COPD (20.0%).

Outcomes and effects

Regardless of the type of analysis, no effect was shown on the primary outcome, the length of time to readiness for discharge from ICU (Table 2). Nevertheless, a general nonsignificant trend of improved recovery is suggested for the BLS group.

Analgesia was also better in the BLS group, mostly for pain on movement (Table 2 and Fig. 2). This analgesic effect decreased with time; the effect on static pain was only apparent for the early observations, whereas it was preserved throughout the duration of the study for

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 1 Baseline characteristics

	Control ($n = 60$)	BLS ($n = 55$)	*P* value
Preoperative characteristics			
Age (years)	68.4 ± 9.3	67.9 ± 9.8	0.798
Age >75 years	20 (33.3)	18 (32.7)	0.945
Sex: women	9 (15.0)	9 (16.4)	0.841
BMI (kg m^{-2})	29.4 ± 4.4	30.7 ± 4.9	0.123
BMI > 30 kg m^{-2}	29 (48.3)	34 (61.8)	0.147
Previous medical history			
Euroscore 2 (%)	1.62 ± 1.16	1.85 ± 1.25	0.322
Chronic obstructive pulmonary disease	14 (23.3)	9 (16.4)	0.469
Active smoking habit	16 (26.7)	15 (27.3)	0.942
Sleep apnoea syndrome	5 (8.3)	3 (5.7)	0.721
Arterial hypertension	29 (48.3)	29 (54.7)	0.498
Peripheral arterial disease	11 (18.3)	11 (20.8)	0.746
Atrial fibrillation/flutter	8 (13.3)	6 (11.3)	0.783
Pulmonary arterial hypertension	6 (10.0)	8 (15.1)	0.569
Stroke	5 (8.3)	6 (11.3)	0.753
Diabetes	14 (23.3)	17 (32.1)	0.299
Dyslipidaemia	23 (38.3)	22 (41.5)	0.731
Chronic renal insufficiency	3 (5.0)	1 (1.9)	0.621
Thyroid disease	4 (6.7)	4 (7.8)	1.000
Mental disease	7 (11.7)	2 (3.4)	0.170
Summary: no. of entry criteria for respiratory risk[a]			
1	43 (71.7)	34 (61.8)	0.127
2	15 (25.0)	21 (38.2)	
3	2 (3.3)	0 (0.0)	
Surgery and anaesthesia			
Total duration of surgery (min)	237 ± 63	233 ± 72	0.748
Duration of extracorporeal circulation (min)	84 [62.5 to 110.5]	87 [61 to 109]	0.920
Duration of aortic cross clamping (min)	65 [49.5 to 89]	68 [49 to 85]	0.910
Dose of intraoperative sufentanil (μg)	158 [125 to 181]	150 [129 to 180]	0.894
Valve replacement	37 (61.2)	37 (67.3)	0.393
Aortic	33	34	NC
Mitral	4	5	
Tricuspid	3	1	
Ascending aorta	3	5	
Coronary bypass	35 (58.3)	25 (45.5)	0.167
Internal thoracic artery harvesting			
Left	32 (53.3)	25 (45.5)	NC
Right	17 (28.3)	12 (21.8)	
Saphenous harvesting	14 (23.3)	12 (21.8)	
No. of anastomoses (when applicable)			
1	9	4	NC
2	12	5	
3	8	13	
4 to 5	6	3	

Patient characteristics from control and BLS groups. Numerical data are expressed as mean ± SD or median (interquartile range). Categorical data are expressed as number of patients and percentage. BLS, bilateral sternal; NC, not calculated. [a]The criteria were: age >75 years, BMI > 30 kg m^{-2}, active smoking habit, or chronic obstructive pulmonary disease.

dynamic pain. The patients who received the BLS ropivacaine infusion also reported better satisfaction with their care than the control group (Table 2).

In general, there were no differences between groups in the incidences of postoperative complications (Table 3), although there was a lower incidence of pulmonary complications (according to the Melbourne Group Scale), and of delirium and mental confusion in the BLS group, and – for the other outcomes – a general trend for lower risk in the BLS group. The studied treatment had no impact on long-term pain outcomes.

The values for total ropivacaine plasma concentration are shown in Fig. 3. It demonstrates that the treatment had been administered to all the allocated patients. A trend to increased concentrations with time was noted, with a mean slope of 0.052 mg l^{-1} h^{-1}. The safety threshold value of 3.4 mg l^{-1} was exceeded in 12 patients (22.2%), for a total of 22 observations, all but one occurring after T0+12 h. No symptoms of overdose were noted.

Discussion

Main results

Despite significant effects of BLS analgesia with ropivacaine on important postoperative outcomes, such as improved pain relief and patient satisfaction, lower opioid consumption, better participation in respiratory physiotherapy and fewer pulmonary complications, the BLS treatment did not reduce the time to readiness for discharge from ICU. The reason for this lack of effect seems to be because of the small effect size (4 h in the per-protocol analysis). The study had insufficient power to highlight any significant differences.

External validity

To help understand our results, we must first compare them with those of our preliminary pilot study conducted in nonselected patients, in which the BLS infusion provided better analgesia, both at rest and during mobilisation.[19] In our current study, analgesic effects occurred even earlier, probably because of improvements in the technique: by increasing the insertion length from 12.5 to 19 cm to improve the drug diffusion and by increasing the drug doses. Also, in the current trial, the open design could have increased the analgesic effect. Although the previous study reported an improvement of dietary intake, mobilisation and involvement in physiotherapy, these effects were too small to be significant here. However, a lower incidence of pulmonary complications in patients with increased respiratory risk was noted in this study, although such a risk was probably too low to be affected by the BLS analgesia in nonselected patients. We must also point out that, despite a reduction in dynamic pain, the technique did not affect the postoperative spirometric outcomes.[19] We have no grounds for a 'no pain, no gain' theory, as the pain scores in our control group were no lower than those reported in similar control groups, with paracetamol and morphine *ad libitum*.[26,27] To summarise, we suggest that better analgesia – even if it has positive effects on physiotherapy and therefore reduces the risk of pulmonary complications – is not sufficient to reduce the LOS in ICU. Therefore, physiological factors other than pain must be targeted to achieve that end.

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Table 2 Postoperative recovery outcomes

	Control ($n = 60$)	BLS ($n = 55$)	*P* value
Length of time to readiness for discharge from ICU (h)			
Intention to treat[a]	42.4 (19.6 to 72.7)	41.4 (24 to 65)	0.680
Per-protocol	42.4 (19.6 to 72.7)	37.7 (23.5 to 57)	0.873
Length of stay in ICU (h)	70 (16 to 117)	66.5 (41 to 94)	0.750
Time to first sitting in chair (h)	48 (44 to 52)	46 (28 to 52.5)	0.067
Length of in-hospital stay (h)	240 (195 to 289)	216 (191 to 267)	0.085
Time to oxygen withdrawal (h)	93 (65 to 143)	86 (68 to 112)	0.750
Time to chest tube withdrawal (h)	65 (46 to 70)	64 (45 to 71)	0.990
Mechanical ventilation exceeding 24 h	5 (8.3)	0 (0.0)	0.058
Time from H0 to the first event (h)			
Extubation	8.4 (5.7 to 8.5)	7 (5 to 9.5)	0.195
Flatus	72 (44 to 100)	64 (44 to 100)	0.783
Faeces	100 (100 to 100)	80 (100 to 100)	0.087
Dietary intake	72 (40 to 100)	64 (44 to 100)	0.739
Oral medication intake	68 (28 to 100)	64 (40 to 100)	0.998
Nausea or vomiting	8 (13.3)	1 (1.8)	0.022
Postoperative pain (linear mixed model)[b]			
Sternal, at rest	1.34 ± [1.78]	1.03 ± [1.52)	0.035
Dorsal, at rest	0.96 ± [1.60)	0.95 ± [1.57)	0.984
Static (composite)	1.15 ± [1.39)	1.00 ± [1.30)	0.208
At measurement of CVP	2.63 ± [2.35)	2.30 ± [2.08)	0.167
At nursing care/mobilisation	3.36 ± [2.49)	2.74 ± [2.20)	0.018
During coughing	3.84 ± [2.43)	2.98 ± [2.30)	0.020
Dynamic (composite)	3.29 ± [1.98)	2.72 ± [1.87)	0.033
Morphine consumption (mg)[c]	45 (33.5 to 61.5)	43 (25 to 56)	0.160
Patient's satisfaction			<0.0001
Very bad	1 (1.7)	0 (0.0)	
Bad	1 (1.7)	0 (0.0)	
Average	9 (15.3)	2 (3.7)	
Good	32 (54.2)	14 (25.9)	
Very good	16 (27.1)	38 (70.4)	

Postoperative recovery outcomes of control and BLS groups (per-protocol analysis). Numerical data are expressed as mean ± SD or median (interquartile range). Categorical data are expressed as number of patients and percentage. H0 is the time of the patient's arrival in the ICU. BLS, bilateral sternal; CVP, central venous pressure. [a] In this analysis, there were 60 patients in the BLS group. [b] The displayed data are the grand means throughout the 72-h observation, and the *P* values are for the post hoc analyses (after significance was reached for all linear mixed models, $P < 0.0001$, with a time effect). [c] During the first 78 postoperative hours.

Study limitations

Our first motivation for an open design in the current study was the growing ethical issues raised by the use of an invasive placebo,[28] but such a design also has its limitations. We had already demonstrated the greater analgesic effect of the BLS infusion vs. placebo in a double-blind design,[19] and this was only a secondary outcome of the current study. Many clinical outcomes were analysed without knowledge of the treatment given. We specifically chose, as our primary outcome, the length of time to readiness for discharge from ICU as opposed to the actual LOS in the ICU, which is subject to nonmedical factors (e.g. patients eligible for discharge at the weekend are likely to stay until Monday), and therefore hard to compare with non-French practice. This explains why values for actual LOS were much higher than the blindly assessed time to readiness. With an open design however, we acknowledge that the effect could have been higher than it would have been if double-blind; conversely, the observed effect size is closer to real-life conditions. This leads us to the potential application of our results, as catheters for postoperative analgesia would incur a cost for the institutions and thus should be justified economically. Therefore, a cost/benefit analysis should be conducted in addition to our results, acknowledging that such analyses are highly dependent on the health system in which the study is undertaken. In such a study, too, greater statistical power to determine the effects on postoperative complications would be necessary.

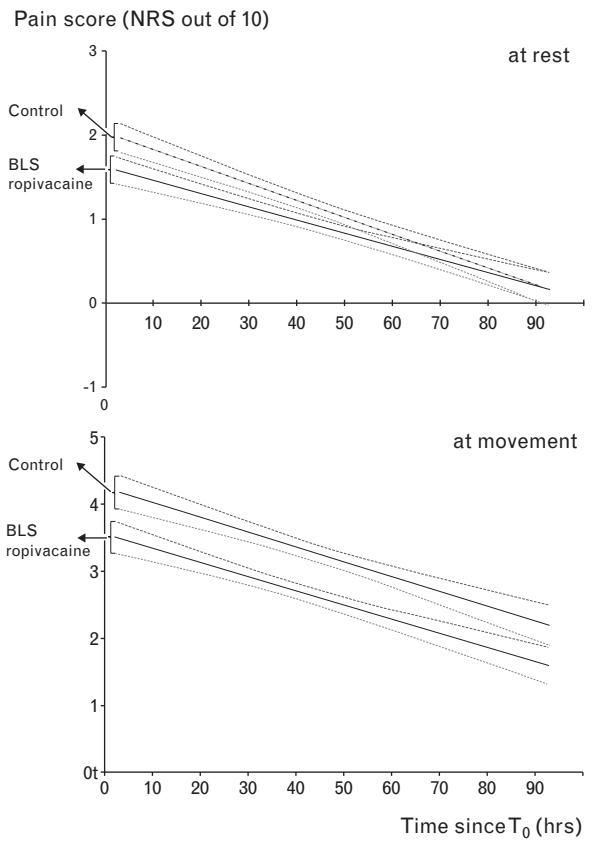
We defined our patients at risk of respiratory complication on the basis of Wynne and Botti's review,[7] in which the most cited risk factors were age over 70 to 80, obesity, history of smoking and COPD (the other listed factors were exclusion criteria in our study). We preferred this to a risk score such as the ARISCAT,[13] which is not specific to cardiac surgery and does not provide a cut-off value to help decide who to exclude. The actual risk of respiratory complications in the control group was 23.3% in the current study, vs. 5.2% in nonselected patients.[19]

Safety issues

Safety is a major issue for postoperative local and regional techniques. Although such techniques for sternotomy have been effective in terms of pain control and narcotic requirements,[29,30] Agarwal *et al.*[31] reported that direct

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Fig. 2



Time course of pain intensity at rest (top) and on movement (bottom). The linear regression curve of the composite scores for pain at rest plotted against the time of the patient's arrival in the ICU ('T0') with 95% confidence interval, for control and bilateral sternal groups.

Table 3 Postoperative complications

	Control ($n = 60$)	BLS ($n = 55$)	*P* value
In hospital			
Pulmonary complication[a]	14 (23.3)	4 (7.3)	0.021
Septicaemia	2 (3.3)	3 (5.5)	0.669
Wound infection	1 (1.7)	0 (0.0)	1.000
Mediastinitis	1 (1.7)	0 (0.0)	1.000
Extrapulmonary infection	11 (18.3)	5 (9.1)	0.184
Infection at any site	18 (30.1)	8 (14.6)	0.073
Cardiac arrhythmia			
Supraventricular	13 (21.7)	20 (36.4)	0.100
Ventricular	2 (3.3)	2 (3.6)	1.000
Need for pacemaker implantation	1 (1.7)	1 (1.8)	1.000
Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Pulmonary embolism	0 (0.0)	1 (1.8)	0.478
Cardiac tamponade	2 (3.3)	0 (0.0)	0.497
Prolonged ileus	5 (8.3)	3 (5.5)	0.719
Mesenteric infarction	1 (1.7)	0 (0.0)	1.000
Peritonitis	1 (1.7)	0 (0.0)	1.000
Acute renal insufficiency	3 (5.0)	2 (3.6)	1.000
Delirium/mental confusion	13 (21.7)	2 (3.6)	0.005
Stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Prolonged stay or readmission to ICU	7 (11.7)	1 (1.8)	0.063
In-hospital death	1 (1.7)	2 (3.6)	0.606
Late postoperative survey (pain outcomes)[b]			
Delay after surgery (days)	199 ± 17	198 ± 36	0.549
Persistent sternal pain at rest[c]	4 (6.9)	3 (6.0)	0.850
Persistent sternal pain at movement	11 (19.0)[d]	17 (34.0)[e]	0.075
Persistent sternal neuropathic pain	1 (1.7)	1 (2.0)	1.000

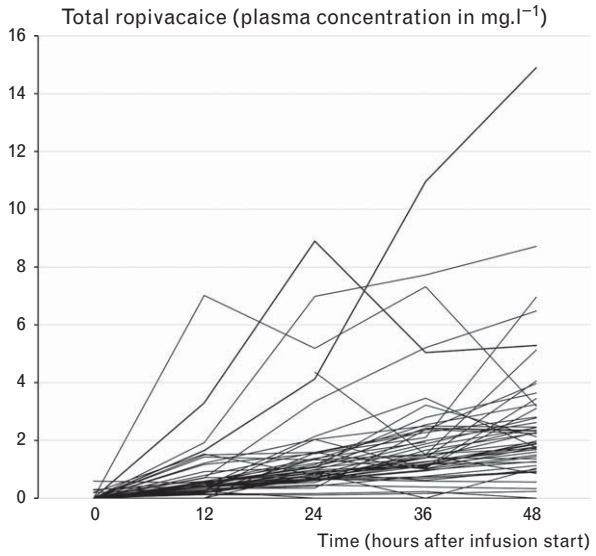
Postoperative complications in control and BLS groups (per-protocol analysis). The late postoperative survey was conducted by phone call 6 months after surgery. Categorical data are expressed as number of patients and percentage. Numerical data are expressed as mean ± SD. BLS, bilateral sternal; NC, not calculated. [a]Defined according to the Melbourne Group Scale, that is, at least four of the following events = atelectasis or infiltration on chest X-ray, purulent sputum, physician diagnosis of pneumonia/chest infection, temperature >38°C, SpO_2 <90% on air, positive signs on sputum microbiology, white cell count >11.2 units or readmission/prolonged stay in ICU. [b]$n = 59$ and 50, respectively in control and intervention group, because of 1 and 5 losses to follow-up since discharge from hospital. [c]No case reported a pain score over 3/10. [d]3 cases reported a pain score over 3/10. [e]3 cases reported a pain score over 3/10.

infusion of ropivacaine into the sternal wound was associated with a 9.1% incidence of sternal wound infection. This complication can be a serious concern, especially in terms of responsibility for the surgical team. However, our BLS approach is theoretically devoid of such risk, as local anaesthetics are infused away from the sternal wound. This was confirmed in our study by the absence of infection in the treatment group, whereas one case of mediastinal infection was reported in the control group. The BLS infusion can also be performed in patients taking platelet inhibitors or with a high level of anticoagulation. Although TEA might offer superior analgesia, a systematic review by Landoni *et al.*[32] recently estimated the risk of epidural haematoma at 1 : 3552 patients. This, in our opinion, is not a negligible risk, particularly taking into account the trend for increased antiplatelet and anticoagulant treatments in this patient group since this review was conducted. Furthermore, the benefit vs. risk ratio of TEA also needs to be considered in terms of failure of catheter insertion (5.2%), malfunction of TEA (12.7%), logistic and manpower issues for catheter insertion before the day of surgery and consequently increased cost.[33] This may explain why only 7% of the anaesthetists caring for cardiac surgery patients use TEA in their practice.[34]

We cannot deny that our protocol led to high ropivacaine plasma levels. The BLS local anaesthetic was infused into tissues where drug absorption is slower than it would be in the pleura but, with good analgesia in mind, we chose a relatively high infusion rate (20 mg of ropivacaine as a loading dose, then 12 mg h^{-1}). As a result, the plasma level of ropivacaine exceeded 3.4 mg l^{-1}, the lowest value at which neurological symptoms have been observed in human volunteers,[35] in 22% of the treated patients. This compared with 5% in our previous study in which the doses were lower (10 mg then 8 mg h^{-1}).[19] The absence of any report of symptoms suggests that the risk of systemic toxicity was theoretical, although the sample size is too small to determine safety. Neurotoxicity has been reported after single-shot regional anaesthesia with ropivacaine, with total plasma levels that were often exceeded in the current study.[36,37] The apparent tolerance observed here can first be explained by continuous

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Fig. 3



Time course of plasma concentration of total ropivacaine in the bilateral sternal infusion group. Each line represents one study participant; the line breaks correspond to missing values.

administration, which may reduce the redistribution of the drug.[38] Second, the values for the free fraction of ropivacaine are in general lower when measured in post-surgical conditions than in healthy volunteers, for example from 2 to 7.4%,[37,39–42] (13% for the mean values of the sample).[43] This is explained by greater plasma concentrations of proteins such as α1-acid glycoprotein after surgery,[39] leading to a higher bound fraction. Interestingly, low free fractions have been reported after blocks performed before surgery,[44] supporting the hypothesis that stress increases the α1-acid glycoprotein levels. However, the role of inflammation – and the resultant protective increase in other blood proteins – needs to be further explored, especially after cardiac surgery.

Conclusion

When given to patients at risk of respiratory complications, the BLS infusion provided benefits in terms of analgesia and other secondary outcomes, but it failed to reduce the length of time to readiness for discharge from ICU. Total plasma ropivacaine levels can exceed the theoretical toxic threshold, although it is difficult to determine the degree of clinically relevant risk. Before including this technique in a series of strategies aiming to improve analgesia and rehabilitation of cardiac surgery patients, more data are needed from a larger trial that consider safety and cost vs. benefit ratio.

