



HAL
open science

Effets confondants des médicaments cardio-vasoactifs sur les valeurs de l'index de stress chirurgical (SSI, GE Healthcare, Helsinki, Finlande) : exemple de l'éphédrine

Thibaut Hoff

► To cite this version:

Thibaut Hoff. Effets confondants des médicaments cardio-vasoactifs sur les valeurs de l'index de stress chirurgical (SSI, GE Healthcare, Helsinki, Finlande) : exemple de l'éphédrine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01732874

HAL Id: hal-01732874

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732874>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

M. Thibaut Hoff

Le 10 Mai 2010

**EFFETS CONFONDANTS DES MÉDICAMENTS CARDIO-VASOACTIFS
SUR LES VALEURS DE L'INDEX DE STRESS CHIRURGICAL
(SSI, GE HEALTHCARE, HELSINKI, FINLANDE)
EXEMPLE DE L'EPHEDRINE**

Examineurs de la thèse :

M. C. MEISTELMAN	Professeur		Président
M. N. SADOUL	Professeur	{	Juge
M. D. LONGROIS	Professeur	{	Juge
M. E. JUNKE	Docteur en Médecine	{	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÈNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

M. Walter BLONDEL

Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Didier MAINARD

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE – Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGÉ
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Wirtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et président du Jury,

Monsieur le Professeur Claude Meistelman
Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Vous nous avez accordé votre confiance en acceptant de juger ce travail et nous vous en remercions.

Nous avons été sensibles à votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de notre cursus.

Que cette thèse soit le reflet de notre profonde admiration et de notre respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Nicolas Sadoul
Professeur de Cardiologie

*Vous nous faites l'honneur d'être membre de ce jury
et de donner votre avis sur ce travail.*

*Nous garderons un excellent souvenir de nos stages
dans le service de Cardiologie au cours de notre
cursus à Nancy.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre vive
gratitude et de nos remerciements les plus sincères.*

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Dan Longrois
Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoignée en nous confiant ce sujet de thèse.

Nous avons été très sensibles à votre disponibilité et votre expertise malgré la distance.

Vous avez toujours eu le souci de nous guider avec excellence dans notre formation.

Nous avons pu apprécier au cours de notre internat vos qualités humaines et professionnelles autant que la qualité de vos enseignements.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre admiration.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Docteur Etienne Junke
Praticien hospitalier en Anesthésie-Réanimation

*Vous nous faites l'honneur d'être membre de ce jury
et de donner votre avis sur ce travail.*

*Nous avons pu apprécier, durant notre internat, vos
qualités humaines et professionnelles ainsi que votre
sens clinique.*

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
juger ce travail nous a touché.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de
notre gratitude.*

A ma mère,

Tu m'as donné la vie, aimé et toujours soutenu. Tu m'as enseigné des valeurs essentielles qui me guident à chaque instant. Dans les hauts et les bas, tu ne m'as jamais abandonné. Ces derniers temps ont été très durs pour toi et j'espère qu'en ce jour tu trouveras un peu de sérénité.

A Amandine,

Ma douce, tu m'accompagnes dans cette folle aventure de la vie depuis maintenant 9 ans. Chaque jour passé avec toi est un magnifique cadeau. J'espère être pour toi le dixième de ce que tu es pour moi. Je t'aime.

A Hugo,

Mon frère, pour le meilleur et pour le reste, j'espère que tu trouveras ta voie et que ta vie te sera plus douce et plus sereine.

A toute ma famille,

Patrick (pour tout...), la famille Hoff et en particulier Monique et Fernand mes grands-parents, mon père (malgré tout...), Tonton Alain. A toute la famille Chevremont-Rogowski (et les nombreux affiliés au club !) pour leur gentillesse infinie, leur générosité et leur dévouement.

A tous mes amis et connaissances,

Pascal, Jean-Baptiste, Sophie, Nicolas, Christelle, Bernard, Violette et Christian...la liste est (assez) longue !

A tous ceux en qui j'ai confiance et qui me le rendent bien...

A mes Maîtres et collègues,

Externes, Internes, Assistants, PH, PUPH que j'ai croisé au cours de mon cursus et qui m'ont tous beaucoup appris sur mon métier et sur moi-même.

A toutes les équipes hospitalières,

IADÉ(s), infirmières et infirmiers de réanimation, ASH, etc. pour leur patience, leur gentillesse et leur grand professionnalisme.

Aux autres,

Vous m'avez aidé à me construire et je vous en remercie.

A ceux qui ne sont plus là,

Ma merveilleuse grand-mère Catherine qui a toujours tout fait pour moi dans la limite de ses petits moyens et surtout largement au-delà...Tu t'es occupé de moi comme si j'étais ton propre fils. Tu m'as enseigné l'humilité, la rigueur, l'honnêteté et la valeur des choses. Ta vie a été un long combat que tu as mené jusqu'au bout avec une dignité absolue. Je te dois beaucoup et je ne t'oublierai jamais.

Ma tante Annette à la gentillesse incomparable. Tu m'as toujours encouragé et soutenu. Je pense fort à toi.