Acknowledgements relating to this article

Assistance with the study: we would like to thank Lionel Camilleri, Andrea Innorta and Benoît Legault for help with catheter insertion, Ulrich Bauer, Anne-Sophie Bellocq, Henri Boby, Bernard Cosserant, Anne Médard, Nicolas Rascol, Françoise Rusé and Lucia Uta for help with the investigation, Véra Boiko-Alaux for the devices and the nurses of the ICU and surgical ward for data collection. Frances van Wyk de Vries assisted with the manuscript.

Financial support and sponsorship: none.

Conflict of interest: none.

Presentation: none.

References

1 Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, *et al.* Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest* 2000; **118**:391–396.
2 Milgrom LB, Brooks JA, Qi R, *et al.* Pain levels experienced with activities after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 2004; **13**:116–125.
3 Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology* 2006; **105**:794–800.
4 Mazzeffi M, Khelemsky Y. Poststernotomy pain: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; **25**:1163–1178.
5 Baumgarten MC, Garcia GK, Frantzeski MH, *et al.* Pain and pulmonary function in patients submitted to heart surgery via sternotomy. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; **24**:497–505.
6 Sasseron AB, Figueiredo LC, Trova K, *et al.* Does the pain disturb the respiratory function after open heart surgery? *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; **24**:490–496.
7 Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care* 2004; **13**:384–393.
8 Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; **8**:185–211.
9 Bigeleisen PE, Goehner N. Novel approaches in pain management in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; **28**:89–94.
10 Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, *et al.* Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. *Chest* 2008; **133**:713–721.
11 Ubben JF, Lance MD, Buhre WF, *et al.* Clinical strategies to prevent pulmonary complications in cardiac surgery: an overview. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; **29**:481–490.
12 Badenes R, Lozano A, Belda FJ. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery. *Crit Care Res Pract* 2015; **2015**:420513.
13 Canet J, Gallart L, Gomar C, *et al.* Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; **113**:1338–1350.
14 Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; **362**:1921–1928.
15 Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain* 2011; **152**:1734–1739.
16 Westerdahl E. Optimal technique for deep breathing exercises after cardiac surgery. *Minerva Anestesiol* 2015; **81**:678–683.
17 Bignami E, Landoni G, Biondi-Zoccai GG, *et al.* Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; **24**:586–597.
18 McDonald SB, Jacobsohn E, Kopacz DJ, *et al.* Parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine after cardiac surgery with desflurane: the effect on postoperative pain, pulmonary function, and tracheal extubation times. *Anesth Analg* 2005; **100**:25–32.
19 Eljezi V, Dualé C, Azarnoush K, *et al.* The analgesic effects of a bilateral sternal infusion of ropivacaine after cardiac surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2012; **37**:166–174.
20 Piegeler T, Dull RO, Hu G, *et al.* Ropivacaine attenuates endotoxin plus hyperinflation-mediated acute lung injury via inhibition of early-onset Src-dependent signaling. *BMC Anesthesiol* 2014; **14**:57.
21 Reeve JC, Nicol K, Stiller K, *et al.* Does physiotherapy reduce the incidence of postoperative complications in patients following pulmonary resection via thoracotomy? A protocol for a randomised controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2008; **3**:48.
22 Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, *et al.* Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010; **65**:815–818.

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

23 Jammer I, Wickboldt N, Sander M, *et al.* Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol* 2015; **32**:88–105.
24 Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, *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**:29–36.
25 Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, *et al.* Quality improvement program increases early tracheal extubation rate and decreases pulmonary complications and resource utilization after cardiac surgery. *J Card Surg* 2009; **24**:414–423.
26 Kulik A, Ruel M, Bourke ME, *et al.* Postoperative naproxen after coronary artery bypass surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **26**:694–700.
27 Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, *et al.* Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; **32**:527–531.
28 Jarman J, Marks N, Fahy CJ, *et al.* Anaesthetists' risk assessment of placebo nerve block studies using the SHAM (Serious Harm and Morbidity) scale. *Anaesthesia* 2012; **67**:361–366.
29 Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, *et al.* Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**:1271–1278.
30 White PF, Rawal S, Latham P, *et al.* Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology* 2003; **99**:918–923.
31 Agarwal S, Nuttall GA, Johnson ME, *et al.* A prospective, randomized, blinded study of continuous ropivacaine infusion in the median sternotomy incision following cardiac surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2013; **38**:145–150.
32 Landoni G, Isella F, Greco M, *et al.* Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; **115**:25–32.
33 Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, *et al.* Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology* 2006; **104**:142–151.
34 Goldstein S, Dean D, Kim SJ, *et al.* A survey of spinal and epidural techniques in adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; **15**:158–168.
35 RxList: The Internet drug index. Naropin [weblink] 2010. http://www.rxlist.com/naropin-drug.htm [Accessed 15 November 2016].
36 Müller M, Litz RJ, Hübler M, *et al.* Grand mal convulsion and plasma concentrations after intravascular injection of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade. *Br J Anaesth* 2001; **87**:784–787.
37 Griffiths JD, Le NV, Grant S, *et al.* Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2013; **110**:996–1000.
38 Santos AC, Arthur GR, Wlody D, *et al.* Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995; **82**:734–740.
39 Wiedemann D, Muhlnickel B, Staroske E, *et al.* Ropivacaine plasma concentrations during 120-h epidural infusion. *Br J Anaesth* 2000; **85**:830–835.
40 Meyer M, Siauw PT, Scholz G, *et al.* Plasma concentrations and analgesic effects of ropivacaine 3.75 mg/ml during long-term extrapleural analgesia after thoracotomy. *Reg Anesth Pain Med* 2005; **30**:356–362.
41 Griffiths JD, Barron FA, Grant S, *et al.* Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth* 2010; **105**:853–856.
42 Brydone AS, Souvatzoglou R, Abbas M, *et al.* Ropivacaine plasma levels following high-dose local infiltration analgesia for total knee arthroplasty. *Anaesthesia* 2015; **70**:784–790.
43 Knudsen K, Beckman SM, Blomberg S, *et al.* Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997; **78**:507–514.
44 Torup H, Mitchell AU, Breindahl T, *et al.* Potentially toxic concentrations in blood of total ropivacaine after bilateral transversus abdominis plane blocks; a pharmacokinetic study. *Eur J Anaesthesiol* 2012; **29**:235–238.

Copyright © European Society of Anaesthesiology. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Étude n°3

Effets dépendants de la dose du kétoprofène sur la douleur dynamique après chirurgie cardiaque.

Original article :

The dose-dependent effects of ketoprofen on dynamic pain after open heart surgery.

Vedat Eljezi, Claire Biboulet, Bruno Pereira, Henry Boby, & Christian Dualé

Pain Physician, in press

doi: ***

PubMed PMID: ***

Rationnel de l'étude :

La capacité des AINS à traiter la douleur, et diminuer les consommations d'opioïdes et leurs effets indésirables résultants, est bien démontré (217)(241)(243)(244). Comme les techniques d'analgésie locorégionale, les AINS ont de plus montré une efficacité sur la douleur lors de la mobilisation postopératoire (245)(246)(223). Malheureusement, les effets indésirables des AINS sont proportionnels à la dose administrée et à la durée d'exposition (207). En l'absence de contre-indication, ils doivent toujours être prescrits et utilisés à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. Or, certaines études suggérent que des doses faibles d'AINS soient également antalgiques (218)(247). Aucune étude en chirurgie majeure n'avait recherché à partir de quelle dose minimale de kétoprofène un effet analgésique pouvait être obtenu.

Notre objectif était d'identifier la plus faible dose de kétoprofène qui pourrait avoir une efficacité sur la douleur à la mobilisation en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Apport de l'étude :

- L'AINS est efficace uniquement avec la dose plus élevée, correspondant aux recommandations de prescription du produit.
- Les chronographes de l'effet analgésique suggèrent que les demi-doses pourraient être efficaces si le traitement était débuté plus tôt.
- Aucune différence, sur la consommation de morphine, n'a été trouvée entre les groupes.
- L'AINS, aux différentes posologies utilisées, n'a pas entraîné d'effet indésirable rénal et n'a pas majoré le risque hémorragique postopératoire.

Résumé

Contexte : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent réduire les douleurs postopératoires à la fois dans des contextes statiques (c'est-à-dire, au repos) et dynamiques (par exemple, pendant la toux ou la mobilisation). Les doses réduites pourraient améliorer leur équilibre entre l'efficacité et la tolérance, mais ceci doit être étudié après chirurgie cardiaque.

Méthodes : Dans un essai randomisé en double insu, nous avons comparé quatres groupes de 25 patients qui ont reçu des posologies differentes de kétoprofène après la fin de la sédation. Le premièr groupe a reçu du kétoprofène intraveineux à une dose de 0,5 mg.kg-1 toutes les 6 heures pendant 48 heures. Le deuxième groupe a reçu 0,25 mg.kg-1, le troisième groupe 0,125 mg.kg-1 et le quatrième groupe à reçu du placebo toutes les 6 heures pendant 48 heures. L'analgésie a été complétée par du paracétamol, plus PCA de morphine par voie intraveineuse. L'objectif principal était l'intensité de la douleur dynamique, mesurée sur 48 heures sur une échelle numérique de 11 points (NRS).

Résultats : Sur les 100 patients inscrits, 97 ont été analysés. Seul le groupe ayant reçu une dose complète de kétoprofène (0,5 mg.kg-1) a présenté une moindre douleur postopératoire dynamique et statique par rapport au placebo (P <0,00001 pour les deux critères). L'évolution de la douleur dynamique suggère un effet retardé et donc non significatif avec des faibles doses. Le kétoprofène n'a pas affecté la consommation de morphine postopératoire, ni les effets indésirables liés à la morphine. Il n'a pas modifié la production des drains thoraciques, ni la fonction rénale.

Conclusions : Bien que nous n'ayons pas démontré d'effet analgésique avec de faibles doses de kétoprofène, nous avons confirmé le bon équilibre efficacité/tolérance avec cet AINS propionique de sélectivité COX_2 intermédiaire. Des doses plus faibles d'AINS, potentialisées par une dose de charge, devront être testées à l'avenir.

http://www.editorialmanager.com/painphysician/default.aspx

pain physician — PeerTrack — Powered by Editorial Manager®

HOME • LOG OUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Role: Author Username: cduale

Submissions with an Editorial Office Decision for Author Christian Dualé, M.D., Ph.D.

Page: 1 of 1 (1 total completed submissions)

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	PAINPHYSICIAN-D-17-00019	The dose-dependent effects of ketoprofen on dynamic pain after open heart surgery	2017/01/12	2017/02/15	Accept

Page: 1 of 1 (1 total completed submissions)

View Letter - Internet Explorer

http://www.editorialmanager.com/painphysician/viewLetter.asp?id=72202&lsid={A230133A-076B-4F87-A239-7B1C96B20852}

View Letter

Close

Date: 2017/02/15
To: "Christian Dualé" cduale@chu-clermontferrand.fr
From: "Pain Physician" hlong@asipp.org
Subject: Manuscript PAINPHYSICIAN-D-17-00019 Decision Letter

Dear Dr. Christian Dualé,
I am pleased to inform you that your manuscript "The dose-dependent effects of ketoprofen on dynamic pain after open heart surgery" has been accepted for publication in the Pain Physician. Your manuscript will appear in the next available issue, depending on compliance with formatting and file requirements. We will be sending you the proof which may contain proofreading changes for your final review.
Reviewer #2: In the current MS titled as "The dose-dependent effects of ketoprofen on dynamic pain after open heart surgery", authors tried to compare the analgesia efficacy of full, half or quarter dosage of ketoprofen on dynamic pain after open heart surgery. And they reported that only the full-dose ketoprofen treatment reduced dynamic and static postoperative pain, however, low dosages could insignificantly postpone the dynamic pain. The methods is good, results were delivered in a logic and well organized way. The whole manuscipt is well written and organied and I recommend its acceptance under the current form.

****

Thank you for your contribution to our journal. If you have any questions, feel free to contact me.
Sincerely,
Alan D Kaye, MD PhD
Editor-in-Chief
Pain Physician

Close

Title: Dose-dependent effects of ketoprofen on dynamic pain after sternotomy.

Authors:
Vedat Eljezi, Claire Biboulet, Bruno Pereira, Henri Boby, Christian Dualé

Abstract
Background. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can reduce postoperative pain, in both static (i.e. at rest) and dynamic contexts (e.g. during coughing or mobilization), and reduced doses could improve their efficacy/tolerance balance.
Objectives. To test this hypothesis of efficacy after open heart surgery, in which NSAIDs are poorly used, particularly for safety concerns.
Study Design. Randomized, double-blind trial.
Setting. Single-center, French university hospital.
Methods. *Patients*. One hundred patients at low risk of postoperative complications undergoing scheduled open heart surgery (97 analyzed). *Intervention*. We tested intravenous ketoprofen, at a dose of 0.5 $mg.kg^{-1}$ every 6 hours during the 48 hours following the end of sedation, after surgery. This standard protocol was compared to a similar one in which half doses were administered, to one with quarter doses, as well as to a placebo group. Analgesia was supplemented by acetaminophen plus self- and nurse-administered intravenous morphine. *Measurement*. The primary outcome was the intensity of dynamic pain, assessed over 48 hours on an 11-point numerical rating scale (NRS).
Results. Only the full-dose ketoprofen group showed reduced dynamic and static postoperative pain, vs. placebo ($P<0.00001$ for both). The evolution of dynamic pain suggested a delayed and therefore non-significant effect with the low doses. Ketoprofen did not affect either the postoperative morphine consumption, or the tolerance outcomes, such as the volumes of chest tube drainage and the renal function.
Limitations. This pilot trial was undersized to test major tolerance outcomes.
Conclusions. Although we failed to demonstrate any analgesic effects with low doses of ketoprofen, we confirmed the good efficacy/tolerance balance with this propionic NSAID of intermediate COX_2-selectivity. Lower doses of NSAIDs, potentiated by a loading dose, should be tested in the future.
IRB approval: CPP Sud-Est VI (Clermont-Ferrand, France), on 23/12/2013.
Clinical trial registry: EudraCT (2013-003878-27); ClinicalTrials.gov (NCT02180087).

Key words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; ketoprofen; cyclooxygenase; pain, postoperative; sternotomy; postoperative rehabilitation; analgesia; side effects.

Word count: Abstract: 292; Manuscript: 3209.

Introduction

Pain following sternotomy is moderate to severe (1,2), and the current multimodal analgesia has shown good efficacy for pain at rest, although the use of opioids can have side effects. However, "dynamic" pain, i.e. induced by the patient's movements or mobilization for nursing, which may impact postoperative rehabilitation (3), is more resistant to current analgesia (1,2,4), and may require techniques such as locoregional anesthesia, which use is controversial in cardiac surgery (5). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been shown effective to relief some aspects of dynamic pain in various surgeries (6-11), including sternotomy (12). They also have an opioid-sparing effect after cardiothoracic surgery (13). Nevertheless, the routine use of NSAIDs in cardiac surgery raises tolerance issues of various importance, from a general reluctance due to the gastric and renal side effects (14), to the clearly identified pro-thrombotic effects of COX_2-selective NSAIDs (15,16). For these reasons, the US Food and Drug Administration discouraged the use of any NSAID in coronary surgery in 2005 (17), while, for example, the injectable non-selective NSAID ketoprofen – labelled for postoperative pain in France – does not exclude cardiac surgery (18). Also, there is a need to consider the interest of administering lower doses of NSAIDs, under the hypothesis that the analgesic efficacy would not be affected (19-21), while side effects would be reduced (22). The aim of this pilot trial is to test the efficacy hypothesis, with postoperative dynamic pain as a primary outcome. Studying tolerance – through intermediate outcomes – was a secondary endpoint.

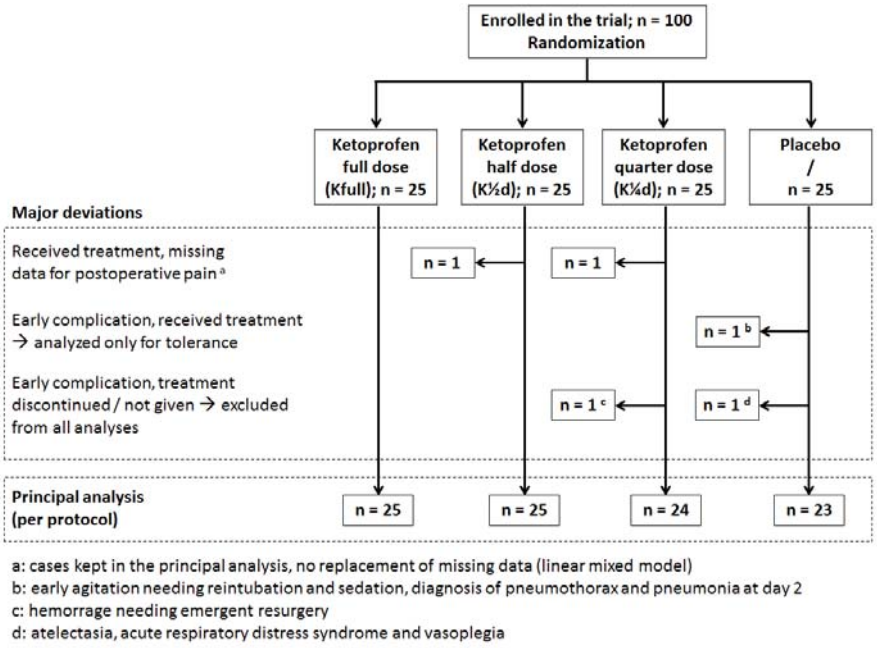
Methods

This prospective randomized, placebo-controlled, double-blind, single-center trial was approved by the referent research ethics committee and registered on Clinical-Trials.gov (NCT02180087) and EudraCT (2013-003878-27). The inclusion criteria were adult patients, aged 18 to 75, with a body weight from 60-to-100kg, scheduled for open-heart surgery with sternotomy for valve replacement or coronary artery bypass grafting (CABG), with cardiopulmonary bypass (CPB). The exclusion criteria were: renal insufficiency defined as a creatinine clearance <60mL.min^{-1} (estimated by the Modification of Diet in Renal Disease study equation for a 1.73-m^2 body surface), hepatic insufficiency, congestive heart failure with ejection fraction <45%, history of gastric peptic ulcer or gastrointestinal bleeding (≥2 distinct episodes of bleeding), diabetes mellitus needing insulin therapy, preoperative coagulation disorder, allergy to NSAID, pregnancy or breastfeeding, incapacity to understand the protocol and sign the consent or use patient-controlled analgesia (PCA), emergency surgery, heart transplant, aortic dissection, additional thoracotomy, redo sternotomy. Patients received a detailed explanation of the study during a preoperative consultation. The day before surgery, they gave their signed consent, were shown how to report pain on an 11-point numerical rating scale (NRS) from 0 (no pain) to 10 (maximum pain), and how to use the PCA device. The upper limit for weight was defined in order to keep in the recommended dose range, and the lower limit, to fit to the study population (mean weight estimated at 79kg from pilot data).

Patients were premedicated with hydroxyzine. General anesthesia was conducted under a standard monitoring with invasive blood pressure, 5-lead electrocardiography, bispectral index monitor, pulse-oxymetry, neuromuscular monitoring, 4-port central jugular venous line, and urinary catheter. Induction of anesthesia was conducted with i.v. propofol, sufentanil, and cisatracurium; after tracheal intubation, anesthesia was maintained with the same drugs by continuous infusion, except before and after CPB, during which hypnosis was achieved by inhaled sevoflurane. The target for bispectral index was 40-60. Sufentanil was started at 0.5 μg.kg.hr^{-1}, then modulated according to clinical observation. The mechanical ventilation targeted a $P_{ET}CO_2$ in the 30-35 mmHg range, and SpO_2 over 95%. Antibiotic prophylaxis was achieved by cefuroxime (for 48h) and prevention of bleeding by tranexamic acid. At CPB withdrawal, hemodynamics were controlled using if necessary, the temporary tilt position, intravascular fluid loading, cardiac electrical pacing, vasoactive or inotropic support.

Patients were randomized into one of the four study groups. In the group "ketoprofen full dose" (Kfull) group, the patients received intravenous ketoprofen (Kétoprofène Medac®, Lyon, France, presented in 4-mL/100-mg ampoule), 0.5 mg.kg^{-1} every 6h until the 48th postoperative hour. In the "ketoprofen half dose" (K½d) and the "ketoprofen quarter dose" (K¼d), the protocol was the same, but the respective doses of ketoprofen administered at each time were 0.25 and 0.125 mg.kg^{-1}. In the placebo group, only normal saline was administered. The study

drug was prepared by an anesthetist nurse not involved of postoperative care, under the control of the anesthetist in charge of the patient, who opened the allocation envelope. For each patient, the study solution was prepared in a sterile manner for the following 48h (1 vial for each 24h). Respectively for the Kfull, K½d, K¼d and placebo groups, 8, 4, 2 or 0 mL of ketoprofen (100 $mg.ml^{-1}$) were diluted in 20 mL normal saline in a syringe. A weight-defined volume of this 20 mL corresponding to the target dose for 24h was then kept (e.g. for 80 kg, 16 mL = 160, 80, 40 or 0 mg per 24h). This daily dose was diluted in a vial of normal saline to a final volume of 120 mL. The vial was protected from daylight and 30 mL were transferred every 6 hours via a closed line to an electrically-driven syringe for a 30-min infusion. This procedure was in accordance with the stability data for the drug. The treatment was started just before the sedation was discontinued, i.e. before the patient woke up in the postoperative care unit (PACU); this was defined as T0. All providers were blinded to the treatment group, and the patient was unaware of the treatment administered, throughout the study. Nobody in the PACU and surgical ward staff was aware of the treatment administered.



Sedation was maintained with intravenously administered propofol during transport from the operating room, then until tracheal extubation. Mechanical ventilation in the PACU was maintained with the same parameters. Routine intensive care monitoring, chest radiography, and electrocardiography were performed as well as standard laboratory tests at T0, then daily and at the physician's request. Sedation was discontinued when the patient's vital parameters and core temperature had returned to normal. The trachea was extubated once the patient could respond to simple commands and breathe spontaneously with good hematosis. All patients were placed in a 30-degree sitting position, a protocol for analgesia was applied with i.v. acetaminophen (1g q6h), plus i.v. morphine chlorhydrate *ad libitum* (Morphine Aguettant, Lyon, F). Morphine was initiated by the referent nurse when the patient first requested it; 3 mg intravenously per bolus was administered until the pain score went under 3/10, then it was delivered via a PCA device (Frydom 5, Vygon, Ecouen, F). The protocol for PCA included dilution into normal saline of morphine (1 $mg.mL^{-1}$) plus droperidol (0.05 $mg.mL^{-1}$), 1-mL boluses, and a 7-min refractory period, with no continuous infusion. The standard post cardiac surgery care included: preventive anticoagulation by i.v. heparin followed by oral aspirin. Medications were given orally at POD1 if possible, with priority to the cardiovascular-targeting ones. The patient was transferred to the surgical ward when none of the following was necessary: inotropic or vasopressive treatment, mechanical ventilation, or dialysis, and in the absence of a life-threatening rhythm disturbance.

The primary outcome was the intensity (NRS) of dynamic pain, measured as the mean of the pain scores evoked by: coughing, horizontal placement of the patient to measure the central venous pressure measurement, and sideways turning of the patient for nursing. The secondary efficacy outcomes were: intensity of pain during movement, considering each condition separately; intensity of pain at rest at different sites (sternotomy, back,

and site of saphenous vein harvesting if any); postoperative morphine consumption; sedation as quoted on the Ramsay's scale; postoperative recovery parameters (flatus, dietary intake, and oral medication intake); and global satisfaction of the patient recorded on a 5-point Likert-like scale (0 = not satisfied at all; 1 = unsatisfied; 2 = somewhat satisfied; 3 = satisfied; 4 = very satisfied). The secondary tolerance outcomes were: blood gas analyses; chest drain product and removal time; occurrence of postoperative nausea and vomiting; report of postoperative complications; length of stay in the PACU. The following events were considered as relevant complications: acute renal failure according to the KDIGO criteria based on urinary output per 4hrs, serum creatinine level at POD1 and POD2, and creatinine clearance at POD2; (23) need for mechanical ventilation over 24h; pneumonia; myocardial infarction; cardiac arrhythmia *de novo* needing medication or cardioversion; acute pulmonary edema; stroke; coma, mediastinal or sternal wound infection, bleeding in chest drains >50 mL.hr-1 or bleeding needing reoperation, gastric or intestinal hemorrhage, any need for readmission in PACU within the 2 weeks after surgery. The outcomes were recorded from the first administration of the study drug at T0, then every 4h until T0+48h.

Analyses were performed using Stata 13. The tests were two-sided, with α=0.05. Quantitative data were expressed as mean ± SD for a normal distribution and otherwise as quartiles. The normality of the distribution was checked with a Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups for non-repeated data were conducted using, for categorical variables, Chi-squared or Fisher exact tests, and for quantitative parameters, either an ANOVA for a normal distribution with homoscedasticity, otherwise a Kruskall-Wallis test. For comparison of pain scores between the two groups, the raw data were analyzed without replacing the missing data. In addition, at each observation time, composite scores for pain at rest (static) and during mobilization (dynamic) were generated. Static pain was the average of sternal and dorsal pain at rest; dynamic pain was the average of pain during coughing, measurement of CVP, and nursing care. Missing data were replaced using the formula from a linear regression based on the full set of observations, first within each domain of pain (static/dynamic), then – if all data were missing for one domain – information was taken from the other domain. This approach was chosen to improve the estimation of the effect size for each domain of pain. Repeated longitudinal data were analyzed using random-effect regression models (group, time-point evaluation and their interaction as fixed effects) taking into account between- and within-patient variability (subject as random-effect). The normality of residuals was checked.

We worked on the hypothesis of there being a significant reduction of pain in one of the ketoprofen groups vs. the placebo group. The sample size was estimated from data obtained in a pilot open non-randomized study comparing administration of ketoprofen 50 mg q6h, to none administered. The mean differences (in mm out of 100, ± SD) for pain at rest, pain during central venous pressure measurement and pain during nursing, were 13 ± 10, 22 ± 17 and 29 ± 19, respectively. With $\alpha = 0.05 / 6$ and $1-\beta = 0.95$, the group size was 22, 22 and 16. We reset it to 25 to consider secondary exclusions.

Results

The study started on 31/01/2014. The flow chart for the trial is shown in Figure 1. Table 1 shows the characteristics of the four groups before randomization, showing a good homogeneity between groups, except for gender, as there was an overrepresentation of females in the placebo group.

Tableau 1. Baseline characteristics.

	Placebo (n = 24)	**K¼d** (n = 24)	**K½d** (n = 25)	**Kfull** (n = 25)	**P value**
Preoperative characteristics					
Age (years)	58 ± 13	60 ± 11	63 ± 7	63 ± 9	0.501
Height (cm)	170 ± 8	173 ± 6	170 ± 7	172 ± 8	0.362

Weight (kg)	77 ± 8	80 ± 10	80 ± 9	79 ± 9	0.629
Body mass index (kg.m^{-2})	27 ± 2	27 ± 2	28 ± 3	27 ± 3	0.703
Gender: females	11 (45.8)	0 (0.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	< 0.001
Euroscore 2 (%)	1.1 [0.9 – 1.7]	1 [1 – 1]	1 [0.8 – 1.6]	1.4 [0.9 – 2.5]	0.288
Uremia (mmol.L^{-1})	5.8 ± 1.4	6.1 ± 1.4	5.8 ± 1.3	5.9 ± 1.4	0.874
Creatininemia (μmol.L^{-1})	75 ± 16	86 ± 10	82 ± 16	82 ± 13	0.095
Creatinine clearance (mL.min^{-1}/1,73m^2) [a]	86 [76 – 99]	80 [74 – 90]	79 [70 – 103]	79 [70 – 104]	0.942
Arteritis (all sites)	11 (47.8)	9 (37.5)	15 (60.0)	15 (60.0)	0.305
Arterial hypertension	9 (37.5)	9 (37.5)	8 (32.0)	12 (48.0)	0.703
Atrial fibrillation / flutter	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.0)	4 (16.0)	0.237
Pulmonary arterial hypertension	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.490
History of thromboembolic event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1.000
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (12.5)	3 (12.5)	4 (16.0)	4 (16.0)	1.000
Dyspnea	5 (20.8)	11 (45.8)	6 (24.0)	9 (36.0)	0.219
Sleep apnea syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	0.163
History of stroke	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	0.900
Mental disease / alcoholism	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.0)	1 (4.0)	0.951
Diabetes	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.0)	2 (8.0)	0.785
Dyslipidemia	4 (16.7)	5 (20.8)	5 (20.0)	6 (24.0)	0.938
Thyroid disease	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0.325
History of cancer	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.0)	2 (8.0)	0.831
Surgery and anesthesia					
Total duration of surgery (min)	238 ± 72	221 ± 69	208 ± 75	211 ± 63	0.462
Duration of extracorporeal circulation (min)	92 [75 – 109]	89 [68 – 109]	80 [75 – 100]	82 [60 – 91]	0.432
Dose of intraoperative sufentanil (μg)	155 [129 –	145 [126 –	147 [121 –	145 [125 –	0.967

	191]	196]	170]	175]	
Valve repair / replacement	16 (66.7)	17 (70.8)	15 (60.0)	12 (48.0)	0.401
Aortic	11	13	11	10	
Mitral	4	4	4	2	
Tricuspid	3	0	2	0	
Coronary bypass / *type of graft*	9 (37.5)	8 (33.3)	13 (52.0)	15 (60.0)	0.205
Left internal thoracic artery	9	7	13	15	NC
Right internal thoracic artery	7	4	11	12	
Saphenous	5	4	9	8	
No. of anastomoses (when applicable)					
1	1	2	0	1	NC
2	1	3	2	3	
3	4	2	7	6	
4 à 6	3	1	4	5	
Delay between admission in PACU and H0 (hrs)	4.7 [4 – 6.2]	5.2 [2.9 – 6.1]	5 [4 – 6]	4.7 [4 – 6.2]	0.953

Initial characteristics of the patients, according to the group of randomization; Kfull, K½d and K¼d for ketoprofen "full dose", "half dose" and "quarter dose", i.e. 0.5, 0.25 and 0.125 $mg.kg^{-1}$ every 6hrs until the 48th postoperative hour, respectively. Numerical data are expressed as mean ± SD or median [interquartile range]. Categorical data are expressed as number of patients and (%). H0 is the time of initiation of the treatment, i.e. one hour before the planned time for discontinuation of sedation. Abbreviations; NC: not calculated. Notes; a: estimated according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Table 2 shows the effects of the studied treatment on outcomes related to the analgesic efficacy, either directly or indirectly, i.e. through an eventual improvement in respiratory function or a reduction of opioid-induced side effects. For both pain at rest and dynamic pain, the linear mixed model was found to be significant, while the *post hoc* analyses (Tukey-Kramer's test) showed that only the Kfull group differed from the placebo group. Besides, no difference was found for any of the analgesia-related secondary outcomes, except for vomiting, which was more frequent in the placebo group compared to the three ketoprofen groups. Also, a non-significant trend for greater patient satisfaction with the analgesia appeared in the ketoprofen groups.

Table 2. Efficacy outcomes

	Placebo (n = 23)	**K¼d** (n = 24)	**K½d** (n = 25)	**Kfull** (n = 25)	**P value**
Pain and analgesia					
Postoperative pain at rest [a]	1.9 ± 1.2	1.6 ± 1.2	1.3 ± 0.9	1.2 ± 0.6	< 0.00001
Dynamic postoperative pain [a]	3.6 ± 1.4	3.3 ± 1.5	3.2 ± 1.2	2.6 ± 1.2	< 0.00001
Morphine consumption (mg) [b]	32 [20.5 – 51.5]	28.5 [17 – 41.5]	25 [18 – 55]	38 [27 – 45]	0.524
Need for rescue analgesia	4 (17.4)	3 (12.5)	3 (12.0)	3 (12.0)	0.825
Patient's satisfaction with analgesia: good / very good [c]	16 (69.6)	19 (82.6)	21 (87.5)	21 (84.0)	0.487
Respiratory outcomes					
Averaged respiratory rate (min^{-1})	17.3 [16.4 – 19.2]	18.4 [16.5 – 20.0]	17.5 [16.3 – 19.0]	17 [15.6 – 17.9]	0.219
No. of hypoxemic events ($SpO_2 \leq 92\%$)	1 [0 – 1]	0.5 [0 – 1]	0 [0 – 1]	0 [0 – 1]	0.225
Averaged PaO_2 / F_IO_2 (mmHg)	292 ± 131	301 ± 80	282 ± 99	294 ± 91	0.937
No. of hypoxemic events (on blood gases) [d]	2 [1 – 4]	1 [0 – 2]	3 [0 – 5]	2 [1 – 4]	0.419
Averaged $PaCO_2$ (mmHg)	38.7 ± 3.1	38.8 ± 3.6	37.2 ± 3.2	38.7 ± 3.1	0.342
No. of hypoventilation events (on blood gases) [e]	0 [0 – 0]	0 [0 – 1]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0.270

Time from H0 spent under oxygen (hrs)	68 [58 – 105]	48 [45 – 73]	90 [48 – 137]	72 [56 – 113]	0.086
Other outcomes					
Nausea	5 (21.7)	4 (16.7)	6 (24.0)	4 (16.0)	0.879
Vomiting	5 (21.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	0.017
Delay since H0 to the first event (hrs)					
Flatus	36 [28 – 46]	32 [24 – 45]	32 [24 – 40]	32 [24 – 48]	0.672
Faeces	52 [52 – 52]	52 [52 – 52]	52 [52 – 52]	52 [52 – 52]	0.636
Oral medication intake	24 [20 – 32]	24 [23 – 30]	28 [20 – 32]	24 [20 – 32]	0.805
First sitting	45 [41 – 49]	47 [44 – 51]	47 [42 – 51]	46 [43 – 49]	0.717
Discharge from ICU	32 [21 – 68]	26 [22 – 45]	44 [23 – 70]	43 [22 – 45]	0.371

Initial characteristics of the patients, according to the group of randomization; Kfull, K½d and K¼d for ketoprofen "full dose", "half dose" and "quarter dose", i.e. 0.5, 0.25 and 0.125 $mg.kg^{-1}$ every 6hrs until the 48th postoperative hour, respectively. Numerical data are expressed as mean ± SD or median [interquartile range]. Categorical data are expressed as number of patients and (%). H0 is the time of initiation of the treatment, i.e. one hour before the planned time for discontinuation of sedation. Abbreviations; ICU: intensive care unit; NA: not applicable. Notes; a: the displayed data are the grand means calculated from all the measurements from H0+4hrs to H0+48hrs, and the P value relates to the linear mixed model; b: during the first 48 postoperative hours; c: missing data for one patient in the K¼d group and one in the K½d group; d: defined as $PaO_2 / F_IO_2 < 300$ mmHg; e: defined as $PaCO_2 > 45$ mmHg.

Due to the unexpected imbalance (see above), we conducted an additional analysis of both pain at rest and dynamic pain adjusted to gender, which showed similar P values for the whole model, while a difference from the placebo group was found, not only for the Kfull, but also for the K½d group. In addition, to check that the patients of the placebo group did not behave differently due to the higher rate of females, we extracted data from an additional observational cohort of 20 male patients with the same entry criteria as those of the main study. Respectively for postoperative pain at rest, dynamic postoperative pain, and morphine consumption, neither the raw values (1.7/10 ± 1.2; 3.6/10 ± 1.4; 42 mg ± 17), nor the coefficients of variation (overlapping of the confidence intervals) differed from the placebo group.

For descriptive purposes only, the time course of pain intensity tended to decrease with time, in both conditions (Fig.2). Pain intensity at rest was generally low (i.e. <3/10), as expected according to the protocol; the intensity of dynamic pain was higher. In both conditions, the effect of the full dose of ketoprofen (Kfull, the only one being significant) appeared since the early measurements, while it faded for the very late observations. With the lower doses of ketoprofen, a mild effect was observed, but not for the early measurements.

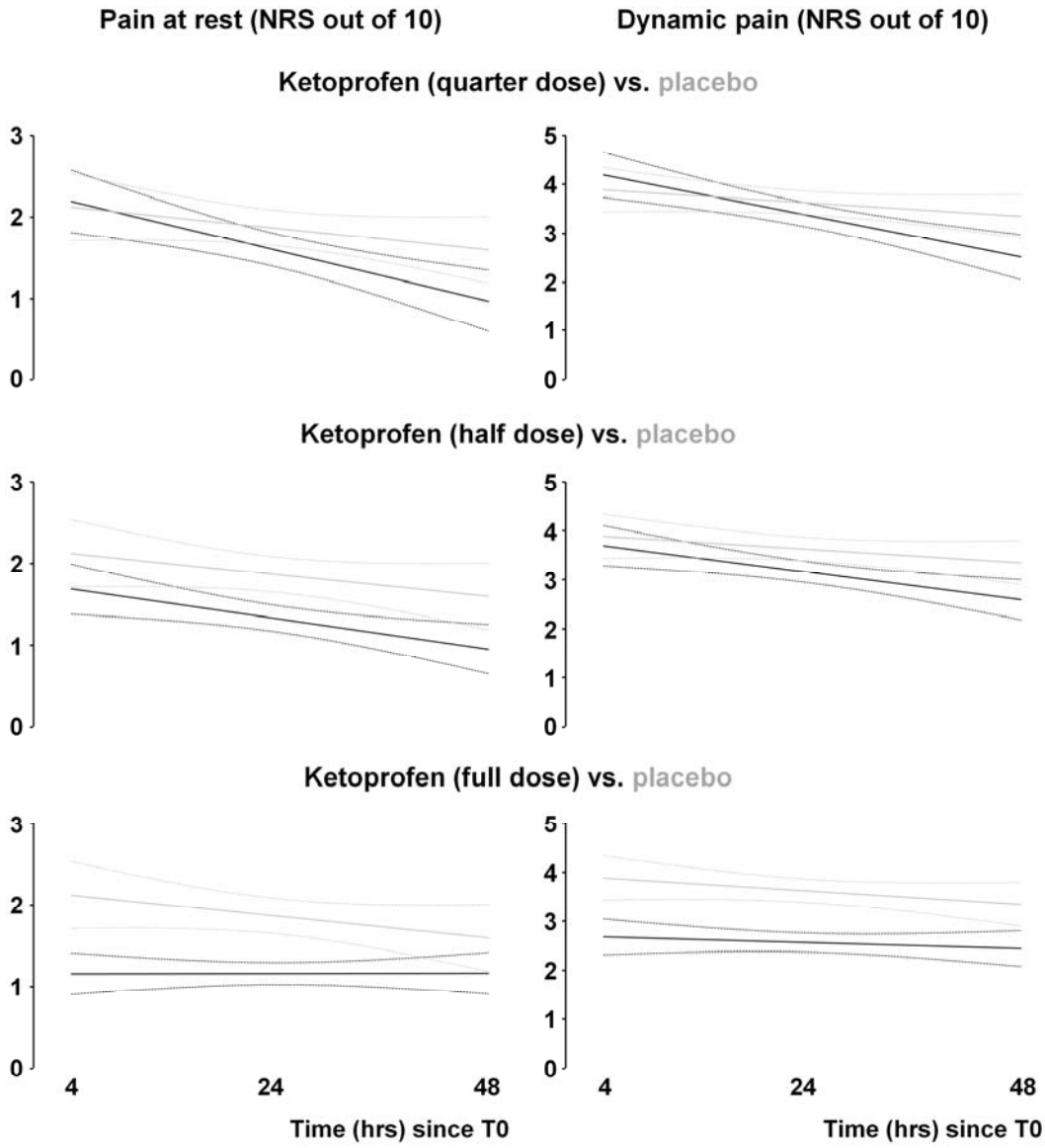


Table 3 shows that tolerance was similar for all three doses of ketoprofen compared to the placebo, especially for the chest tube drainage production and renal function. There was a general improvement in renal function from preoperative values at the 48th postoperative hour, which was most marked in the Kfull group.