Au Docteur Jean Fichter, disparu bien trop tôt.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	18
A) INTRODUCTION	20
B) GENERALITES	22
B.1) Cadre conceptuel pour l'Anesthésie.....	22
B.1.1) Historique	22
B.1.2) L'anesthésie moderne.....	25
B.2) Cadre conceptuel pour la profondeur et l'adéquation de l'anesthésie.	27
B.2.1) Hypnose, perte de conscience et profondeur de l'anesthésie.	27
B.2.1.1) Bases neurophysiologiques.....	28
B.2.1.2) Bases pharmacologiques.....	32
B.2.2) La mémorisation.....	37
B.2.2.1) Bases neurophysiologiques.....	37
B.2.2.2) Applications cliniques	37
B.2.2.3) Conséquences.....	39
B.2.2.4) Moyens de prévention.....	41
B.2.3) Réponses aux stimuli nociceptifs	43
B.2.3.1) Caractérisation du type de réponse.....	43
B.2.3.2) Limites de l'interprétation	44
B.3) Détail sur les différentes fonctions étudiées.....	45
B.3.1) Etude de la conductance cutanée.....	45
B.3.1.1) Bases physiologiques.....	45
B.3.1.2) Applications cliniques	46
B.3.2) Analyse du diamètre pupillaire.....	53
B.3.2.1) Bases neurophysiologiques	53
B.3.2.2) Applications en anesthésie.....	56
B.3.3) L'entropie.	61
B.3.3.1) Bases théoriques	61
B.3.3.2) Applications en anesthésie.....	61
B.3.4) Analyse de la contractilité du sphincter inférieur de l'œsophage	64
C) Onde de photopléthysmographie et variabilité de la fréquence cardiaque	66
C.1) Variabilité de la Fc	66
C.1.1) Bases physiologiques.	66
C.1.2) Applications en anesthésie.	68
C.2) L'onde de photopléthysmographie	74
C.2.1) Principes de base de la PPG.	74

C.2.1.1) Rappels physiologiques	74
C.2.1.2) Considérations techniques	78
C.2.1.3) Artéfacts et facteurs confondants.....	79
C.2.2) Applications cliniques	81
C.2.2.1) Monitoring hémodynamique et respiratoire	81
C.2.2.2) Pathologies cardio-vasculaires.....	82
C.2.2.3) Applications en anesthésie.....	83
C.3) Conclusion préliminaire.	84
D) Le SSI : vers une nouvelle approche multiparamétrique.....	85
D.1) Développement et évolution du concept.....	85
D.1.1) L'étude princeps.....	85
D.1.2) Evolution du concept.....	91
D.2) Etudes de validation	95
D.2.1) Validation clinique et pharmacologique	95
D.2.2) Etudes complémentaires.....	97
E) NOTRE ETUDE	100
E.1) Objectifs de l'étude.....	100
E.2) Matériel et méthode.....	100
E.2.1) Sélection des patients et définition de l'échantillon	100
E.2.2) Procédure anesthésique.....	102
E.2.3) Enregistrement et analyse des données.	103
E.3) Résultats.	103
E.4) Discussion.....	105
BIBLIOGRAPHIE	110

LISTE DES ABREVIATIONS

AIVOC : anesthésie intraveineuse avec objectif de concentration
APD : anesthésie péridurale
ASA: American Society of Anesthesiology
BNAN: balance nociception / antinociception
CC : conductance cutanée
DP : diamètre pupillaire
ECG : électrocardiogramme
EEG : électroencéphalogramme
EMG : électromyogramme
ESCoG : électroencéphalogramme sous-cortical
EtCO₂: Concentration télé-expiratoire en CO₂
Fc : fréquence cardiaque
FCC : fluctuation de la conductance cutanée
FeVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche
FiO₂ : fraction inspirée en oxygène
GABA : acide γ -amino-butérique
HBI : intervalle de pouls ou « heart beat interval »
HRV : variabilité de la fréquence cardiaque ou « heart rate variability »
HTA : hypertension artérielle
IC : intervalle de confiance
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IOT : intubation oro-trachéale
IMC : index de masse corporelle
IRM : imagerie par résonance magnétique
LOC : perte de connaissance ou « loss of consciousness »
MAC : concentration alvéolaire minimale
MPO : mémorisation per-opératoire
NVPO : nausées et vomissements postopératoires
OR: odd ratio
PAm : pression artérielle moyenne
PAs : pression artérielle systolique
PEA : potentiels évoqués auditifs
P_K : prédiction de probabilité
PNI : pression artérielle non-invasive

PPG : onde de photopléthysmographie
PPGA : amplitude de l'onde de photopléthysmographie
PTT : temps de transit du pouls ou « pulse transit time »
RCVM : réflexe cutané vasomoteur
RE : Response Entropy
RPM : réflexe photomoteur
RRI : intervalle R-R ou « R-R interval »
SE : State Entropy
SIO : sphincter inférieur de l'œsophage
SNA : système nerveux autonome
SNC : système nerveux central
SNPS : système nerveux parasympathique
SNS : systèmes nerveux sympathique
SpO₂ : saturation artérielle en oxygène
SRAA : substance réticulaire activatrice ascendante
SSI : Index de stress chirurgical ou « Surgical Stress Index »
SSPI : salle de surveillance post-intervention
SSPT : syndrome de stress post-traumatique
TEP : tomographie par émission de positrons
TOF : train-de-quatre ou « Train-of-four »

A) INTRODUCTION

Les progrès de l'anesthésie moderne ont permis d'apporter plus de sécurité, de confort et de satisfaction aux patients qui sont pris en charge au bloc opératoire et pour certains dans les suites en réanimation. Les pathologies nécessitant des soins médico-chirurgicaux concernent des patients âgés ou ayant de nombreuses comorbidités, rendant nécessaire une stratégie péri-opératoire optimale.