Tableau 3. Tolerance outcomes

	Placebo (n = 24)	**K¼d** (n = 24)	**K½d** (n = 25)	**Kfull** (n = 25)	**P value**
Chest tube drainage					
Pericardial tubes, total volume (mL)	155 [95 – 205]	195 [143 – 250]	156 [100 – 240]	200 [100 – 248]	0.549
Retrosternal tubes, total volume (mL)	150 [115 – 200]	143 [100 – 260]	180 [100 – 220]	210 [160 – 250]	0.167
All mediastinal chest tubes, total volume (mL)	314 [235 – 403]	365 [288 – 463]	310 [255 – 460]	400 [290 – 618]	0.240
Time to withdrawal of mediastinal chest tubes (hrs)	69 [45 – 89]	66 [45 – 71]	54 [45 – 69]	68 [44 – 90]	0.699
All chest tubes including pleural, total volume (mL)	563 [260 – 700]	415 [322 – 580]	570 [318 – 820]	650 [475 – 800]	0.357
Renal function					
Urinary output of the first 48 postoperative hours (L)	3.31 [2.67 – 4.06]	3.14 [2.65 – 4.07]	3.24 [2.55 – 4.41]	3.57 [2.54 – 3.86]	0.023
Drop in creatininemia (% of preoperative)	18 [8 – 23]	16 [9 – 23]	18 [13 – 25]	9 [7 – 21]	0.306
Gain in creatinine clearance [a] (% of preoperative)	26 ± 29	28 ± 23	31 ± 32	17 ± 22	0.035
Drop in uremia (% of preoperative)	24 [12 – 44]	31 [14 – 46]	28 [6 – 38]	19 [5 – 30]	0.317
Delayed acute renal insuffiency	3 (12.5)	4 (16.7)	3 (12.0)	3 (12.0)	0.956
General events					
Readmission to ICU	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0.869
In-hospital death [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1.000
Declared adverse event	6 (25.0)	7 (28.0)	7 (29.2)	5 (20.0)	0.884
Declared serious adverse event	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0.515

Cardiac events					
Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Low cardiac output	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0.869
Cardiac arrhythmia (supraventricular)	2 (8.3)	2 (8.3)	6 (24.0)	2 (8.0)	0.308
Need for pacemaker implantation	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.364
Cardiac tamponade	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Infectious events					
Temperature > 38°C	5 (20.8)	5 (20.8)	8 (32.0)	5 (20.0)	0.730
Mechanical ventilation exceeding 24 hrs	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.490
Pneumonia [c]	2 (8.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.270
Wound infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0.242
Infection other than wound/sternal	3 (12.0)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)	0.654
Sternal complication	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Neurological events					
Delirium / mental confusion	1 (4.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.364
Stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Other events					
Prolonged ileus	6 (25.0)	5 (20.8)	4 (16.0)	5 (20.0)	0.888
Other digestive complication	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Trouble involving hemostasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1.000

Initial characteristics of the patients, according to the randomization groups; Kfull, K½d and K¼d for ketoprofen "full dose", "half dose" and "quarter dose", i.e. 0.5, 0.25 and 0.125 $mg.kg^{-1}$ every 6hrs until the 48th postoperative hour, respectively. Numerical data are expressed as mean ± SD or median [interquartile range]. Categorical data are expressed as number of patients and (%). Abbreviations; ICU: intensive care unit. Notes; a: estimated according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD); b: one sudden death case occurred on the 18th postoperative day, a heart block was suspected; c: defined according to the Melbourne Group Scale, i.e. at least four of the following events = atelectasis or infiltration on chest X-ray, purulent sputum, physician diagnosis of pneumonia/chest infection, temperature >38°C, SpO_2 <90% on air, positive signs on sputum microbiology, white cell count >11.2 units, or readmission/prolonged stay in ICU.

Discussion

The current study confirmed the analgesic properties of the NSAID ketoprofen after open heart surgery (on both static and dynamic pain), with no apparent increase in side effects. However, reducing the doses to half or quarter of the full recommended dose did not significantly reduce the pain outcomes in comparison to those of the placebo. Only the *post hoc* analysis adjusted on gender showed an effect of the half dose. Similar effects of NSAIDs have already been documented in the past, although the information was incomplete. A meta-analysis of 2006 suggested that NSAIDs reduced pain and morphine consumption after cardiothoracic surgery, but cardiac surgery was poorly represented, molecules and protocols were heterogeneous, and the pooled magnitude of effect was small. (13) In those studies conducted in cardiac surgery, the NSAID-induced analgesia was generally superior to control or placebo; none of them tested ketoprofen (12,15,24-27). Conversely, negative results were reported with ketoprofen (100mg intrarectally once) and indomethacin (26,28). A key for efficacy seems to be a repeated administration of the NSAID. In a double-blind trial vs. placebo, naproxen (administered intrarectally then orally, until day5) reduced dynamic pain and better preserved the patients' slow vital capacity (12). The mean difference on pain intensity after physiotherapy was 1.9 out of 10, vs. 1.0 in the current study. Also, in both studies, the opioid consumption was unaffected; this could be due to a low statistical power, the concomitant use acetaminophen, or resistance of dynamic pain to opioids.

NSAIDs probably induce analgesia through an inhibition of prostaglandin synthesis. (29) A peripheral action – consistent with an effect on dynamic pain – is supported by human data, as ibuprofen inhibits the production of cytokines in inflamed skin in healthy volunteers, (30) and injection of diclofenac or ketorolac into the wound after a caesarean section has analgesic effects *per se* (31,32), together with a local anti-inflammatory action. (32) A reduction in spinal sensitization is supported by preclinical data (33), while in healthy volunteers, parecoxib impairs the nociceptive flexion reflex, but not the wind-up, which signals central sensitization (34). Also, while intrathecal ketorolac reduces induced skin hypersensitivity in healthy volunteers (35), it did not have analgesic effects after vaginal hysterectomy (36).

The supporting hypothesis for the effectiveness of low doses is also heterogeneous. In the rat model of plantar incision, the analgesic effects of subcutaneous ketoprofen on guarding pain behaviour or mechanical withdrawal threshold were quite similar with doses of 10 and 5mg.kg^{-1} (37), while 10mg.kg^{-1} was effective to blunt mechanical allodynia in a similar study (38); moreover, milder analgesic effects were observed at much lower doses (37). The recommended dose of ketoprofen for postoperative analgesia is 100-300mg per 24hrs (18); the French current practice is to administer 50mg every 6hrs, this based on a 2hr-elimination half-life (39) .A study conducted after general surgery showed that analgesia was obtained with 50mg of oral ketoprofen, the effects of 150mg were no better, and 25mg also had analgesic effects, although shorter-lived (40). A meta-analysis confirmed this range of effective doses, although most of the studies included minor surgeries (20). After minor surgery, the ED_{50} of ketoprofen has been estimated at 30mg (41). In ambulatory emergency patients with bone and joint pain, a daily dose of 200mg of ketoprofen was found equivalent to 300mg (21). Finally, a study of ketorolac administered every 6hrs after spine stabilization showed that morphine consumption was reduced from doses of 7.5mg, and that a ceiling effect was reached with 12.5mg, while the currently prescribed dose was 10-30mg (19). The current study confirmed that a reduction of dynamic pain after major surgery could be obtained with moderate doses of ketoprofen (0.5mg.kg^{-1} corresponds to 40mg for an 80-kg weight). The failure of the half dose could be explained by the desired strength of the studied outcome, but the time path of the effect also suggests that some efficacy could be obtained with doses of 0.25mg.kg^{-1} if a loading dose was administered initially.

Although statistical power was insufficient to identify differences in tolerance outcomes, our results do not militate against the use of ketoprofen after open heart surgery. However, only a large trial focusing tolerance could influence the practice, while the 2005 FDA advisory had sensibly decreased the use of NSAIDs after CABG (42,43). Concerning the potential nephrotoxicity of NSAIDs after an already risky procedure (44), the data from the literature are more optimistic (42,45). Generally, no increased renal impairment was found for the NSAID groups, as long as the patients at risk had been previously excluded, and that doses and treatment duration were kept at a low range (13,44,46). Nevertheless, one large trial showed that coxibs increased the incidence of oliguria and renal dysfunction, but this could have been an indirect effect of other life-threatening

complications due to the COX_2-selective NSAIDs (coxibs) (16). A strict selection also explains why the risk of gastric complication was not increased by NSAIDs, both in the previous studies (13) and the current one. The effects on hemostasis are highly dependent on the COX-selectivity (22): coxibs increase the risk of thrombotic events after CABG (16), and therefore have been banned for this purpose (17); in contrast, ketorolac or flurbiprofen, the most COX_1-selective, increase the risk of postoperative hemorrhage (47,48). After sternotomy however, in most of the trials which studied the effects of non-COX_2-selective NSAIDs on chest tube drainage (or equivalent), only one trial reported higher chest tube drainage during the early postoperative hours (12), this with naproxen which is less COX_1-selective than ketoprofen (22). Three other trials showed no difference (25,26,28).

The use of NSAIDs after cardiac surgery needs more rationale. There are arguments for a good efficacy/tolerance ratio for the NSAIDs with intermediate COX_2-selectivity (such as propionic agents), which are reinforced by our results. Nevertheless, this is restricted to selected patients, and no evidence exists for more fragile (e.g. older) patients. In the interests of treating these patients at risk, it would be interesting to retest lower doses of ketoprofen, but potentiated by a loading dose. The apparently good tolerance remains to be validated by a large trial.

References

(1) Milgrom LB, Brooks JA, Qi R, Bunnell K, Wuestfeld S, Beckman D. Pain levels experienced with activities after cardiac surgery. *Am J Crit Care* 2004; 13:116-125.

(2) Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology* 2006; 105:794-800.

(3) Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: A fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain* 2011; 152:1734-1739.

(4) Eljezi V, Dualé C, Azarnoush K, Skrzypczak Y, Sautou V, Pereira B, Tsokanis I, Schoeffler P. The analgesic effects of a bilateral sternal infusion of ropivacaine after cardiac surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:166-174.

(5) Mazzeffi M, Khelemsky Y. Poststernotomy pain: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:1163-1178.

(6) Fletcher D, Zetlaoui P, Monin S, Bombart M, Samii K. Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopedic surgery. *Pain* 1995; 61:291-297.

(7) Picard P, Bazin JE, Conio N, Ruiz F, Schoeffler P. Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. *Pain* 1997; 73:401-406.

(8) Singh H, Bossard RF, White PF, Yeatts RW. Effects of ketorolac versus bupivacaine coadministration during patient-controlled hydromorphone epidural analgesia after thoracotomy procedures. *Anesth Analg* 1997; 84:564-569.

(9) Sinatra RS, Shen QJ, Halaszynski T, Luther MA, Shaheen Y. Preoperative rofecoxib oral suspension as an analgesic adjunct after lower abdominal surgery: the effects on effort-dependent pain and pulmonary function. *Anesth Analg* 2004; 98:135-140.

(10) Martinez V, Belbachir A, Jaber A, Cherif K, Jamal A, Ozier Y, Sessler DI, Chauvin M, Fletcher D. The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2007; 104:1521-1527.

(11) Hojer Karlsen AP, Geisler A, Petersen PL, Mathiesen O, Dahl JB. Postoperative pain treatment after total hip arthroplasty: a systematic review. *Pain* 2015; 156:8-30.

(12) Kulik A, Ruel M, Bourke ME, Sawyer L, Penning J, Nathan HJ, Mesana TG, Bedard P. Postoperative naproxen after coronary artery bypass surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:694-700.

(13) Bainbridge D, Cheng DC, Martin JE, Novick R. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53:46-59.

(14) Griffin M. Con: nonsteroidal anti-inflammatory drugs should not be routinely administered for postoperative analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:735-738.
(15) Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1481-1492.
(16) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352:1081-1091.
(17) FDA U.S.Food and Drug Administration. Public Health Advisory - FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). http://www fda gov/ Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm150314 htm 2013 June 8
(18) Base de Données Publique des Médicaments / République Française. KETOPROFENE MEDAC 100 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit. http://base-donnees-publique medicaments gouv fr/affichageDoc php?specid=67834521&typedoc=R 2016
(19) Reuben SS, Connelly NR, Lurie S, Klatt M, Gibson CS. Dose-response of ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia morphine in patients after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 1998; 87:98-102.
(20) Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007355.
(21) Riou B, Plaisance P, Lecomte F, Soulat L, Orcel P, Mazoit JX. Comparison of two doses of ketoprofen to treat pain: a double-blind, randomized, noninferiority trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2012.
(22) Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8:669-681.
(23) Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013; 17:204.
(24) Stouten EM, Armbruster S, Houmes RJ, Prakash O, Erdmann W, Lachmann B. Comparison of ketorolac and morphine for postoperative pain after major surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:716-721.
(25) Rapanos T, Murphy P, Szalai JP, Burlacoff L, Lam-McCulloch J, Kay J. Rectal indomethacin reduces postoperative pain and morphine use after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1999; 46:725-730.
(26) Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, Carroll J, Aumbhagavan SS, Yue R, Karski JM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47:1182-1187.
(27) Maddali MM, Kurian E, Fahr J. Extubation time, hemodynamic stability, and postoperative pain control in patients undergoing coronary artery bypass surgery: an evaluation of fentanyl, remifentanil, and nonsteroidal antiinflammatory drugs with propofol for perioperative and postoperative management. *J Clin Anesth* 2006; 18:605-610.
(28) Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Bohrer H, Martin E. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1999; 27:2218-2223.
(29) Day RO, Graham GG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ* 2013; 346:f3195.
(30) Angst MS, Clark JD, Carvalho B, Tingle M, Schmelz M, Yeomans DC. Cytokine profile in human skin in response to experimental inflammation, noxious stimulation, and administration of a COX-inhibitor: a microdialysis study. *Pain* 2008; 139:15-27.
(31) Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, De Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2007; 106:1220-1225.
(32) Carvalho B, Lemmens HJ, Ting V, Angst MS. Postoperative subcutaneous instillation of low-dose ketorolac but not hydromorphone reduces wound exudate concentrations of interleukin-6 and interleukin-10 and improves analgesia following cesarean delivery. *J Pain* 2013; 14:48-56.

(33) Lizarraga I, Chambers JP, Johnson CB. Prevention of N-methyl-D-aspartate-induced mechanical nociception by intrathecal administration of ketoprofen and ketamine in sheep. *Anesth Analg* 2008; 107:2061-2067.
(34) Martin F, Fletcher D, Chauvin M, Bouhassira D. Constitutive cyclooxygenase-2 is involved in central nociceptive processes in humans. *Anesthesiology* 2007; 106:1013-1018.
(35) Eisenach JC, Curry R, Tong C, Houle TT, Yaksh TL. Effects of intrathecal ketorolac on human experimental pain. *Anesthesiology* 2010; 112:1216-1224.
(36) Eisenach JC, Curry R, Rauck R, Pan P, Yaksh TL. Role of spinal cyclooxygenase in human postoperative and chronic pain. *Anesthesiology* 2010; 112:1225-1233.
(37) Spofford CM, Ashmawi H, Subieta A, Buevich F, Moses A, Baker M, Brennan TJ. Ketoprofen produces modality-specific inhibition of pain behaviors in rats after plantar incision. *Anesth Analg* 2009; 109:1992-1999.
(38) Prado WA, Pontes RM. Presurgical ketoprofen, but not morphine, dipyrone, diclofenac or tenoxicam, preempts post-incisional mechanical allodynia in rats. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:111-119.
(39) Benhamou D, Bouaziz H, Zerrouk N, Preaux N. Audit of ketoprofen prescribing after orthopedic and general surgery. *Can J Anaesth* 1999; 46:109-113.
(40) Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:S47-S54.
(41) Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005; 102:1211-1216.
(42) Oliveri L, Jerzewski K, Kulik A. Black box warning: is ketorolac safe for use after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:274-279.
(43) Kulik A, Bykov K, Choudhry NK, Bateman BT. Non-steroidal anti-inflammatory drug administration after coronary artery bypass surgery: utilization persists despite the boxed warning. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24:647-653.
(44) Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, Weide GD, Tarasi M. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:64-69.
(45) Acharya M, Dunning J. Does the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs after cardiac surgery increase the risk of renal failure? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11:461-467.
(46) Arora P, Kolli H, Nainani N, Nader N, Lohr J. Preventable risk factors for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:687-697.
(47) Cawthorn TR, Phelan R, Davidson JS, Turner KE. Retrospective analysis of perioperative ketorolac and postoperative bleeding in reduction mammoplasty. *Can J Anaesth* 2012; 59:466-472.
(48) Jian M, Li X, Wang A, Zhang L, Han R, Gelb AW. Flurbiprofen and hypertension but not hydroxyethyl starch are associated with post-craniotomy intracranial haematoma requiring surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113:832-839.

Figure legends

Figure 1. CONSORT 2010 flow diagram of the trial.

Figure 2. Time course of pain intensity at rest (left) and of dynamic pain (right, see Methods for calculation). The linear regression curve of the pain scores plotted against the time since treatment initiation ("T0", i.e. just before discontinuation of sedation) is displayed with its 95% confidence interval limits. Each ketoprofen group is compared to the placebo (black vs. grey lines). The "full dose" of ketoprofen corresponds to 0.5 $mg.kg^{-1}$ every 6hrs, from T0 and over a period of 48hrs. Note that the scales for the y axes (pain intensity) are not the same as for pain at rest and dynamic pain.

Étude n°4

Diffusion de l'anesthesique local lors du bloc bilatéro-sternal après chirurgie cardiaque.

Original article :

Local anesthetic diffusion of bilateral sternal block after cardiac surgery.

Vedat Eljezi & Nicolas d'Ostrevy

Reg Anesth Pain Med. 2017 May/Jun;42(3):418-419.

doi: 10.1097/AAP.0000000000000577

PubMed PMID: 28419054

Rationnel de l'étude :

La diffusion d'anesthésiques locaux par cathéters multiperforés après le bloc bilatéro-sternal (BLS) suite à une chirurgie cardiaque avec sternotomie était hypothétique. Nous avons voulu illustrer la diffusion d'anesthésique local à l'aide d'imagerie après le bloc BLS.

Apport de l'étude :

- La tomodensitométrie par des rayons X a démontré une excellente diffusion d'anesthésique local.
- La diffusion d'anesthésique local est très dense autour des cathéters et sur le point imaginaire de sortie de la branche terminale du nerf intercostal.
- La diffusion reste faible au niveau de la cicatrice.