Les avancées technologiques qui ont permis d'accéder à un tel niveau de sécurité relèvent pour beaucoup du domaine du monitoring per-opératoire, qu'il soit hémodynamique, respiratoire ou neurophysiologique en terme de profondeur et d'adéquation de l'anesthésie. Ce dernier fait l'objet de nombreuses recherches fondamentales et cliniques afin de mettre au point les meilleurs indicateurs du niveau d'hypnose dont certains sont déjà commercialisés. Concernant le monitoring de la balance nociception / anti-nociception, de nombreuses pistes sont actuellement investiguées (variations du diamètre pupillaire, variabilité de la fréquence cardiaque, conductance cutanée etc.) mais les paramètres à prendre en compte dans la compréhension et l'évaluation de ce processus sont tellement variés qu'ils rendent cette analyse complexe.

L'index de stress chirurgical ou SSI, développé par GE Healthcare (Helsinki, Finlande) par son approche multimodale intégrant la variabilité de la fréquence cardiaque et les variations d'amplitude de l'onde de photopléthysmographie en réponse à des stimulations nociceptives pourrait fournir des informations pertinentes sur l'équilibre entre le niveau de stimulation nociceptive et le niveau d'analgésie. Prenant en compte des variables issues du monitoring hémodynamique, le SSI pourrait être mis en défaut par l'utilisation de médicaments cardiovasoactifs comme l'éphédrine, objet principal de ce travail.

Dans une première partie, nous reposerons le cadre de l'anesthésie dans son contexte historique et conceptuel. Nous verrons ensuite le détail des différentes fonctions déjà étudiées dans l'évaluation de la balance nociception/anti-nociception ou BNAN puis nous nous intéresserons aux deux composantes de l'algorithme de calcul du SSI. La partie suivante s'intéressera tout particulièrement à celui-ci et aux différentes étapes de son développement tant sur le plan conceptuel et technique (algorithmes évolutifs) que sur sa validation clinique. Enfin, la dernière partie exposera les résultats de l'étude sur les effets de l'éphédrine sur le SSI.

B) GENERALITES

B.1) Cadre conceptuel pour l'Anesthésie

B.1.1) Historique

Avant l'apparition de l'anesthésie, la chirurgie était considérée comme la dernière alternative possible pour sauver une vie. Peu d'interventions étaient réalisables et la qualité des chirurgiens était principalement jugée sur leur rapidité.

Dès l'Antiquité, Galien (130-200 après JC) reconnaissait que « *la douleur est inutile à celui qui souffre* ». A cette fin, il préconisait l'utilisation de mandragore et d'alcool avant toute chirurgie. D'autres méthodes non pharmacologiques étaient utilisées à l'époque telles que la glace, la compression nerveuse, le coup de marteau en bois protégé d'un casque...

Plus tard, Avicenne (980-1037) louait les vertus du cannabis et de l'opium dans son *Kitab Al Qanum fi Al-Tibb* ou *Canon de Médecine*, compilation en cinq volumes de tout le savoir médical de l'époque.

Au Moyen Age, Arnaud de Villeneuve (1238-1310) et Théodore de Luce (1210-1298) effectuaient des recherches actives afin de mettre au point un anesthésiant efficace. La plupart des décoctions employées comportaient de l'opium, de la mandragore, de la jusquiame, de la ciguë et d'autres composés qui, mal employés, provoquaient fréquemment la mort des patients.

La Renaissance fût marquée par le pharmacien et botaniste allemand Valerius Cordus (1515-1554), qui synthétisa « *la douce huile de vitriol* » ou éther mais dont les vertus ne furent pas alors exploitées. C'est à la fin du 17^{ème} siècle que Friedrich Hoffman (1660-1742) médecin allemand utilisa le premier l'éther sous le nom de

« *Hoffman's anodin* » pour traiter divers maux tels que les douleurs menstruelles, les algies dentaires etc.

Dès lors, de nombreuses méthodes furent employées telles que l'utilisation d'alcool, de morphine ou d'autres sédatifs afin d'éteindre les sensations douloureuses, mais la plupart des patients nécessitaient une contention et les plus « chanceux » s'évanouissaient.

Le 18^{ème} siècle a vu la naissance des précurseurs de l'anesthésie dite « pré-moderne » tels que Joseph Priestley (1733-1804), pasteur anglais à Leeds et passionné de chimie qui parvint à produire le protoxyde d'azote ou « *gaz hilarant* » mais accusé de sorcellerie, il ne pût appliquer ses vertus à l'homme. Ses travaux furent repris par Humphrey Davis (1778-1829), pharmacien qui mit au point un système d'inhalation pour en faciliter l'usage mais son travail tomba dans l'oubli. En 1818, le célèbre scientifique britannique Michael Faraday (1791-1867) remit au goût du jour les effets hypnotiques de l'éther.

C'est au milieu du 19^{ème} siècle qu'apparurent des techniques anesthésiques plus modernes avec des pionniers comme Horace Wells (1815-1848), dentiste à Hartford aux Etats-Unis qui expérimenta sur lui-même avec succès les effets du protoxyde d'azote lors d'une extraction dentaire. John Collins Warren (1778-1856), chirurgien formé à la prestigieuse université de Harvard fût l'un des premiers de son corps de métier à s'intéresser à l'anesthésie. Après une première expérience malheureuse en compagnie de Wells et de Henry Bigelow (1818-1890) avec qui une extraction dentaire chez un étudiant en médecine tourna au désastre, Warren accepta de réaliser une nouvelle démonstration publique sur un patient atteint d'une tumeur vasculaire de la mâchoire aidé cette fois par William Thomas Green Morton (1819-1868). Cette intervention fût réalisée le 17 octobre 1846 avec succès au célèbre Massachusetts General Hospital à l'aide d'un système inhalateur d'un nouveau genre baptisé « *Letheon* » utilisant les vapeurs d'éther et breveté conjointement avec Charles Jackson (1805-1880) qui édita en 1861 l'un des premiers manuels d'« étherisation ».

Le terme d'« anesthésie » revient au professeur Oliver Wendell Holmes (1809-1894) mais c'est avec John Snow (1813-1858) qu'elle devint une spécialité médicale à part entière. C'est à lui que l'on doit la description des cinq stades de l'anesthésie à l'éther bien avant Guedel et la fabrication du premier vaporisateur permettant une adaptation relativement rapide de la profondeur d'anesthésie en fonction de la stimulation chirurgicale. Son plus grand fait d'arme reste l'anesthésie au chloroforme prodiguée à la reine Victoria lors de son accouchement du prince Léopold en 1853, ce qui marqua un tournant décisif dans la reconnaissance de cette pratique médicale encore confidentielle (1,2).

En 1860, en France, Claude Bernard (1813-1878) propose de réaliser les actes chirurgicaux sous chloroforme et morphine : c'est la naissance du concept d'anesthésie balancée.

B.1.2) L'anesthésie moderne

A la fin du 19^{ème} siècle, les principales innovations portaient sur le mode d'administration des gaz de manière plus sécuritaire grâce notamment à Louis Ombrédanne (1871-1956), chirurgien pédiatrique à l'hôpital Necker à Paris à qui nous devons un système permettant le contrôle de la fraction inspirée d'éther. Ce système a été utilisé pendant plus de 50 ans, jusqu'à la moitié du 20^{ème} siècle (3).

Si les premières tentatives plus ou moins fructueuses d'anesthésies intraveineuses ont été effectuées à la fin du 19^{ème} siècle, c'est suite à la synthèse des premiers barbituriques par Adolf von Baeyer (1835-1917) que des alternatives à l'anesthésie inhalatoire vont être développées. Ce sont les débuts de l'utilisation de l'hexobarbital et du thiopental respectivement en 1932 et 1934. Une nouvelle ère s'ouvre et un virage déterminant sera pris à partir de la Seconde Guerre Mondiale (4).

On note à partir des années 40 une très nette diminution de l'utilisation du diethyl-éther et du cyclopropane, gaz très inflammables, difficiles à conserver et potentiellement dangereux au profit d'un nouveau gaz, l'halothane, non inflammable et plus maniable, qui devint à partir de 1960 l'agent halogéné de choix dans la plupart des blocs opératoires en association ou non avec le protoxyde d'azote. L'enflurane devint une alternative intéressante à l'halothane après 1969 et les premières descriptions d'hépatites. On regrette également une diminution très importante de la pratique des anesthésies rachidiennes suite à l'article publié en 1950 par Foster Kennedy (5). Ceci est aussi dû à la popularité de l'anesthésie balancée possible grâce à l'utilisation de plus en plus large du thiopental et des curares comme agents d'induction et d'entretien (6). Déjà en 1960, certains auteurs comme Bonica portaient un regard très critique sur la disparition progressive des techniques d'anesthésie loco-régionales au profit du « *tout général* » (7).

L'utilisation de curares tels que la gallamine à partir du début des années 50 allait induire d'autres avancées majeures tant sur le plan technique que dans le domaine de la sécurité des patients avec l'intubation trachéale et la ventilation mécanique. Certains auteurs comme Gray et Wilson en 1967 dans *Anesthesiology* se risquaient même à dire que « *les myorelaxants vont bannir pour toujours les besoins d'une anesthésie très profonde* » (8), ce qui paraît absurde à notre époque comme nous le développerons plus loin.

Dans les suites, d'autres avancées révolutionnaires dans la pratique anesthésique quotidienne vont apparaître tels que les progrès en matière de connaissance de physiologie cardio-vasculaire, de monitoring hémodynamique et respiratoire, de pharmacologie, etc.

De nos jours, les champs de la recherche en anesthésie recouvrent un large éventail de disciplines allant de la biologie moléculaire nécessaire à la compréhension des mécanismes d'action de nos agents, des voies de transductions associées, à la neurophysiologie qui cherche à élucider quels sont les sites impliqués dans la conscience, la perception de la douleur, la mémorisation en passant par l'ingénierie biomédicale dont l'un des principaux buts est la mise au point de moyens de monitoring de plus en plus performants permettant aux anesthésistes de prodiguer la meilleure qualité de soins possible à leurs patients.

B.2) Cadre conceptuel pour la profondeur et l'adéquation de l'anesthésie.

L'anesthésie générale est caractérisée par plusieurs composantes distinctes qui sont classiquement la perte de conscience, l'amnésie et l'absence de réponse à des stimuli nociceptifs.

B.2.1) Hypnose, perte de conscience et profondeur de l'anesthésie.

L'état d'anesthésie générale est assez différent du sommeil physiologique ou du coma car :

- il est pharmacologiquement induit et réversible à l'arrêt de l'administration des médicaments anesthésiques.
- l'application de stimuli nociceptifs intenses ne provoque pas de réveil clinique.

Historiquement, Arthur E. Guedel (1883-1956) fût le premier à décrire la profondeur de l'anesthésie générale à l'éther en 4 stades (9) :

- le stade 1, trop léger pour la chirurgie, caractérisé par une sédation et l'amnésie.
- Le stade 2 dit « d'excitation », marqué par la disparition successive des mouvements oculaires puis des réflexes ciliaires, cornéens et pharyngo-laryngés associés à des modifications pupillaires, de la mydriase vers le myosis.
- Le stade 3 « chirurgical » associé à une ventilation lente et profonde.
- Le stade 4, marquant le surdosage et caractérisé par l'absence de ventilation spontanée, le collapsus cardiovasculaire et la mydriase bilatérale aréactive.