Roderick J. Finlayson, MD, FRCPC
Montreal General Hospital
Department of Anesthesia
McGill University
Montreal
Quebec, Canada

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Price D. It's not just about the diaphragm. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42:416–417.
2. Tran DQ, Elgueta MF, Aliste J, Finlayson RJ. Diaphragm-sparing nerve blocks for shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42:32–38.
3. Pitombo PF, Barros RM, Matos MA, Módolo NSP. Selective suprascapular and axillary nerve block provides adequate analgesia and minimal motor block. Comparison with interscalene block. *Rev Bras Anestesiol*. 2013;63:45–51.
4. Dhir S, Sondekoppam RV, Sharma R, Ganapathy S, Athwal GS. A comparison of combined suprascapular and axillary nerve blocks to interscalene nerve block for analgesia in arthroscopic shoulder surgery: an equivalence study. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41:564–571.
5. Riazi S, Carmichael N, Awad I, Holtby RM, McCartney CJ. Effect of local anaesthetic volume (20 vs 5 mL) on the efficacy and respiratory consequences of ultrasound-guided interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth*. 2008;101:549–556.
6. Lee JH, Cho SH, Kim SH, et al. Ropivacaine for ultrasound-guided interscalene block: 5 mL provides similar analgesia but less phrenic nerve paralysis than 10 mL. *Can J Anesth*. 2011;58: 1001–1006.
7. Stundner O, Meissnitzer M, Brummett CM, et al. Comparison of tissue distribution, phrenic nerve involvement, and epidural spread in standard- vs low-volume ultrasound-guided interscalene plexus block using contrast magnetic resonance imaging: a randomized, controlled trial. *Br J Anaesth*. 2016;116:405–412.

Local Anesthetic Diffusion of Bilateral Sternal Block After Cardiac Surgery

Accepted for publication: December 14, 2016.

To the Editor:

Continuous bilateral sternal (BLS) infusion of a local anesthetic through multihole catheters provides postoperative pain relief and reduces the postoperative complications.[1] The BLS infusion provides a nociceptive block of the anterior branches of intercostal nerves at the lateral margins of the sternum,[2] but local anesthetic spreading after a BLS block remains unknown. Therefore, we performed in 2 patients a computed x-ray tomography to accurately visualize the anatomic distribution of the local anesthetic.

The day before surgery, the patients received a detailed study explanation about the catheter insertion, the transport to radiology department at the end of surgery, and the x-ray imaging. We obtained the patients' signed consent. At the end of the intervention, 2 multihole catheters (On-Q SilverSoaker; Halyard Health, Alpharetta, Georgia) with a 19-cm diffusion length were inserted subcutaneously after the closure of sternotomy by the surgeon. After a small skin incision, the catheters were inserted with the help of the 17-gauge × 8-inch tunnelers (ON-Q Tunneler Sheath; Halyard Health) entered lateral to xiphoid at subcostal margin and advanced upward, below the pectoral muscles over the costosternal margin parallel to the sternotomy incision. A 1-point suture was used to close the introduction point and to secure the catheter. Before transfer to intensive care unit, the patient was referred to the radiology department to undergo tomodensitometry. During the transport to the imagery department, the patient remained under general anesthesia, intubated, ventilated, and sedated by propofol 2%, 10 mL/h. The monitoring during transfer was provided by a transfer scope including cardioscope, pulse oximeter, invasive blood pressure, and capnography. The ventilation was provided by a transfer ventilator with the same ventilation parameters as used in the intensive care unit. The tomodensitometry was conducted with a Healthcare Discovery HD750 (General Electric, Waukesha, Wisconsin). Acquisition was performed with a slice size of 0.63 mm. Constants for x-ray tube were 100 kV (120 kV for the heaviest patient) with a charge automatically adapted. Two imagery sequences were realized, one before and one after injection of 10 mL of the local anesthetic ropivacaine 0,2% and 1 mL of Iopamiron diluted in 9 mL of isotonic sodium chloride solution mixed before in a 20-mL syringe and injected in each catheter. Five minutes after injection, another image acquisition was performed on the same studied area, with the same slice thickness, to overlay images before and after injection. Scans were analyzed on Advantage Workstation 4.4 (General Electric).

The computed x-ray tomography was realized in 2 patients, 71 and 68 years old.

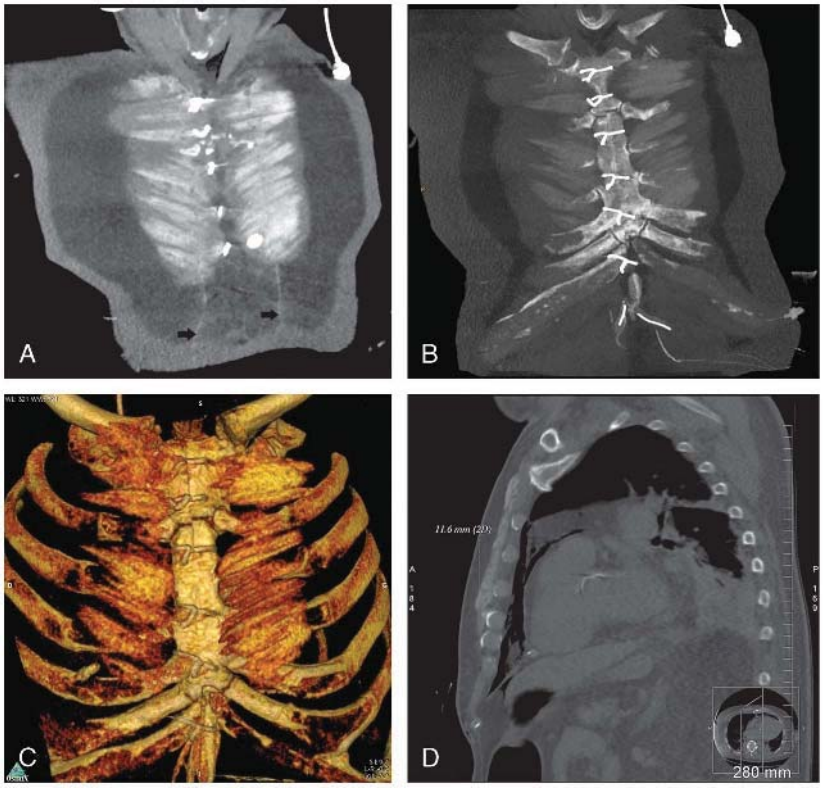


FIGURE 1. Local anesthetics mixture diffusion. A, Image in multiplanar rendering and maximal intensity projection (note catheter in black arrows). B, Mixture diffusion between the intercostal spaces. C, Color image of mixture distribution in multiplanar rendering. D, Sagittal image of the mixture diffusion.

© 2017 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

Copyright © 2017 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

The mixture diffusion is shown in Figure 1. The catheter is clearly seen in the middle of each diffusion area. The spread of mixture diffusion is homogeneous with an excellent concentration close to sternal margins, an area that corresponds to the emergency of anterior branches of intercostal nerves, which provides the sternum and anterior wall sensibility. The mixture concentration is less important in the sternotomy incision. The higher local anesthetic concentrations with a catheter inserted directly to the sternotomy wound could be a source of wound infection.[3] The BLS bloc diffusion covers the anterior wall of thorax until the midclavicular line. The thickness of mixture diffusion measures 11.6 mm and covers the entire length of the sternum. The BLS block is a promising technique of postoperative analgesia after cardiac surgery.

Vedat Eljezi, MD
Nicolas D'Ostrevy, MD
Department of Perioperative Medicine
CHU Clermont-Ferrand
Hôpital Gabriel Montpied
Clermont-Ferrand, France

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Eljezi V, Dualé C, Azarnoush K, et al. The analgesic effects of a bilateral sternal infusion of ropivacaine after cardiac surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37:166–174.
2. McDonald SB, Jacobsohn E, Kopacz DJ, et al. Parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine after cardiac surgery with desflurane: the effect on postoperative pain, pulmonary function, and tracheal extubation times. *Anesth Analg*. 2005;100:25–32.
3. Agarwal S, Nuttall GA, Johnson ME, et al. A prospective, randomized, blinded study of continuous ropivacaine infusion in the median sternotomy incision following cardiac surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38:145–150.

Thoracic Epidural Anesthesia and Prophylactic Three Times Daily Unfractionated Heparin Within an Enhanced Recovery After Surgery Pathway for Colorectal Surgery: Erratum

The journal regrets misspelling the name of Elliott R. Haut, MD, co-author of the article appearing in the March-April 2017 issue, "Thoracic epidural anesthesia and prophylactic three times daily unfractionated heparin within an enhanced recovery after surgery pathway for colorectal surgery."[1]

REFERENCE

1. Stone AB, Grant MC, Lau BD, et al. Thoracic epidural anesthesia and prophylactic three times daily unfractionated heparin within an enhanced recovery after surgery pathway for colorectal surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42:197–203.

© 2017 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

Copyright © 2017 American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Étude n°5

Évaluation médico-économique de l'utilisation de cathéters multiperforés en position bilatéro-sternale après chirurgie cardiaque.

Original article :

Medico-economic evaluation of the use of multihole catheters in bi-lateral-sternal position after cardiac surgery.

Charline Mourgues, Arnaud Themista, Laurent Gerbaud, & **Vedat Eljezi**

Article soumiss dans **Eur J Anaesthesiol**

Rationnel de l'étude :

Dans le contexte actuel de ressources budgétaires limitées, il est nécessaire d'optimiser les dépenses de santé en utilisant rationnellement les ressources disponibles et en impliquant la profession médicale dans ce processus de rationalisation et d'efficacité des soins (248).

La perfusion bilatéro-sternale de ropivacaïne par des cathéters multiperforés a montré une efficacité sur la diminution de la douleur postopératoire et des complications postopératoires, qui ont un coût hospitalier élevé. L'objectif de ce travail était de quantifier les coûts d'investissement (coût de cathéter, tunneliseurs, ropivacaïne) et les coûts évités en réduisant le nombre de complications avec l'utilisation de ce dispositif médical.

Apport de l'étude :

- L'utilisation de l'infiltration bi-latéral-sternal après chirurgie cardiaque apporte un bénéfice économique, en plus de celui clinique.
- Pour un euro d'investisement en matériel d'infiltration BLS, nous évitons un coût lié aux complications estimé à 134 euros.

European Journal of Anaesthesiology

Economic evaluation of multi-hole catheter use in bilateral sternal positions after cardiac surgery

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EJA-D-17-00331
Full Title:	Economic evaluation of multi-hole catheter use in bilateral sternal positions after cardiac surgery
Short Title:	Economic evaluation multi-hole catheter
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Vedat ELJEZI, M.D Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand Clermont Ferrand, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Charline Mourgues, Health Economist
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Charline Mourgues, Health Economist
	Arnaud Themista, Pharmacy student
	Vedat ELJEZI, M.D
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	FRANCE
Abstract:	Purpose of the research: Postoperative complications after cardiac surgery cause significant health system costs. The aim of this work was to quantify the investment costs for the equipment for bilateral sternal perfusion of ropivacaine and the costs avoided through the reducion of the number of complications by using the medical device that enables this perfusion. Methods and sample: The study analysed 120 patients, 60 in the control group, which received standard analgesia with PCA morphine, and 60 in the intervention group, which received standard analgesia and bilateral sternal infusion of ropivacaine via the multi-hole catheters. The method of calculating costs by microcosting was favoured because of its exhaustive and precise nature. The ratio between the costs was calculated to obtain the net benefit. Key results: The investment cost for the 60 patients in the intervention group was calculated at € 7963.60 TTC (US$ 8949.70). The mean cost of managing a patient with postoperative delirium totalled € 34 558 (US$ 36 742), and a patient with pulmonary complication € 34 571 € (US$ 36 755). The net benefit per patient thus totalled € 11 965 TTC (US$ 12 721). An investment of € 1 in the catheters avoided € 90.20 TTC (US$ 95.90) in postoperative complication costs. The total amount of avoided costs for the study was € 725 848 TTC (US$ 771 721). Conclusion: The study demonstrated that the multi-hole catheters used to administer ropivacaine provided, in addition to the clinical benefits of reducing rates of serious complications, the financial advantage of cost-effectiveness. Trial registration number NTC01828788.
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Manuscript - No PDF files (including title, all authors,
corresponding author email, references and figure legends)

Economic evaluation of multi-hole catheter use in bilateral sternal positions after cardiac surgery

After cardiac surgery, patients are at high risk of developing postoperative complications that can increase morbidity and mortality, lengthen hospital stays and impair quality of life.[1] These complications also cause significant health system costs.[2] The most common postoperative complications after cardiac surgery are those involving the respiratory system, the kidneys and the central nervous system.[1] Almost all patients undergoing cardiac surgery develop a certain degree of respiratory dysfunction,[3] and postoperative pneumonia is the most frequent infection.[4] Postoperative delirium is frequent after cardiac surgery, with an estimated incidence around 26-52%. This costly complication increases the risk of morbidity, mortality and long-term cognitive impairment.[5] The additional costs calculated vary from one study to another, ranging from US$ 5520.60[6] to US$ 10 229[5] per patient. In an elderly population, the additional cost attributed to delirium may range from US$ 16 303 to US$ 64 421.[7] Surgical site infections[8] are another less frequent but devastating postoperative complications with an overall incidence of 1.8%.[9] These complications are very expensive and may substantially increase costs after cardiac surgery.[10]

Bilateral sternal perfusion of ropivacaine through multi-hole catheters after cardiac surgery improves postoperative analgesia, decreases opioid consumption and opioid side effects, and reduces respiratory and neurological complications.[11;12] In view of the limited budgetary resources available, it is necessary to optimise health expenditures by using available resources rationally and involving the medical profession in this process of rationalization.[13]

The aim of this work was to quantify the investment costs for the equipment for bilateral sternal perfusion of ropivacaine and the costs avoided by reducing the number of complications with the use of this medical device.

Patients and methods

The devices used to administer the local anaesthetic were two multi-hole catheters with a 19-cm diffusion area (ON-Q SilverSoaker™ Halyard Health, Irvine, CA, USA), inserted with the help of a 17-Gauge, 8-inch tunneler (ON-Q* Tunneler) (and its T-Peel Introducer Sheath, ON-Q Tunneler Sheath®), connected by a Y-shaped tube to a continuous flow perfusion. The catheters were subcutaneously inserted by the surgeon after sternotomy closure, with the help of the tunnelers, inserted laterally to the xyphoid at the subcostal margin and then advanced upwards towards the pectoral muscles over the costosternal margin parallel to the sternotomy

incision. One point suture was used to close the introduction point and secure the catheter. After catheter insertion and aspiration, patients received 10 ml of 0.2% ropivacaine (Naropeine® 2 mg.ml-1, AstraZeneca, Rueil-Malmaison, France). After an initial bolus dose, a continuous infusion of ropivacaine 0.2% was administered at a fixed rate of 6 ml.h-1 for 48 h.

The patients analysed were those included in a prospective randomised study conducted at the Clermont-Ferrand University Hospital Centre between April 2013 and March 2014. This study analysed the effects of a bilateral sternal infusion of ropivacaine in patients with respiratory risk factors undergoing cardiac surgery with sternotomy.[12] The study included 120 patients, 60 in the control group, which received standard analgesia with PCA morphine, and 60 in the intervention group, which received standard analgesia with PCA morphine and bilateral sternal infusion of ropivacaine via the multi-hole catheters. The intervention group, had better analgesia at rest and during mobilisation, as well as a significantly lower prevalence of postoperative delirium and pulmonary complications. Although there was a surgical site infection in the control group, this difference was not significant.[12]

The economic analysis presented here, performed retrospectively with the data from the study described above,[12] examines the cost-benefit of this postoperative treatment from the hospital's perspective. The cost analysis is divided into two parts. The first part studies the investment costs of the medical device (capital cost) and the second the costs avoided due to the reduction in postoperative complications made possible by the device. The ratio between the investment cost and the avoided costs was calculated to obtain the net benefit.

The avoided costs were calculated for the postoperative complications that differed significantly between the intervention and control groups, that is, postoperative delirium and pulmonary complications. The method of calculating costs by microcosting was favoured because of its exhaustive and precise nature. We collected all the resources used by category based on unit costs, distributed between costs of extended ICU stays ("bed expenses and central supply" per extra day), treatments ("pharmacy"), laboratory testing ("laboratory"), radiography procedures ("diagnostic radiology"); the optiflow ("respiratory therapy"), and venous and arterial catheters ("medical devices"). The mean cost per patient of both complications considered was multiplied by the difference in the number of each complication between the two groups.

The costs and consequences of the use of this medical device occurred the same year, so it is not necessary to update costs to take individual preferences into account.[14] The costs are

expressed in euros (€ TTC, that is, all tax included) and United States dollars (US$) with an exchange rate in March 2017.

The medical device investment costs include the cost of the catheter (i.e., two catheters and one tunneler per patient) and the cost of the local anaesthetic used. Because the opioid costs are derisory for the hospital, we chose to treat them as null.

This trial was conducted in compliance with the Helsinki declaration and was registered at ClinicalTrials.gov under the number NTC01828788. The protocol was approved by the relevant research ethics committee: CPP Southeast VI, Clermont-Ferrand, F; J.E. Bazin.

Results

Population Description

The characteristics of the study population are described in Table 1. No statistically significant differences were found between the two groups.

Medical device cost

The cost of multi-hole catheters was € 124.20 TTC (US$ 139.60) for each patient, to which we added the cost of ropivacaine, € 8.50 TTC (US$ 9.50) per patient. The cost for the 60 patients in the intervention group was thus € 7963.60 TTC (US$ 8949.70). The number of patients eligible annually for the medical device in the cardiovascular surgery department was estimated at 300. The annual cost of the medical device would therefore be € 39,818.20 (US$ 44,748.80).

Cost of management of complications

The intervention and control groups differed significantly in the number of pulmonary complications and cases of postoperative delirium: the intervention group had 10 fewer pulmonary complications than the control group (P = 0.021) and 11 fewer patients with postoperative delirium (P = 0.005). The patients who developed pulmonary complications or postoperative delirium had an ICU stay at least 2 days longer than the other.

The cost of managing the pulmonary complications and the postoperative delirium was calculated by cost item. The mean cost of managing one case of postoperative delirium totalled € 34,558 (US$ 367,42), and the cost of managing one pulmonary complication € 34,571 € (US$ 36,755). For both complications, the cost subcategories affecting the total cost of managing complications were respiratory therapy and ICU costs. These results are presented in Table 2.

The total costs of management of all patients with postoperative delirium and pulmonary complications were also quantified and are presented in Figure 2. The difference in costs between the groups is the cost of avoided complications. The total amount of avoided costs in the study was € 725,848 TTC (US$ 771,721).

Net benefit amounts

Given that the cost of the devices for the 60 patients was € 7963.60 TTC (US$ 8949.70), the total net benefit is the difference between the avoided and investment costs: € 717 886 TTC (US$ 763 256). The net benefit per patient thus totalled € 11 965 TTC (US$ 12 721). In other words, an investment of € 1 in the catheters avoided € 90.20 TTC (US$ 95.90) in postoperative complication costs.

Annual projection

An annual projection for the 300 patients likely to benefit from this new medical device multiplies the avoided cost for postoperative delirium by five for the annual avoided cost from the hospital's point of view: € 1 900 690 € TTC (US$ 2 020 814). Similarly, the avoided cost due to the reduction in pulmonary complications is calculated at € 1 728 550 TTC (US$ 1 837 794), for an annual avoided cost of € 3 629 240 TTC (US$ 3 858 608).

Given the annual cost of the devices, the net benefit amounts to € 3 589 430 TTC (US$ 3 816 282) per year.

Discussion

This work demonstrates that in addition to its clinical interest, bilateral sternal perfusion of local anaesthetics with multi-hole catheters has a major economic interest. The use of this medical device should have substantial economic repercussions for healthcare facilities after cardiac surgery with sternotomy. Our results showed a significant reduction in the number of complications such as postoperative delirium and lung infections with an annual cost saving (cost avoided) of around € 3 589 430 TTC (US$ 3 816 282).

To our knowledge this is the first study to calculate the economic benefits of this medical device by using a microcosting method, which has the advantage of being exhaustive. This economic analysis reinforces the benefits identified by the clinical results. This study was

conducted with real data from a randomised controlled trial that allowed a direct economic comparison of the use of this new device with the standard care strategy used initially.