Cette classification, utilisée par de nombreuses générations d'anesthésistes pour décrire les états d'hypnose induits par l'éther, le

cyclopropane ou le chloroforme fût rendue obsolète par l'apparition des curares bloquant la majorité des signes de Guedel. De surcroît, avec l'avènement des hypnotiques et morphiniques intraveineux, on ne peut plus considérer la perte de conscience induite par l'anesthésie générale comme un processus unique évoluant par stades successifs bien individualisés et n'affectant qu'un seul site neuroanatomique mais comme un ensemble d'effets pharmacologiques modulables (10).

B.2.1.1) Bases neurophysiologiques

E. Roy John et Pritchep (11) ainsi que Mashour (12) ont proposé que l'action des agents anesthésiques se fasse au niveau de différents sites de neurotransmission répartis au sein de zones très spécialisées du système nerveux central (SNC). Ces dernières sont responsables de la synchronisation de signaux provoquant l'éveil de sorte que la déstabilisation du système provoque un phénomène en « cascade » aboutissant à la perte de conscience. La première étape proposée comporte une diminution de l'influence de la substance réticulaire activatrice ascendante (SRAA) sur le thalamus et le cortex sous l'effet des agents anesthésiques hypnotiques. La deuxième étape consiste en une dépression des interactions entre le cortex préfrontal dorso-latéral et le système limbique, structures impliquées dans le processus mnésique. Ensuite, la persistance de la dépression de la SRAA, par ses relations avec le noyau réticulaire thalamique, va entraîner une inhibition médiée par l'acide γ -amino-butyrique (GABA) des réverbérations cortico-thalamo-corticales ce qui va aboutir à un découplage pariéto-frontal bloquant la cognition et à une dépression du cortex pré-frontal modulant l'éveil. (*Figure 1*, p.29)

Il faut bien garder à l'esprit que ce système n'est pas figé et qu'en voyant sa complexité, on imagine qu'il existe beaucoup d'autres possibilités pour aboutir à la perte de conscience. Il n'existe pas de structure neuroanatomique nécessaire et suffisante en elle-même pour produire celle-ci de même qu'une drogue anesthésique à elle seule n'est pas capable d'interagir avec toutes les voies impliquées dans la perte de conscience.