Our results are similar to those published by Markar et al.,[6] which showed that devices promoting wound healing shorten the length of ICU stays from 3 days to 1 and reduce costs by US$ 33,714. We found that this treatment with multi-hole catheters reduced the length of ICU stay by at least two days, for cost savings that ranged from € 34 558 (US$ 36 742) per patient for postoperative delirium to € 34 571 (US$ 36 755) for pulmonary complications. Other studies report that postoperative delirium prolongs length of ICU stays for similar periods.[5;15;16]

Unlike the other studies,[17;18] the medical device we used did not produce a statistically significantly lower rate of mediastinitis, mainly because this complication was rare in our population (one case in the control group versus zero in the intervention group). A study with a larger sample size might well demonstrate that this treatment with these multi-hole catheters also significantly reduces the incidence of mediastinitis. Such a finding would increase the amount of avoided costs still more substantially, in view of the very high costs of this complication.

Our choice not to consider the cost of morphine in the control group might be debated, but given that the unit cost of morphine for the hospital is around € 0.20 TTC, it would have no real effect on the net hospital benefit from the device.

The results of our study are encouraging, despite the relatively small sample. A larger multicentre randomised study might be still more interesting. Our economic analysis was limited to the hospital perspective because of the available data, but a multicentre study could make it possible to extend the perspective to include those of the health insurance fund or even society, as advocated by French authorities.[19]

CONCLUSION

The study demonstrated that the multi-hole catheters used to administer ropivacaine provided, in addition to the clinical benefits of reducing rates of serious complications, the financial advantage of cost-effectiveness. The institution's investment in this medical device makes it possible to reduce postoperative complications considerably, and the high costs of managing the two complications found to differ significantly (pulmonary complication and delirium/mental confusion) between the two groups (control and intervention) reduced the costs of treating them and shortened stays in intensive care units and in the hospital.

REFERENCES

1. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. Curr Opin Crit Care. 2016;22(4):386‑92.

2. Greco G, Shi W, Michler RE, Meltzer DO, Ailawadi G, Hohmann SF, et al. Associated with Health Care-Associated Infections in Cardiac Surgery. J Am Coll Cardiol. 6 janv 2015;65(1):15‑23.

3. Garcia-Delgado M a, Navarrete-Sanchez I a, Colmenero M b. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery. [Miscellaneous Article]. Current Opinion in Anaesthesiology. 2014;27(2):146‑52.

4. He S, Chen B, Li W, Yan J, Chen L, Wang X, et al. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2014;148(6):3148‑3155.e5.

5. Brown CH, Laflam A, Max L, Lymar D, Neufeld KJ, Tian J, et al. The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. Ann Thorac Surg. 2016;101(5):1663‑9.

6. Markar SR, Smith IA, Karthikesalingam A, Low DE. The clinical and economic costs of delirium after surgical resection for esophageal malignancy. Ann Surg. 2013;258(1):77‑81.

7. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. Arch Intern Med. 2008;168(1):27‑32.

8. Mokhtari A, Sjögren J, Nilsson J, Gustafsson R, Malmsjö M, Ingemansson R. The cost of vacuum-assisted closure therapy in treatment of deep sternal wound infection. Scand Cardiovasc J. 2008;42(1):85‑9.

9. Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Broumand SR, Silvay G, Carpentier A, et al. Epidemiology of Deep Sternal Wound Infection in Cardiac Surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2009;23(4):488‑94.

10. Graf K, Ott E, Vonberg R-P, Kuehn C, Haverich A, Chaberny IF. Economic aspects of deep sternal wound infections. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(4):893‑6.

11. Eljezi V, Duale C, Azarnoush K, Skrzypczak Y, Sautou V, Pereira B, et al. The Analgesic Effects of a Bilateral Sternal Infusion of Ropivacaine After Cardiac Surgery. REGIONAL ANESTHESIA AND PAIN MEDICINE. 2012;37(2):166‑74.

12. Eljezi V, Imhoff E, Bourdeaux D, Pereira B, Farhat M, Schoeffler P, et al. Bilateral sternal infusion of ropivacaine and length of stay in ICU after cardiac surgery with

increased respiratory risk: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(2):56‑65.

13. Belîi A, Cobâleţchi S, Casian V, Belîi N, Severin G, Chesov I, et al. Les aspects pharmacoéconomiques dans la gestion de la douleur périopératoire. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2012;31(1):60‑6.

14. Drummond MF, O'brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'Evaluation Economique des Programmes de Santé. Economica. 2003.

15. Lee E, Kim J. Cost-benefit analysis of a delirium prevention strategy in the intensive care unit. Nurs Crit Care. 2014;

16. Saner F, Gu Y, Minouchehr S, Ilker K, Fruhauf NR, Paul A, et al. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. J Neurol. 2006;253(5):612‑7.

17. Ennker IC, Kojcici B, Ennker J, Vogt P, Melichercik J. [Examination of the opportunity costs and turnover situation in patients with deep sternal infections]. Zentralbl Chir. 2012;137(3):257‑61.

18. Moidl R, Fleck T, Giovanoli P, Grabenwöger M, Wolner E. [Cost effectiveness of V.A.C. therapy after post-sternotomy mediastinitis]. Zentralbl Chir.2006;131 Suppl 1:S189-190.

19. Evaluation médico-économique et décision en santé - 2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf

Figure

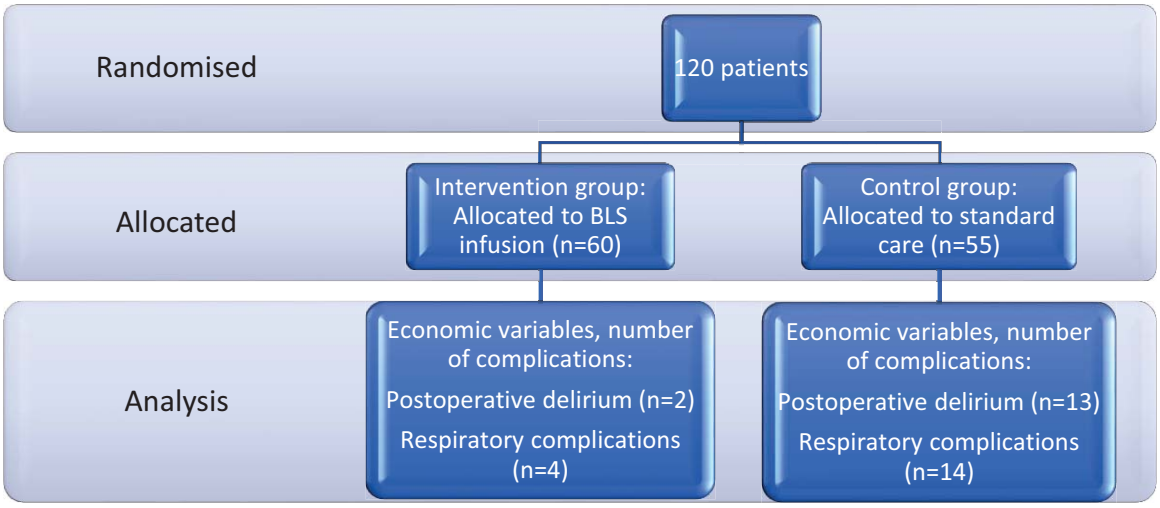


Fig. 1 Study flow chart

table

Table 1: Population characteristics

	Control (n=55)	**Intervention (n=60)**	**p-value**
Preoperative characteristics			
Age (year)	68.4 ± 9.3	67.9 ± 9.8	0.798^{NS}
Age > 75 years	20 (33.3)	18 (32.7)	0.945^{NS}
Gender (female)	9 (15.0)	9 (16.4)	0.841^{NS}
BMI	29.4 ± 4.4	30.7 ± 4.9	0.123^{NS}
BMI > 30kg.m2	29 (48.3)	34 (61.8)	0.147^{NS}
Surgery and anesthesia			
Valve replacement	37 (61.2)	37 (67.3)	0.393^{NS}
Coronary bypass	35 (58.3)	25 (45.5)	0.167^{NS}

Abbreviations: BMI is body mass index; NS is non-significant.

table

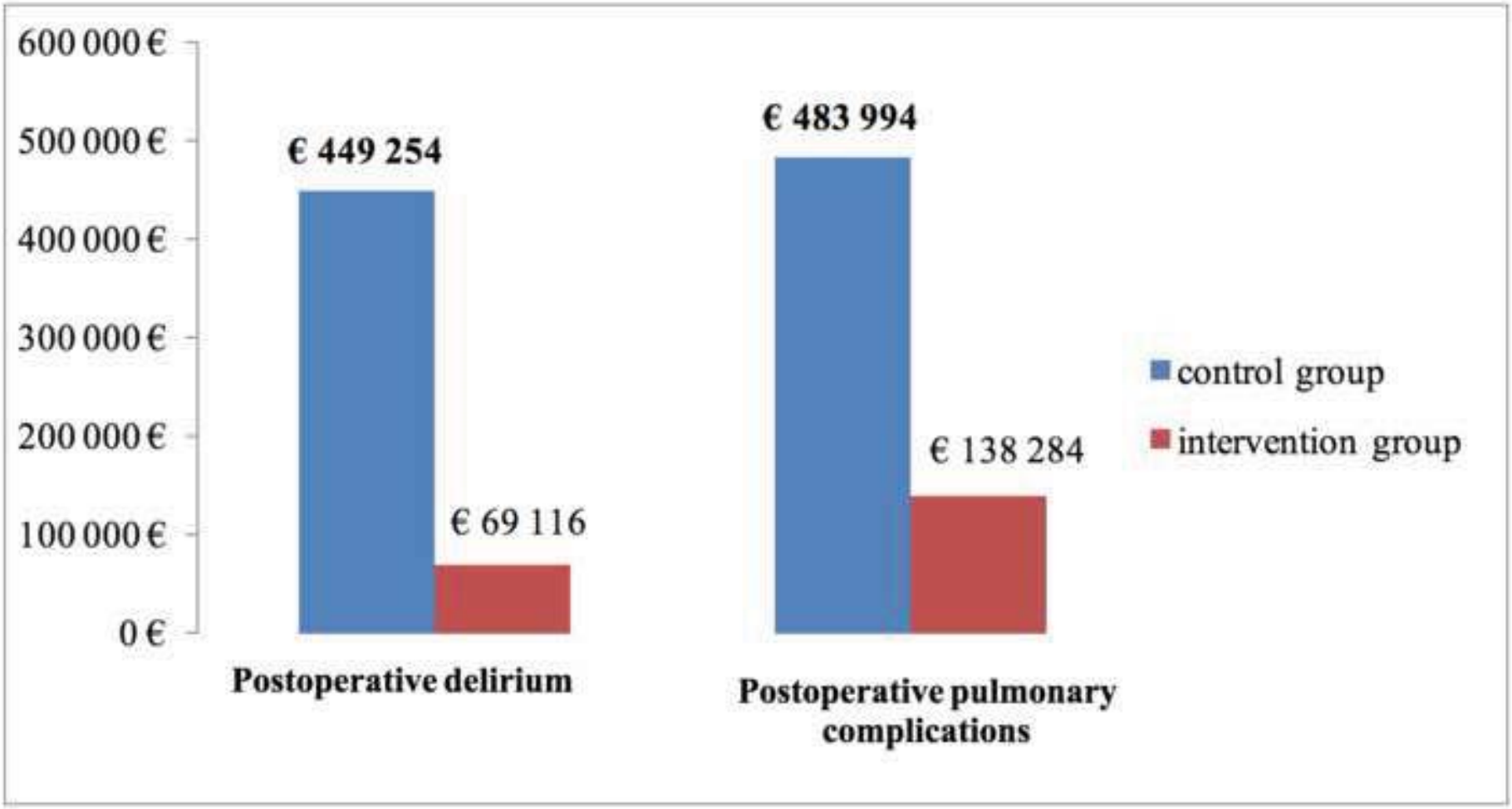
Table 2. Unitary cost of delirium and pulmonary complication by major subcategories of care

Characteristic	**Delirium cost by patient € ($) (n =1)**	**Pulmonary complication cost by patient € ($) (n=1)**
Bed expenses and central supply[a]	8 524 (9063)	8 524 (9063)
Pharmacy[b]	43 (46)	82 (87)
Laboratory[c]	480 (510)	480 (510)
Diagnostic radiology[d]	125 (133)	125 (133)
Respiratory therapy[e]	25 360 (26962)	25 360 (26962)
Medical devices costs[f]	26 (28)	0 (0)
TOTAL COSTS	**34 558 (36742)**	**34 571 (36755)**

Abbreviations: € for euros and $ for US. Values are median costs. [a] included cost of days of extended stay in ICU. [b] included cost of treatments. [c] included costs of laboratory screening. [d] included costs of radiology acts. [e] included cost of mechanical ventilation (optiflow). [f] included costs of venous and arterial catheters.

Click here to download Figure Fig 2. Complications costs.tiff

Figure 2. Complications costs



Total costs of complications management in each group for postoperative delirium and postoperative pulmonary complications

Discussion

Notre démarche a consisté à explorer deux techniques analgésiques susceptibles de traiter la douleur après chirurgie cardiaque, particulièrement dans sa composante dynamique, pouvant impacter les suites postopératoires sous de multiples aspects.

Le bloc bilatéro-sternal est une technique analgésique développée et implémentée par notre centre, après avoir été inventée aux États-Unis, mais restée marginale car sans validation scientifique. Nous avons prouvé par deux essais cliniques, son efficacité analgésique sur des douleurs au repos et des douleurs aux mobilisations. Nous avons intégré dans notre pratique quotidienne cette technique comme une stratégie analgésique incontestable, en particulier chez les patients avec un risque respiratoire élevé comme les patients obèses, tabagiques et les patients BPCO. Outre les résultats démontrés par les études, l'efficacité clinique de la technique est validée par les cliniciens dans leur pratique courante. Les patients qui bénéficient d'une analgésie par la perfusion BLS d'anesthésique local ont une présentation clinique postopératoire de qualité, notamment si l'on se réfère par rapport aux patients qui bénéficient d'une analgésie classique par PCA de morphine.

La mise en place des cathéters est simple et rapide pour un chirurgien expérimenté (la pose prend moins de 5 min). La mise en place des cathéters peut se faire peu importe le bilan de coagulation du patient. Depuis plus de 7 ans où cette technique a été adoptée dans le service, aucune complication n'a été constatée.

Pour une efficacité idéale, l'insertion des cathéters doit se faire en profondeur, sous l'aponévrose des muscles pectoraux. L'efficacité de l'analgésie doit être vérifiée systématiquement en postopératoire par palpation de la région parasternale et sternale. Un bon fonctionnement des cathéters se traduit par une analgésie de la région cicatricielle et péri-cicatricielle à la palpation. Toute sensibilité à la palpation doit faire évoquer une mauvaise diffusion d'anesthésique local dans la zone sensible et un problème d'insertion correcte des cathéters.

Une bonne diffusion de produit anesthésique doit couvrir une grande partie de la paroi thoracique antérieure, comme le démontre l'imagerie tomodensitométrique par rayons X, une diffusion dense autour des cathéters multipérforés tout au long de la cicatrice.

L'analgésie par le bloc BLS se limite au niveau de sternum et elle ne peut pas couvrir les besoins analgésiques des douleurs qui ont une autre origine comme : les douleurs dorsales, les douleurs des épaules, les douleurs de point de sortie des drains thoraciques au niveau de la xyphoïde et les douleurs d'origine plus profondes comme le péricarde. Ce phénomène explique pourquoi les patients qui bénéficient de cette technique continuent à consommer encore une certaine quantitité

d'opioïdes. Néanmois, la consommation d'opioïdes est réduite d'environ 40%. Parfois la présence d'un drain pleural uni- ou bilatéral rend certains patients très algiques en postopératoire. Il s'agit de douleurs intenses et résistantes au traitement. Les opioïdes en particulier sont peu efficaces pour ce type de douleurs, et malheureusement, le bloc BLS ne couvre pas cette région.

Les AINS trouvent de fait leur place dans l'arsenal antalgique. Leur effet analgésique étant connu dans les douleurs dynamiques, nous avons voulu étudier leur effet dans la douleur après chirurgie cardiaque. Compte tenu que leur utilisation est associée à des effets indésirables, nous avons recherché par notre étude la dose minimale efficace dans le but d'utiliser les doses les plus petites pour une période la plus courte. Nous avons constaté un rapport linéaire entre la dose utilisée et l'effet antalgique des AINS. Les douleurs dorsales sont des douleurs très gênantes en postopératoire de chirurgie cardiaque. Dans l'opinion de certains praticiens les douleurs dorsales sont les douleurs les plus importantes et les plus génantes. Nous avons mené une enquête dans le service pour évaluer la région la plus algique et nous avons trouvé exactement le même résultat que les études déjà publiées. La région la plus algique reste la sternotomie, suivie de la région de sortie des drains (région sous xyphoidienne). Les résultats de notre étude a montré que les douleurs dorsales répondent très bien à un traitement par kétoprofène, même à des doses plus faibles et sur une durée courte de traitement.

Nous avons constaté que les AINS administrés à des doses plus faibles arrivent à diminuer le score de la douleur mais, l'effet analgésique est lent. Une stratégie analgésique qui consiste à utiliser des doses plus importantes en postopératoire immédiat, tout en diminuant les doses par la suite, pourrait être intéressante dans l'aspect clinique.

Concernant la sécurité d'utilisation des AINS, nous n'avons pas constaté d'effet indésirable, quelle que soit la dose utilisée. Les AINS ne majorent pas le risque hémorragique postopératoire, ne provoquent pas de troubles gastriques, n'augmentent pas plus les problèmes rénaux s'ils sont utilisés sur des courtes périodes, 48-72 h. Les effets indésirables gastriques liés aux AINS sont rares avant 5 jours d'utilisation, d'autant plus que nos patients bénéficient systématiquement d'une protection gastrique par IPP en postopératoire. Quant à l'effet toxique rénal, il est bien connu qu'il est lié à l'état volémique du patient. La toxicité rénale des AINS est faible en état de normovolémie et d'hémodynamique stable s'ils sont utilisés sur une durée de 2-3 jours. Les AINS ne peuvent pas être proposés à des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère et ayant une hémodynamique instable. Bien que les AINS aient des effets anti-inflammatoires (en diminuant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires au niveau local et systémique (211)), leur effet direct positif dans cette aspect reste difficile à démontrer, à part leur effet strictement analgésique.

La combinaison de l'analgésie par bloc BLS et kétoprofène assure une analgésie très satisfaisante en postopératoire et, dans la plupart des cas, permet une diminution très importante voir un écartement des besoins en opioïdes.

Le bloc BLS diminue les complications respiratoires par plusieurs mécanismes : amélioration de la mécanique ventilatoire et le réflexe de toux par la composante analgésique ; une meilleure participation à la kinésithérapie respiratoire ; une mobilisation plus précoce du patient au fauteuil et diminution de l'inflammation systémique.

Cette technique diminue également le delirium postopératoire par les mécanismes suivants: amélioration de l'analgésie ; diminution de la dose et par conséquence réduction des effets psychodysleptiques liés aux opioïdes ; diminution de la réaction inflammatoire systémique liée à l'intervention et à la CEC ; diminution de l'hypoxémie et des autres complications respiratoires postopératoires.

L'utilisation de bloc BLS permet une diminution des nausées et des vomissements postopératoires par diminution de la dose des opioïdes utilisés et par reprise plus précoce du transit intestinal, comme constaté auparavant dans les autres études quand un cathéter cicatriciel d'analgésie a été utilisé. Egalement la technique permet une reprise plus précoce du traitement per os, une diminution du temps d'occupation de soin et des coûts d'hospitalisation.

Notre analyse médico-économique a démontré que l'investissement lié au coût du matériel est faible par rapport au gain obtenu en terme d'économie par le nombre de complications évitées, sans oublier le bénéfice en terme de confort pour les patients.