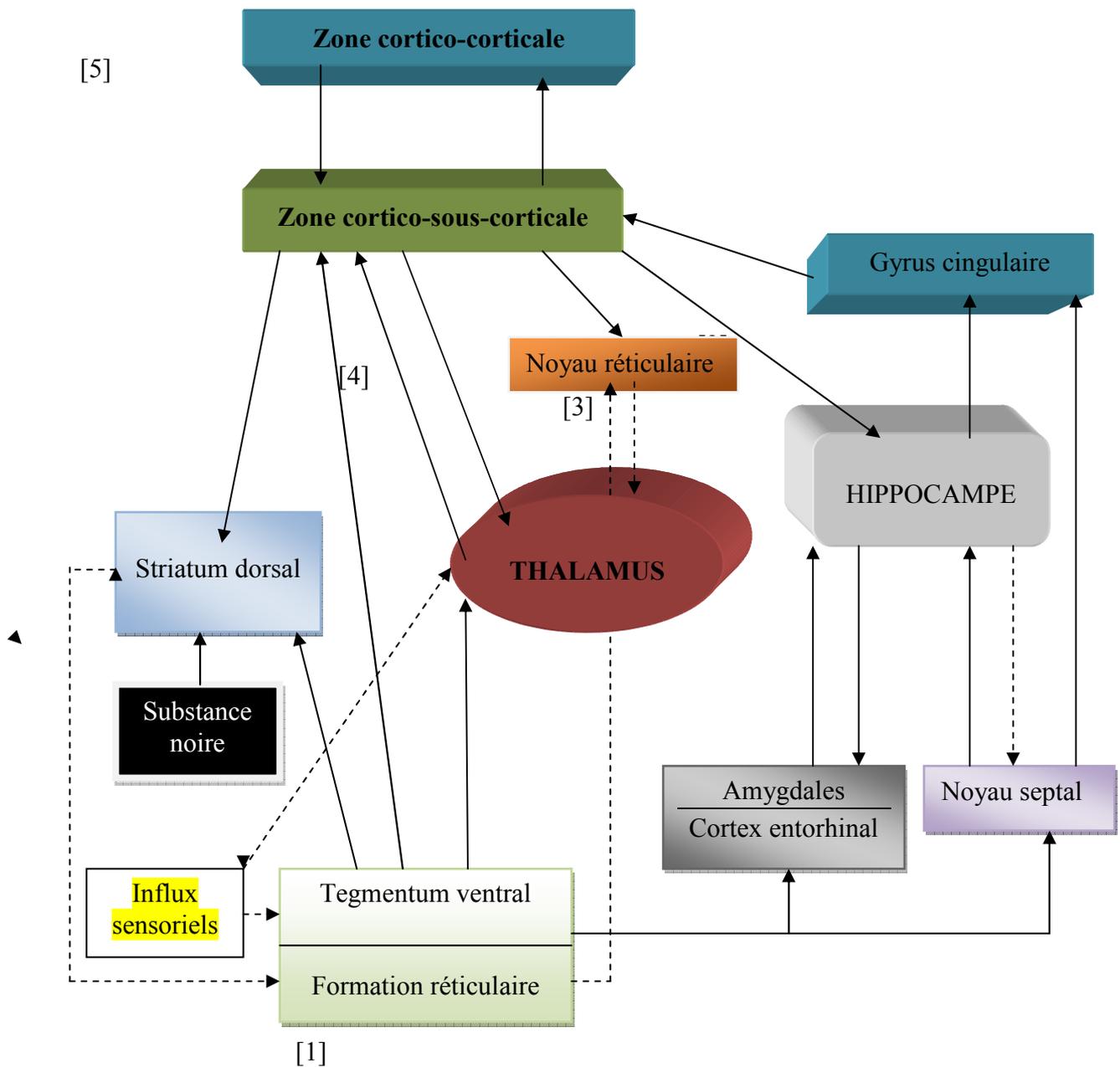


Figure 1: Schéma hypothétique des voies impliquées dans la perte de conscience. [1] dépression de la SRAA aboutissant à [2] une diminution de la biodisponibilité d'acétylcholine et de la réactivité du système limbique bloquant les interactions avec le cortex pré-frontal dorso-latéral prévenant les phénomènes de mémorisation. [3] [4] Fermeture des voies cortico-thalamo-corticales en lien avec la stimulation de l'inhibition GABA-ergique du noyau réticulaire sur le thalamus. [5] Découplage des interactions entre le cortex préfrontal et le cortex pariétal aboutissant [6] à la perte de conscience par dépression de l'activité du cortex préfrontal. D'après (11).

Velly et al. dans une étude récente (13) ont tenté de mettre en évidence les structures impliquées dans la perte de conscience et la réponse aux stimulations nociceptives. Un enregistrement direct de l'activité corticale (EEG) et sous-corticale (ESCoG) était réalisé chez des patients bénéficiant de l'implantation d'électrodes profondes dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson (*figure 2*, p.31). Le sévoflurane et le propofol ont eu pour effet de diminuer l'activité de l'EEG et de l'ESCoG de manière dose-dépendante. Les auteurs notaient que c'était l'activité de l'EEG qui décroissait le plus fortement à la perte de conscience, confirmant les observations précédentes alors que l'ESCoG est modérément affecté. Par ailleurs les paramètres dérivés de l'EEG (analyse spectrale etc.) étaient capables de prédire le passage de la conscience versus l'inconscience contrairement à l'ESCoG qui lui se révélait capable de prédire la réponse motrice à la laryngoscopie contrairement à l'EEG. Ces données sont en faveur du rôle des structures corticales dans la conscience et de structures sous-corticales dans les réponses motrices aux stimulations nociceptives.

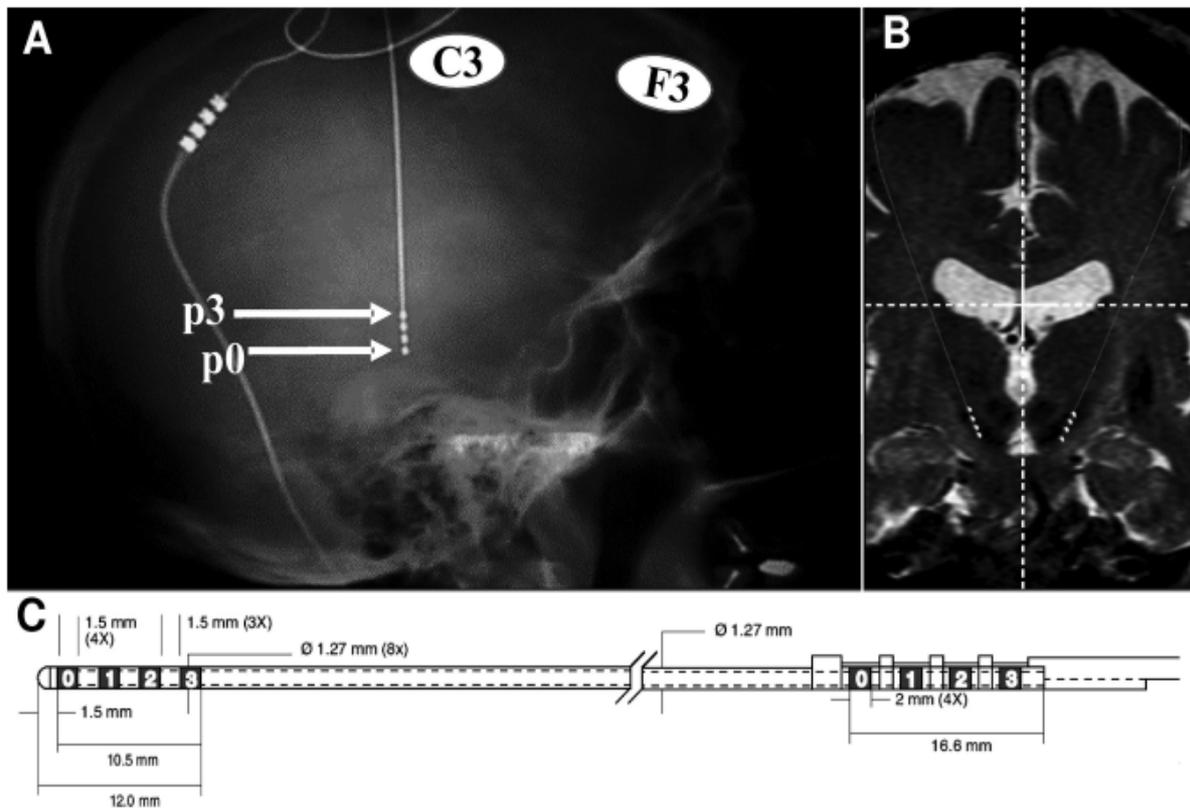


Figure 2 : Radiographie du crâne postopératoire (A) et IRM (B) obtenus après implantation des électrodes quadripolaires au niveau des noyaux sous-thalamiques. (C) Schéma de l'électrode Medtronic® 3387 d'après (13).

B.2.1.2) Bases pharmacologiques

Les cadres conceptuels utilisés encore largement de nos jours pour définir la profondeur de l'anesthésie sont issus de travaux datant de la fin des années 80 avec notamment Pinsker en 1986 (14) puis Prys-Roberts en 1987 (15) qui ont dégagés les trois composantes principales de l'anesthésie générale déjà citées que sont la perte de conscience, l'immobilité et l'absence de réponse aux stimulations (somatique ou végétative). Ce concept proposé par Prys-Roberts considérait la perte de conscience comme un phénomène dichotomique (éveillé/inconscient) et ne se basait que sur la présence d'autres signes cliniques pour définir différents niveaux d'anesthésie.

Plus tard, Kissin (16) en 1993 a amélioré cette description en considérant que l'anesthésie était la résultante de plusieurs actions pharmacologiques distinctes produisant perte de conscience, amnésie, analgésie, anxiolyse, suppression des réactions cardiovasculaires, motrices et hormonales.

Ces deux approches ont pourtant leurs limites. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les réactions motrices ou ventilatoires peuvent être abolies par l'utilisation de curares lors de stimulations nociceptives. De même, les conséquences des interactions hypnotiques-morphiniques sont ignorées alors qu'elles ont une importance cruciale dans la pratique. Par ailleurs, une autre limite tient au fait que ces deux cadres conceptuels sont difficiles à utiliser en pratique car ils favorisent une vision neurobiologique et matricielle de l'anesthésie peu accessible en clinique en regard d'autres paramètres comme l'analyse des effets pharmacodynamiques mesurables (fréquence cardiaque, pression artérielle...) ou le monitoring des concentrations prédites ou mesurées d'agents anesthésiques (10).

La composante « conscience » de l'anesthésie est un phénomène dont la probabilité de disparition dépend de la concentration d'agent pharmacologique au sein du SNC (la probabilité de perte de conscience croît avec la concentration). La connaissance de ces concentrations ne permet pas à proprement parler de définir la profondeur de l'anesthésie mais en permet une appréciation statistique basée sur des études de populations publiées dans la littérature.

Ces notions sont retrouvées dans la définition de la MAC (concentration alvéolaire minimale d'halogéné pour prévenir la réponse motrice à l'incision chez 50% des patients) (*tableau 1*, p.34) ainsi que de la MAC-« awake » (concentration alvéolaire minimale pour laquelle 50% des patients sont éveillés et 50% des patients sont inconscients) qui est trois fois moindre que la MAC (*tableau 2*, p.35) (17). Dans le cadre de l'anesthésie intraveineuse, on définit la CE₅₀ de réveil (concentration plasmatique à l'équilibre pour laquelle 50% des patients sont éveillés et 50% sont inconscients) qui est évaluée à 2µg/ml pour le propofol (18) (*Figure 3*, p.36).

Cependant, comme il s'agit d'une appréciation statistique, la même concentration d'agent peut aboutir à une profondeur d'anesthésie insuffisante ou excessive en fonction des patients, des médicaments co-administrés et de l'intensité de la stimulation nociceptive. Ceci est à la base du rationnel d'utilisation des différents moniteurs de profondeurs de l'anesthésie basés sur des signaux dérivés de l'EEG spontané ou par des potentiels évoqués qui seront développés plus loin.

Halogéné	Age (années)	MAC (atm)	MAC (fraction)
Halothane	1,2	0,0092	1,215
	8,4	0,0087	1,149
	24,9	0,0084	1,110
	42	0,0076	1,004
	81,4	0,0064	0,845
Isoflurane	1,4	0,0165	1,389
	4	0,0160	1,345
	26,1	0,0128	1,076
	36	0,0121	1,017
	64	0,0105	0,882
Sévoflurane	1,7	0,026	1,383
	5	0,0222	1,181
	25	0,026	1,383
	44	0,0190	1,011
	82	0,0122	0,650
Desflurane	1,8	0,0873	1,354
	7,5	0,0816	1,264
	25,6	0,0725	1,124
	48	0,0600	0,930
	69,6	0,0517	0,802

Tableau 1 : MAC des principaux agents anesthésiques inhalés (administrés avec oxygène pur).
D'après (17)

Halogéné	Age (années)	MAC-awake (atm)	MAC-awake (fraction de MAC)
Halothane	43	0,0041	0,550
Isoflurane	24,2 41,5 60	0,00467 0,00408 0,00342	0,348 0,349 0,339
Sévoflurane	6 22,8 40,8 45,9 57,7	0,0078 0,00733 0,00608 0,0063 0,00528	0,321 0,341 0,325 0,350 0,320
Desflurane	25 25,6	0,0260 0,0242	0,359 0,336

Tableau 2 : Age et MAC-awake des principaux gaz anesthésiques. D'après (17)