L'utilisation de bloc BLS est une excellente alternative à l'utilisation des techniques d'infiltration cicatricielle en postopératoire de chirurgie cardiaque car elle assure certainement une meilleure analgésie due à son caractère loco régional et non purement local. L'autre avantage majeur de bloc BLS est l'aspect de sécurité par rapport au risque d'infection cicatricielle.

L'utilisation de bloc BLS et l'utilisation des AINS en postopératoire de chirurgie cardiaque n'a pas pour but de diminuer l'importance des autres techniques loco régionales comme l'analgésie par péridurale thoracique ou l'analgésie par bloc paravertebral bilatéral. L'APD et le bloc paravertebral bilatéral ont un effet analgésique indiscutable à condition qu'ils fonctionnent bien et que l'équipe soignante puisse assumer le risque de pose, d'entretien et la logistique qui demande la mise en place des techniques en question. Notre but était de développer des techniques simples, efficaces, applicables presque chez tous les patients, rapides à mettre en place et qui comportent un faible risque pour les patients. Nos stratégies analgésiques, peut être, viendront en aide à nos patients et à

97% de nos collègues qui travaillent en chirurgie cardiaque et qui hésitent à utiliser l'APD ou le bloc paravertebral bilatéral.

Perspectives

Ces éléments laissent toutefois des pistes de recherche ouvertes :

- Étude à grande échelle (multicentrique) sur l'utilisation de BLS comme technique d'analgésie utilisée sur un programme de réhabilitation postopératoire et durée de séjour hospitalier.
- Étude en double insu sur combinaison de BLS avec dexaméthasone pour voir l'effet de ce dernière sur la qualité du bloc BLS.
- Étude pour voir si une dose bolus plus concentrée de ropivacaine améliore la qualité de bloc BLS.
- Étude qui comparera le BLS avec injection de bupivacaine liposomale.
- Étude de l'intérêt d'un traitement AINS à demi-dose potentialisé par une dose de charge initiale.

Bibliographie

1. COURS DE CHIRURGIE CARDIAQUE - RENNES20071210032017leguerrichirurcarda_leguer_101207.pdf [Internet]. [cited 2016 Mar 15]. Available from: https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20071210032017leguerrichirurcarda_leguer_101207.pdf

2. Coventry LL, Siffleet JM, Williams AM. Review of analgesia use in the intensive care unit after heart surgery. Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med. 2006 Jun;8(2):135–40.

3. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Paone G, Rankin JS, Han JM, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. Ann Thorac Surg. 2016 Jan 1;101(1):24–32.

4. Bigeleisen PE, Goehner N. Novel approaches in pain management in cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2015 Feb;28(1):89–94.

5. Mello LC de, Rosatti SFC, Hortense P. Assessment of pain during rest and during activities in the postoperative period of cardiac surgery. Rev Lat Am Enfermagem. 2014 Feb;22(1):136–43.

6. Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revelly JP, Chioléro R, von Segesser LK. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. Chest. 2000 Aug;118(2):391–6.

7. Mazzeffi M, Khelemsky Y. Poststernotomy Pain: A Clinical Review. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011 Dec;25(6):1163–78.

8. Milgrom LB, Brooks JA, Qi R, Bunnell K, Wuestfeld S, Beckman D. Pain levels experienced with activities after cardiac surgery. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses. 2004 Mar;13(2):116–25.

9. Shavit Y, Fridel K, Beilin B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol. 2006 Dec;1(4):443–51.

10. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. Lancet Lond Engl. 2003 Dec 6;362(9399):1921–8.

11. Reimer-Kent J. From theory to practice: preventing pain after cardiac surgery. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses. 2003 Mar;12(2):136–43.

12. Dualé C, Ouchchane L, Schoeffler P, EDONIS Investigating Group, Dubray C. Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. J Pain Off J Am Pain Soc. 2014 Jan;15(1):24.e1-24.e20.

13. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet Lond Engl. 2006 May 13;367(9522):1618–25.

14. Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M. Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. Anesthesiology. 2006 Oct;105(4):794–800.

15. Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and

relevance. Anesthesiology. 2006 Mar;104(3):601–7.

16. Choinière M, Watt-Watson J, Victor JC, Baskett RJF, Bussières JS, Carrier M, et al. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2014 Apr 15;186(7):E213-223.

17. Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, Reames MK, Skipper ER, Madjarov J, et al. Quality improvement program increases early tracheal extubation rate and decreases pulmonary complications and resource utilization after cardiac surgery. J Card Surg. 2009 Aug;24(4):414–23.

18. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. Anesth Analg. 2007 Mar;104(3):689–702.

19. Chaney MA. How important is postoperative pain after cardiac surgery? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2005 Dec;19(6):705–7.

20. Puntillo K, Weiss SJ. Pain: its mediators and associated morbidity in critically ill cardiovascular surgical patients. Nurs Res. 1994 Feb;43(1):31–6.

21. Landoni G, Isella F, Greco M, Zangrillo A, Royse CF. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery. Br J Anaesth. 2015 Jul;115(1):25–32.

22. Svircevic V, Passier MM, Nierich AP, van Dijk D, Kalkman CJ, van der Heijden GJ. Epidural analgesia for cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD006715.

23. Sinha A, Hemmerling TM. The importance of the acute pain management service for regional techniques in cardiac anesthesia. Tech Reg Anesth Pain Manag. 2008 Jan 1;12(1):4–16.

24. van Gulik L, Ahlers SJ, Brkić Z, Belitser SV, van Boven WJ, van Dongen EP, et al. Improved analgesia after the realisation of a pain management programme in ICU patients after cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol. 2010 Oct;27(10):900–5.

25. Aslan FE, Badir A, Arli SK, Cakmakci H. Patients' experience of pain after cardiac surgery. Contemp Nurse. 2009 Jan;34(1):48–54.

26. Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten S-E. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. Anesthesiology. 2006 Jan;104(1):142–51.

27. Goldstein S, Dean D, Kim SJ, Cocozello K, Grofsik J, Silver P, et al. A survey of spinal and epidural techniques in adult cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2001 Apr;15(2):158–68.

28. rfe_sfar_douleur_2008.pdf [Internet]. [cited 2016 Jan 28]. Available from: http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/sem_7/rfe_sfar_douleur_2008.pdf

29. Konstantatos A, Silvers AJ, Myles PS. Analgesia best practice after cardiac surgery. Anesthesiol Clin. 2008 Sep;26(3):591–602.

30. Cogan J. Pain management after cardiac surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Sep;14(3):201–4.

31. Hansen L, Winkel S, Kuhr J, Bader R, Bleese N, Riess F-C. Factors influencing survival and postoperative quality of life after mitral valve reconstruction. Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Mar 1;37(3):635–44.

32. García-Delgado M, Navarrete-Sánchez I, Colmenero M. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2014 Apr;27(2):146–52.

33. Sigakis MJG, Bittner EA. Ten Myths and Misconceptions Regarding Pain Management in the ICU. Crit Care Med. 2015 Nov;43(11):2468–78.

34. Lindenbaum L, Milia DJ. Pain management in the ICU. Surg Clin North Am. 2012 Dec;92(6):1621–36.

35. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. Am J Hosp Pharm. 1994 Jun 15;51(12):1539–54.

36. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Anesthesiology. 1995 Jun;82(6):1474–506.

37. Smith RC, Leung JM, Mangano DT. Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. S.P.I. Research Group. Anesthesiology. 1991 Mar;74(3):464–73.

38. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. J Leukoc Biol. 2005 Dec;78(6):1215–22.

39. Akça O, Melischek M, Scheck T, Hellwagner K, Arkiliç CF, Kurz A, et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. Lancet Lond Engl. 1999 Jul 3;354(9172):41–2.

40. Lattermann R, Belohlavek G, Wittmann S, Füchtmeier B, Gruber M. The anticatabolic effect of neuraxial blockade after hip surgery. Anesth Analg. 2005 Oct;101(4):1202–1208, table of contents.

41. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Höhne C, et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. Br J Anaesth. 2008 Dec;101(6):781–7.

42. Pasero C, Puntillo K, Li D, Mularski RA, Grap MJ, Erstad BL, et al. Structured approaches to pain management in the ICU. Chest. 2009 Jun;135(6):1665–72.

43. Myhren H, Ekeberg O, Tøien K, Karlsson S, Stokland O. Posttraumatic stress, anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. Crit Care Lond Engl. 2010;14(1):R14.

44. Granja C, Lopes A, Moreira S, Dias C, Costa-Pereira A, Carneiro A. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. Crit Care. 2005;9(2):R96–109.

45. Lee YC, Lu B, Edwards RR, Wasan AD, Nassikas NJ, Clauw DJ, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):59–68.

46. Westerdahl E. Optimal technique for deep breathing exercises after cardiac surgery. Minerva

Anestesiol. 2015 Jun;81(6):678–83.

47. Tse L, Bowering JB, Schwarz SKW, Moore RL, Sztramko R, Barr AM. Incidence and risk factors for impaired mobility in older cardiac surgery patients during the early postoperative period. Geriatr Gerontol Int. 2015 Mar;15(3):276–81.

48. Adler J, Malone D. Early Mobilization in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. Cardiopulm Phys Ther J. 2012 Mar;23(1):5–13.

49. Golembiewski J, Dasta J. Evolving Role of Local Anesthetics in Managing Postsurgical Analgesia. Clin Ther. 2015 Jun 1;37(6):1354–71.

50. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. Anesth Analg. 2005 Nov;101(5 Suppl):S5-22.

51. Goldstein DH, Ellis J, Brown R, Wilson R, Penning J, Chisom K, et al. Recommendations for improved acute pain services: Canadian collaborative acute pain initiative. Pain Res Manag. 2004;9(3):123–30.

52. Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, Barber D, Boice T, Dine A. Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Nov;126(5):1271–8.

53. Nearman H, Klick JC, Eisenberg P, Pesa N. Perioperative complications of cardiac surgery and postoperative care. Crit Care Clin. 2014 Jul;30(3):527–55.

54. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2012 Apr;41(4):734-744-745.

55. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cited 2017 Mar 16]. Available from: http://www.sfar.org/scores/euroscore.php

56. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. Curr Opin Crit Care. 2016 Aug;22(4):386–92.

57. Greco G, Shi W, Michler RE, Meltzer DO, Ailawadi G, Hohmann SF, et al. Costs associated with health care-associated infections in cardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2015 Jan 6;65(1):15–23.

58. Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, Halkos M. In-Hospital Mortality After Cardiac Surgery: Patient Characteristics, Timing, and Association With Postoperative Length of Intensive Care Unit and Hospital Stay. Ann Thorac Surg. 2014 Apr;97(4):1220–5.

59. Kamiya H, Tanzeem N, Akhyari P, Pedraza A, Kallenbach K, Lichtenberg A, et al. Impact of severe postoperative complications after cardiac surgery on mortality in patients aged over 80 years. Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia. 2014;20(5):383–9.

60. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Paone G, Rankin JS, Han JM, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. Ann Thorac Surg. 2016 Jan;101(1):24–32.

61. Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with

cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses. 2004 Sep;13(5):384–93.

62. Allou N, Allyn J, Snauwaert A, Welsch C, Lucet JC, Kortbaoui R, et al. Postoperative pneumonia following cardiac surgery in non-ventilated patients versus mechanically ventilated patients: is there any difference? Crit Care Lond Engl. 2015;19:116.

63. Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, Dilly MP, Provenchere S, Lucet JC, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score*. Crit Care Med. 2014 May;42(5):1150–6.

64. Sheng W, Xing Q-S, Hou W-M, Sun L, Niu Z-Z, Lin M-S, et al. Independent risk factors for ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery. J Investig Surg Off J Acad Surg Res. 2014 Oct;27(5):256–61.

65. Chalk K, Meisel C, Spies C, Volk T, Thuenemann K, Linneweber J, et al. Dysfunction of alveolar macrophages after cardiac surgery and postoperative pneumonia? - an observational study. Crit Care. 2013;17(6):R285.

66. Ibañez J, Riera M, Amezaga R, Herrero J, Colomar A, Campillo-Artero C, et al. Long-Term Mortality After Pneumonia in Cardiac Surgery Patients: A Propensity-Matched Analysis. J Intensive Care Med. 2016 Jan;31(1):34–40.

67. Urell C, Westerdahl E, Hedenströ, M H, Janson C, Emtner M. Lung Function before and Two Days after Open-Heart Surgery. Crit Care Res Pract. 2012 Aug 8;2012:e291628.

68. Srikandarajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. Pain. 2011 Aug;152(8):1734–9.

69. Brown CH, Laflam A, Max L, Lymar D, Neufeld KJ, Tian J, et al. The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. Ann Thorac Surg. 2016 May;101(5):1663–9.

70. Mangusan RF, Hooper V, Denslow SA, Travis L. Outcomes associated with postoperative delirium after cardiac surgery. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses. 2015 Mar;24(2):156–63.

71. Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. Crit Care Lond Engl. 2015;19(1):346.

72. Brown CH. Delirium in the Cardiac Surgical Intensive Care Unit. Curr Opin Anaesthesiol. 2014 Apr;27(2):117–22.

73. Fontes MT, Swift RC, Phillips-Bute B, Podgoreanu MV, Stafford-Smith M, Newman MF, et al. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. Anesth Analg. 2013 Feb;116(2):435–42.

74. Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Oct;126(4):1061–4.

75. Sockalingam S, Parekh N, Bogoch II, Sun J, Mahtani R, Beach C, et al. Delirium in the postoperative cardiac patient: a review. J Card Surg. 2005 Dec;20(6):560–7.

76. Brown CH, Faigle R, Klinker L, Bahouth M, Max L, LaFlam A, et al. The Association of Brain MRI Characteristics and Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients. Clin Ther. 2015 Dec 1;37(12):2686–2699.e9.

77. Iribarne A, Burgener JD, Hong K, Raman J, Akhter S, Easterwood R, et al. Quantifying the incremental cost of complications associated with mitral valve surgery in the United States. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Apr;143(4):864–72.

78. Speir AM, Kasirajan V, Barnett SD, Fonner E. Additive costs of postoperative complications for isolated coronary artery bypass grafting patients in Virginia. Ann Thorac Surg. 2009 Jul;88(1):40-45-46.

79. Inouye SK, Robinson T, Blaum C, Busby-Whitehead J, Boustani M, Chalian A, et al. Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement from the American Geriatrics Society. J Am Coll Surg. 2015 Feb 1;220(2):136–148.e1.

80. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-Year Health Care Costs Associated with Delirium in the Elderly. Arch Intern Med. 2008 Jan 14;168(1):27–32.

81. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2008 Jun;23(6):1970–4.

82. Pettersson PH, Lindskog EA, Owall A. Patient-controlled versus nurse-controlled pain treatment after coronary artery bypass surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2000 Jan;44(1):43–7.

83. Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Böhrer H, Martin E. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. Crit Care Med. 1999 Oct;27(10):2218–23.

84. Aitken HA, Kenny GN. Use of patient controlled analgesia in postoperative cardiac surgical patients--a survey of ward staff attitudes. Intensive Care Nurs. 1990 Jun;6(2):74–8.

85. Schein JR, Hicks RW, Nelson WW, Sikirica V, Doyle DJ. Patient-controlled analgesia-related medication errors in the postoperative period: causes and prevention. Drug Saf. 2009;32(7):549–59.

86. Hicks RW, Sikirica V, Nelson W, Schein JR, Cousins DD. Medication errors involving patient-controlled analgesia. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2008 Mar 1;65(5):429–40.

87. Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2013 Mar;27(1):62–70.

88. Gurbet A, Goren S, Sahin S, Uckunkaya N, Korfali G. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanil with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004 Dec;18(6):755–8.

89. Checketts MR, Gilhooly CJ, Kenny GN. Patient-maintained analgesia with target-controlled

alfentanil infusion after cardiac surgery: a comparison with morphine PCA. Br J Anaesth. 1998 Jun;80(6):748–51.

90. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2009 Oct;22(5):588–93.

91. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. Br J Anaesth. 2005 Nov;95(5):584–91.

92. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. J Pain Off J Am Pain Soc. 2002 Jun;3(3):159–80.

93. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, Raymundo AL, Cheung RY, Chen C. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. J Pain Symptom Manage. 2004 Jul;28(1):35–46.

94. Nseir S, Hoel J, Grailles G, Soury-Lavergne A, Di Pompeo C, Mathieu D, et al. Remifentanil discontinuation and subsequent intensive care unit-acquired infection: a cohort study. Crit Care Lond Engl. 2009;13(2):R60.

95. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. Med Clin North Am. 2007 Mar;91(2):199–211.

96. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician. 2011 Apr;14(2):145–61.

97. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. Br J Anaesth. 2014 Jun;112(6):991–1004.

98. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology. 2000 Aug;93(2):409–17.

99. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes [Internet]. [cited 2016 Dec 16]. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm

100. Oderda GM, Evans RS, Lloyd J, Lipman A, Chen C, Ashburn M, et al. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients. J Pain Symptom Manage. 2003 Mar;25(3):276–83.

101. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. Pain. 2011 Mar;152(3 Suppl):S33-40.

102. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain Off J Am Pain Soc. 2009 Sep;10(9):895–926.

103. Beloeil H, Mazoit J-X. [Effect of local anesthetics on the postoperative inflammatory response]. Ann Fr Anesthèsie Rèanimation. 2009 Mar;28(3):231–7.

104. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature. 1983 Dec 15;306(5944):686–8.

105. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009 Oct 16;139(2):267–84.

106. Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. J Pain Off J Am Pain Soc. 2000 Sep;1(3 Suppl):35–44.

107. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science. 2000 Jun 9;288(5472):1765–9.

108. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15.

109. Simonnet G. Preemptive antihyperalgesia to improve preemptive analgesia. Anesthesiology. 2008 Mar;108(3):352–4.

110. Chou R, Gordon DB, Leon-Casasola OA de, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016 Feb 1;17(2):131–57.

111. Pettersson PH, Jakobsson J, Owall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2005 Jun;19(3):306–9.

112. Rawlinson A, Kitchingham N, Hart C, McMahon G, Ong SL, Khanna A. Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques. Evid Based Med. 2012 Jun;17(3):75–80.

113. Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H, Hakala T, Hynynen M. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. Anesth Analg. 2002 Oct;95(4):813–819, table of contents.

114. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016 Jan;43(1):3–12.

115. Richebé P, Picard W, Rivat C, Jelacic S, Branchard O, Leproust S, et al. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013 Jun;27(3):427–35.

116. Lv M, Wang X, Qu W, Liu M, Wang Y. Nefopam for the prevention of perioperative shivering: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Anesthesiol. 2015;15:87.

117. Corbonnois G, Iohom G, Lazarescu C, Hubert I, Bouaziz H. Unilateral permanent loss of vision after nefopam administration. Ann Fr Anesthèsie Rèanimation. 2013 Sep;32(9):e113-115.

118. Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, Ramillon N, Jung B, Cissé M, et al. Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. Br J Anaesth. 2011 Mar;106(3):336–43.

119. Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain:

quantitative systematic review. Br J Anaesth. 2008 Nov 1;101(5):610–7.

120. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2011 Jun;24(3):331–8.

121. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. Anesthesiology. 2005 Oct;103(4):813–20.

122. Mazzeffi M, Johnson K, Paciullo C. Ketamine in adult cardiac surgery and the cardiac surgery Intensive Care Unit: an evidence-based clinical review. Ann Card Anaesth. 2015 Jun;18(2):202–9.

123. Lahtinen P, Kokki H, Hakala T, Hynynen M. S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. Anesth Analg. 2004 Nov;99(5):1295–1301; table of contents.

124. Rapchuk IL, O'Connell L, Liessmann CD, Cornelissen HR, Fraser JF. Effect of gabapentin on pain after cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Anaesth Intensive Care. 2010 May;38(3):445–51.

125. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. Br J Anaesth. 2011 Jun 1;106(6):873–81.

126. Menda F, Köner O, Sayın M, Ergenoğlu M, Küçükaksu S, Aykaç B. Effects of single-dose gabapentin on postoperative pain and morphine consumption after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Oct;24(5):808–13.

127. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. Pain. 2013 Jul;154(7):1140–9.

128. Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, et al. Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery. Circulation. 2013 Apr 16;127(15):1576–84.

129. Bagshaw KR, Hanenbaum CL, Carbone EJ, Lo KW, Laurencin CT, Walker J, et al. Pain management via local anesthetics and responsive hydrogels. Ther Deliv. 2015 Feb;6(2):165–76.

130. Verlinde M, Hollmann MW, Stevens MF, Hermanns H, Werdehausen R, Lirk P. Local Anesthetic-Induced Neurotoxicity. Int J Mol Sci. 2016 Mar 4;17(3):339.

131. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Acta Anaesthesiol Scand. 2006 Mar;50(3):265–82.

132. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg. 1993 Aug;77(2):362–79.

133. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology. 2000 Sep;93(3):858–75.

134. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. Anesth Analg. 2003 Sep;97(3):822–

7.

135. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. Eur J Anaesthesiol. 2014 Nov;31(11):575–85.

136. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. Anesth Analg. 2009 Nov;109(5):1464–9.

137. Beloeil H, Asehnoune K, Moine P, Benhamou D, Mazoit J-X. Bupivacaine's action on the carrageenan-induced inflammatory response in mice: cytokine production by leukocytes after ex-vivo stimulation. Anesth Analg. 2005 Apr;100(4):1081–6.

138. Cassuto J, Tarnow P. Potent inhibition of burn pain without use of opiates. Burns J Int Soc Burn Inj. 2003 Mar;29(2):163–6.

139. Odoom JA, Sturk A, Dokter PW, Bovill JG, ten Cate JW, Oosting J. The effects of bupivacaine and pipecoloxylidide on platelet function in vitro. Acta Anaesthesiol Scand. 1989 Jul;33(5):385–8.

140. Kohrs R, Hoenemann CW, Feirer N, Durieux ME. Bupivacaine inhibits whole blood coagulation in vitro. Reg Anesth Pain Med. 1999 Aug;24(4):326–30.

141. Modig J. Influence of regional anesthesia, local anesthetics, and sympathicomimetics on the pathophysiology of deep vein thrombosis. Acta Chir Scand Suppl. 1989;550:119-124-127.

142. Pu Q, Mazoit JX, Cao LS, Mao W, Samii K. Effect of lignocaine in myocardial contusion: an experiment on rabbit isolated heart. Br J Pharmacol. 1996 Jun;118(4):1072–8.

143. Leduc C, Gentili ME, Estèbe J-P, Le Corre P, Moulinoux J-P, Ecoffey C. The effect of local anesthetics and amitriptyline on peroxidation in vivo in an inflammatory rat model: preliminary reports. Anesth Analg. 2002 Oct;95(4):992–996, table of contents.

144. Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka Y, Kawamata T, et al. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. Anesthesiology. 2002 Sep;97(3):550–9.

145. Stelzner TJ, Welsh CH, Berger E, McCullough RG, Morris K, Repine JE, et al. Antiarrhythmic agents diminish thiourea-induced pulmonary vascular protein leak in rats. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. 1987 Nov;63(5):1877–83.

146. Azoulay E, Herigault S, Levame M, Brochard L, Schlemmer B, Harf A, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis. Crit Care Med. 2003 May;31(5):1442–8.

147. Das KC, Misra HP. Prevention of reperfusion lung injury by lidocaine in isolated rat lung ventilated with higher oxygen levels. J Postgrad Med. 2003 Mar;49(1):17–20.

148. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Effect of lidocaine pretreatment on endotoxin-induced lung injury in rabbits. Anesthesiology. 1994 Sep;81(3):689–99.

149. Kiyonari Y, Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin. Crit Care Med. 2000 Feb;28(2):484–9.

150. Blumenthal S, Borgeat A, Pasch T, Reyes L, Booy C, Lambert M, et al. Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. Anesthesiology. 2006 May;104(5):961–9.

151. Hu G, Minshall RD. Regulation of transendothelial permeability by Src kinase. Microvasc Res. 2009 Jan;77(1):21–5.

152. Piegeler T, Dull RO, Hu G, Castellon M, Chignalia AZ, Koshy RG, et al. Ropivacaine attenuates endotoxin plus hyperinflation-mediated acute lung injury via inhibition of early-onset Src-dependent signaling. BMC Anesthesiol. 2014 Jul 19;14(1):57.

153. Borgeat A, Aguirre J. Update on local anesthetics. Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Aug;23(4):466–71.

154. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. Stroke J Cereb Circ. 2009 Mar;40(3):880–7.

155. Royse C, Royse A, Soeding P, Blake D, Pang J. Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2003 Jan;75(1):93–100.

156. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. Anesth Analg. 2001 Oct;93(4):853–8.

157. Priestley MC, Cope L, Halliwell R, Gibson P, Chard RB, Skinner M, et al. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: the effects on tracheal intubation time and length of hospital stay. Anesth Analg. 2002 Feb;94(2):275–282, table of contents.

158. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, Nzewi O, Sutcliffe NP, Lal AB, et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anesth Analg. 2001 Sep;93(3):528–35.

159. Bignami E, Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Boroli F, Messina M, Dedola E, et al. Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Aug;24(4):586–97.

160. Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE, Jacobowitz R, Sonntag VK, Dickman CA. Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neurological outcome. J Neurosurg. 1995 Jul;83(1):1–7.

161. von Hösslin T, Imboden P, Lüthi A, Rozanski MJ, Schnider TW, Filipovic M. Adverse events of postoperative thoracic epidural analgesia: A retrospective analysis of 7273 cases in a tertiary care teaching hospital. Eur J Anaesthesiol. 2016 Oct;33(10):708–14.

162. Richardson J, Lönnqvist PA, Naja Z. Bilateral thoracic paravertebral block: potential and practice. Br J Anaesth. 2011 Feb;106(2):164–71.

163. Cantó M, Sánchez MJ, Casas MA, Bataller ML. Bilateral paravertebral blockade for conventional cardiac surgery. Anaesthesia. 2003 Apr;58(4):365–70.

164. Wardhan R. Update on paravertebral blocks. Curr Opin Anaesthesiol. 2015 Oct;28(5):588–92.

165. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. Anesth Analg. 2008 Sep;107(3):1026–40.

166. Olivier J-F, Bracco D, Nguyen P, Le N, Noiseux N, Hemmerling T, et al. A novel approach for pain management in cardiac surgery via median sternotomy: bilateral single-shot paravertebral blocks. Heart Surg Forum. 2007;10(5):E357-362.

167. Okitsu K, Iritakenishi T, Iwasaki M, Imada T, Kamibayashi T, Fujino Y. Paravertebral block decreases opioid administration without causing hypotension during transapical transcatheter aortic valve implantation. Heart Vessels. 2015 Sep 18;

168. Neuburger PJ, Ngai JY, Chacon MM, Luria B, Manrique-Espinel AM, Kline RP, et al. A Prospective Randomized Study of Paravertebral Blockade in Patients Undergoing Robotic Mitral Valve Repair. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015 Aug;29(4):930–6.

169. Lena P, Balarac N, Lena D, De La Chapelle A, Arnulf J-J, Mihoubi A, et al. Fast-track anesthesia with remifentanil and spinal analgesia for cardiac surgery: the effect on pain control and quality of recovery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008 Aug;22(4):536–42.

170. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. Anesth Analg. 2006 Jan;102(1):45–64.

171. Boulanger A, Perreault S, Choinière M, Priéto I, Lavoie C, Laflamme C. Intrathecal morphine after cardiac surgery. Ann Pharmacother. 2002 Sep;36(9):1337–43.

172. Roediger L, Joris J, Senard M, Larbuisson R, Canivet JL, Lamy M. The use of pre-operative intrathecal morphine for analgesia following coronary artery bypass surgery. Anaesthesia. 2006 Sep;61(9):838–44.

173. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol. 2015 Oct 27;

174. Scott NB. Wound infiltration for surgery. Anaesthesia. 2010 Apr;65 Suppl 1:67–75.

175. Ready LB. Acute pain: lessons learned from 25,000 patients. Reg Anesth Pain Med. 1999 Dec;24(6):499–505.

176. Raines S, Hedlund C, Franzon M, Lillieborg S, Kelleher G, Ahlén K. Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur. 2014;53(1–4):43–60.

177. Gupta A, Favaios S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. Acta Anaesthesiol Scand. 2011 Aug;55(7):785–96.

178. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering

local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. J Am Coll Surg. 2006 Dec;203(6):914–32.

179. Beaussier M, El'ayoubi H, Rollin M, Parc Y, Atchabahian A, Chanques G, et al. Parietal analgesia decreases postoperative diaphragm dysfunction induced by abdominal surgery: a physiologic study. Reg Anesth Pain Med. 2009 Oct;34(5):393–7.

180. Gupta A. Wound infiltration with local anaesthetics in ambulatory surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Dec;23(6):708–13.

181. Fustran N, Dalmau A, Ferreres E, Camprubí I, Sanzol R, Redondo S, et al. Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: a double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. 2015 Apr;17(4):342–50.

182. Hughes MJ, Harrison EM, Peel NJ, Stutchfield B, McNally S, Beattie C, et al. Randomized clinical trial of perioperative nerve block and continuous local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open liver resection (LIVER 2 trial). Br J Surg. 2015 Dec;102(13):1619–28.

183. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, Johns N, Brady RR, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. Br J Surg. 2013 Sep;100(10):1280–9.

184. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit J-X, et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesthesiology. 2007 Sep;107(3):461–8.

185. Jolly C, Jathières F, Keïta H, Jaouen E, Guyot B, Torre A. Cesarean analgesia using levobupivacaine continuous wound infiltration: a randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Nov;194:125–30.

186. Ferreira Laso L, López Picado A, Antoñanzas Villar F, Lamata de la Orden L, Ceballos Garcia M, Ibañez López C, et al. Cost-effectiveness analysis of levobupivacaine 0.5 %, a local anesthetic, infusion in the surgical wound after modified radical mastectomy. Clin Drug Investig. 2015 Sep;35(9):575–82.

187. Ferreira Laso L, Lopez-Picado A, Lamata L, Ceballos Garcia M, Ibañez López C, Pipaon Ruilope L, et al. Postoperative analgesia by infusion of local anesthetic into the surgical wound after modified radical mastectomy: a randomized clinical trial. Plast Reconstr Surg. 2014 Dec;134(6):862e–70e.

188. Gebhardt R, Mehran RJ, Soliz J, Cata JP, Smallwood AK, Feeley TW. Epidural versus ON-Q local anesthetic-infiltrating catheter for post-thoracotomy pain control. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013 Jun;27(3):423–6.

189. Fiorelli A, Izzo AC, Frongillo EM, Del Prete A, Liguori G, Di Costanzo E, et al. Efficacy of wound analgesia for controlling post-thoracotomy pain: a randomized double-blind study†. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2016 Jan;49(1):339–47.

190. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. Surg Infect. 2008 Apr;9(2):205–13.

191. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on Staphylococcus aureus. Reg Anesth. 1996 Jun;21(3):239–42.

192. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. Reg Anesth Pain Med. 2004 Aug;29(4):333–40.

193. Matsen FA, Papadonikolakis A. Published evidence demonstrating the causation of glenohumeral chondrolysis by postoperative infusion of local anesthetic via a pain pump. J Bone Joint Surg Am. 2013 Jun 19;95(12):1126–34.

194. Beaussier M. Place des infiltrations en peropératoires.

195. Hu D, Onel E, Singla N, Kramer WG, Hadzic A. Pharmacokinetic profile of liposome bupivacaine injection following a single administration at the surgical site. Clin Drug Investig. 2013 Feb;33(2):109–15.

196. Gasanova I, Alexander J, Ogunnaike B, Hamid C, Rogers D, Minhajuddin A, et al. Transversus Abdominis Plane Block Versus Surgical Site Infiltration for Pain Management After Open Total Abdominal Hysterectomy. Anesth Analg. 2015 Nov;121(5):1383–8.

197. Hadzic A, Minkowitz HS, Melson TI, Berkowitz R, Uskova A, Ringold F, et al. Liposome Bupivacaine Femoral Nerve Block for Postsurgical Analgesia after Total Knee Arthroplasty. Anesthesiology. 2016 Jun;124(6):1372–83.

198. Barr AM, Tutungi E, Almeida AA. Parasternal intercostal block with ropivacaine for pain management after cardiac surgery: a double-blind, randomized, controlled trial. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007 Aug;21(4):547–53.

199. McDonald SB, Jacobsohn E, Kopacz DJ, Desphande S, Helman JD, Salinas F, et al. Parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine after cardiac surgery with desflurane: the effect on postoperative pain, pulmonary function, and tracheal extubation times. Anesth Analg. 2005 Jan;100(1):25–32.

200. Kocabas S, Yedicocuklu D, Yuksel E, Uysallar E, Askar F. Infiltration of the sternotomy wound and the mediastinal tube sites with 0.25% levobupivacaine as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol. 2008 Oct;25(10):842–9.

201. White PF, Rawal S, Latham P, Markowitz S, Issioui T, Chi L, et al. Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. Anesthesiology. 2003 Oct;99(4):918–23.

202. Koukis I, Argiriou M, Dimakopoulou A, Panagiotakopoulos V, Theakos N, Charitos C. Use of continuous subcutaneous anesthetic infusion in cardiac surgical patients after median sternotomy. J Cardiothorac Surg. 2008 Jan 25;3:2.

203. Agarwal S, Nuttall GA, Johnson ME, Hanson AC, Oliver WC. A prospective, randomized, blinded study of continuous ropivacaine infusion in the median sternotomy incision following cardiac surgery. Reg Anesth Pain Med. 2013 Apr;38(2):145–50.

204. Magnano D, Montalbano R, Lamarra M, Ferri F, Lorini L, Clarizia S, et al. Ineffectiveness of local wound anesthesia to reduce postoperative pain after median sternotomy. J Card Surg. 2005 Aug;20(4):314–8.

205. Tilleul P, Aissou M, Bocquet F, Thiriat N, le Grelle O, Burke MJ, et al. Cost-effectiveness analysis comparing epidural, patient-controlled intravenous morphine, and continuous wound infiltration for postoperative pain management after open abdominal surgery. Br J Anaesth. 2012 Jun;108(6):998–1005.

206. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. Br J Anaesth. 1997 May;78(5):507–14.

207. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf. 2009 Nov;8(6):669–81.

208. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci. 2014 Jan 27;16(5):821–47.

209. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem. 2012 Sep 1;11(1):52–64.

210. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci. 2014 Jan 27;16(5):821–47.

211. Golan DE. Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1012 p.

212. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, Pool JL, Scheiman JM, Simon LS, et al. AJC Editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. Am J Cardiol. 2010 Sep 15;106(6):873–84.

213. Hawkey CJ, Lanas AI, Sardinia NSAID meeting. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):79S–100S.

214. Mandell BF. General tolerability and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1999 Dec 13;107(6):72–6.

215. Kulik A, Bykov K, Choudhry NK, Bateman BT. Non-steroidal anti-inflammatory drug administration after coronary artery bypass surgery: utilization persists despite the boxed warning. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015 Jun;24(6):647–53.

216. Bainbridge D, Cheng DC, Martin JE, Novick R, Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. Can J Anaesth J Can Anesth. 2006 Jan;53(1):46–59.

217. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen,

nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology. 2005 Dec;103(6):1296–304.

218. Riou B, Plaisance P, Lecomte F, Soulat L, Orcel P, Mazoit J-X. Comparison of two doses of ketoprofen to treat pain: a double-blind, randomized, noninferiority trial. Fundam Clin Pharmacol. 2014 Feb;28(1):20–8.

219. Kulik A, Ruel M, Bourke ME, Sawyer L, Penning J, Nathan HJ, et al. Postoperative naproxen after coronary artery bypass surgery: a double-blind randomized controlled trial. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2004 Oct;26(4):694–700.

220. Picard P, Bazin JE, Conio N, Ruiz F, Schoeffler P. Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. Pain. 1997 Dec;73(3):401–6.

221. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. Lancet. 2003 Dec 6;362(9399):1921–8.

222. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology. 2005 Dec;103(6):1296–304.

223. Picard P, Bazin JE, Conio N, Ruiz F, Schoeffler P. Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. Pain. 1997 Dec;73(3):401–6.

224. Rugyte D, Kokki H. Intravenous ketoprofen as an adjunct to patient-controlled analgesia morphine in adolescents with thoracic surgery: a placebo controlled double-blinded study. Eur J Pain Lond Engl. 2007 Aug;11(6):694–9.

225. Reuben SS, Connelly NR, Lurie S, Klatt M, Gibson CS. Dose-response of ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia morphine in patients after spinal fusion surgery. Anesth Analg. 1998 Jul;87(1):98–102.

226. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth. 1997 May;78(5):606–17.

227. Sinatra RS, Shen QJ, Halaszynski T, Luther MA, Shaheen Y. Preoperative rofecoxib oral suspension as an analgesic adjunct after lower abdominal surgery: the effects on effort-dependent pain and pulmonary function. Anesth Analg. 2004 Jan;98(1):135–140, table of contents.

228. H. Beloeil HB E Marret. Analgésiques non morphiniques en postopératoire : médecine factuelle. Sfar; 2011.

229. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. 2005 Jun;102(6):1249–60.

230. Lee A, Cooper MC, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD002765.

231. Acharya M, Dunning J. Does the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs after cardiac surgery increase the risk of renal failure? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010 Oct;11(4):461–7.

232. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2007 Mar 27;115(12):1634–42.

233. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med. 2005 Mar 17;352(11):1081–91.

234. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2005 Apr 5;111(13):1713–6.

235. FitzGerald GA. Coxibs and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1709–11.

236. John K. Jenkins PJS. Analysis and recommendations for Agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. FDA. 2005 Apr 6;

237. Oliveri L, Jerzewski K, Kulik A. Black box warning: is ketorolac safe for use after cardiac surgery? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014 Apr;28(2):274–9.

238. McCarthy DM. Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1999 Dec;107(6):37–46.

239. Danelich IM, Wright SS, Lose JM, Tefft BJ, Cicci JD, Reed BN. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients with Cardiovascular Disease. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2015 mai;35(5):520–35.

240. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. 2013. Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/

241. Ralley FE, Day FJ, Cheng DC. Pro: nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be routinely administered for postoperative analgesia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2000 Dec;14(6):731–4.

242. Rosenberg J, Kehlet H. Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur. 1999;31(2):133–7.

243. Maddali MM, Kurian E, Fahr J. Extubation time, hemodynamic stability, and postoperative pain control in patients undergoing coronary artery bypass surgery: an evaluation of fentanyl, remifentanil, and nonsteroidal antiinflammatory drugs with propofol for perioperative and postoperative management. J Clin Anesth. 2006 Dec;18(8):605–10.

244. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Jun;125(6):1481–92.

245. Højer Karlsen AP, Geisler A, Petersen PL, Mathiesen O, Dahl JB. Postoperative pain treatment after total hip arthroplasty: a systematic review. Pain. 2015 Jan;156(1):8–30.

246. Martinez V, Belbachir A, Jaber A, Cherif K, Jamal A, Ozier Y, et al. The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery. Anesth Analg. 2007 Jun;104(6):1521–1527, table of contents.

247. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007355.

248. Belîi A, Cobâleţchi S, Casian V, Belîi N, Severin G, Chesov I, et al. Les aspects pharmacoéconomiques dans la gestion de la douleur périopératoire. Ann Fr Anesth Réanimation. 2012 Jan;31(1):60–6.