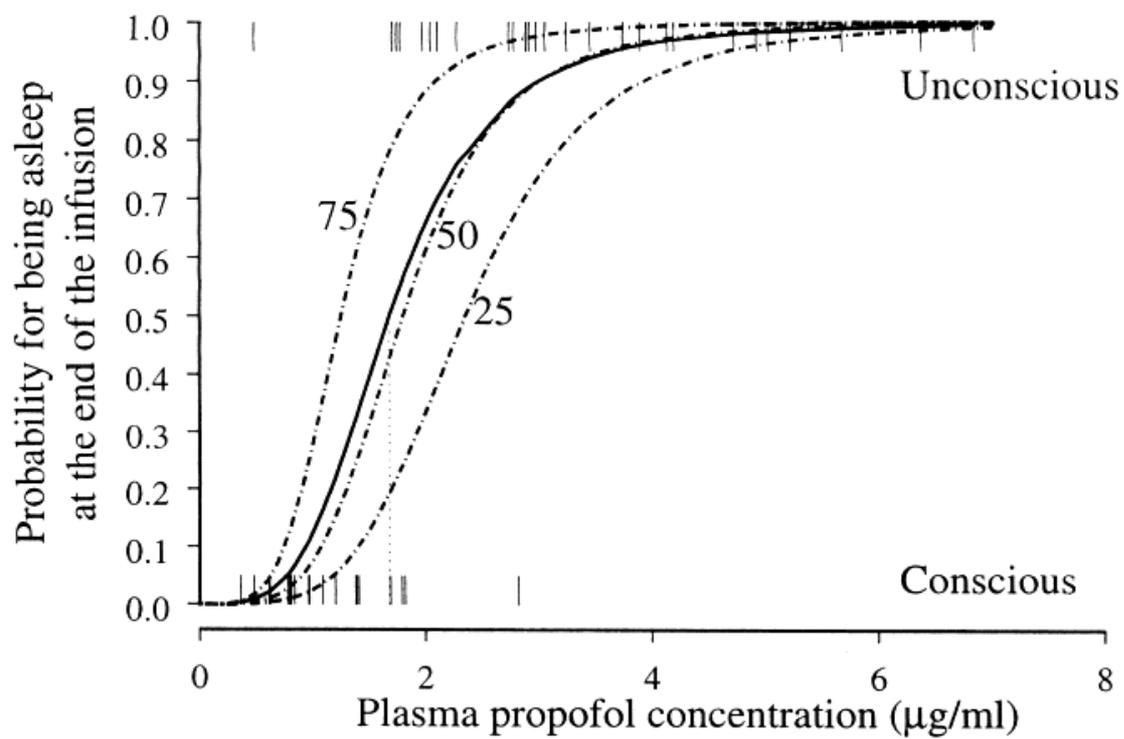


Figure 3 : Représentation sous forme de régression logistique de la probabilité de perte de conscience en fonction des concentrations plasmatiques de propofol et de l'âge. La courbe en gras représente cette probabilité indépendamment de l'âge. D'après (18).

B.2.2) La mémorisation

L'une des fonctions principales de l'anesthésie générale, par la perte de conscience qu'elle induit, est d'assurer au patient à qui elle est prodiguée une amnésie de l'acte chirurgical.

B.2.2.1) Bases neurophysiologiques

Il a été démontré que l'amnésie mettait en jeu des circuits neuronaux complémentaires à ceux impliqués dans la perte de conscience. En effet, Chortkoff et al. (19) ont mis en évidence que la mémorisation pouvait être supprimée par des concentrations d'agents anesthésiques inférieures à celles produisant la perte de conscience. Veselis et al. dans une série d'études utilisant l'électroencéphalogramme (EEG) et la tomographie par émission de positrons (TEP), ont analysé les variations de l'activité cérébrale bloquant la mémorisation au cours du processus de « sédation consciente ». Il en ressort que l'action des agents anesthésiques sur la mémoire épisodique prend place au niveau du cortex pré-frontal postéro-latéral mais aussi au sein du gyrus cingulaire, du noyau thalamique dorso-médial, des aires associatives pariétales et du système limbique (20-22). Ces découvertes nécessitent encore des approfondissements qui seront rendus possibles par les progrès de l'imagerie médicale fonctionnelle et des techniques d'exploration neurophysiologique.

B.2.2.2) Applications cliniques

Le phénomène de mémorisation per-opératoire (MPO) peut prendre deux formes principales. On parle de mémorisation explicite quand elle est rapportée spontanément par le patient ou sollicitée par l'interrogatoire et en relation avec une expérience consciente. Elle est dite implicite quand elle réfère à une expérience inconsciente qui peut produire par la suite des modifications du comportement, de l'humeur, des affects. Dans les deux cas, ce phénomène peut aboutir à

l'apparition de troubles du sommeil, de cauchemars, d'anxiété ou d'irritabilité et peut faire le lit d'un véritable « *syndrome de stress post-traumatique* » ou SSPT (23). Il est possible que ce phénomène se manifeste les premières heures qui suivent l'anesthésie ou apparaisse plus tard (24). La détection d'un tel épisode s'effectue classiquement grâce au questionnaire de Brice modifié (25).

Ghoneim (26) se référant à Liu et al. (27) faisait état d'une incidence globale de 0,2 % (chirurgie obstétricale et cardiaque exclues) dans une large série de patients. Les principaux facteurs de risque retrouvés sont, en plus des antécédents de MPO :

- une anesthésie légère rendue nécessaire par certaines situations critiques (11-43% de MPO en cas de polytraumatisme, 0,4% en cas de césarienne en urgence etc.) ou liée au terrain (1,1-1,5% en chirurgie cardiaque).
- L'utilisation des curares par l'immobilité qu'ils induisent et qui empêche les manifestations motrices en cas d'anesthésie trop légère (la MAC-« awake » étant inférieure à la MAC).
- La résistance de certaines populations aux agents anesthésiques, liée à leurs habits (consommation de tabac, éthyliste chronique, toxicomanie aux opioïdes ou aux amphétamines etc.) (28) mais aussi à des facteurs pharmacogénétiques rendant naturellement certains sujets plus résistants ou plus sensibles que d'autres aux hypnotiques.
- Les erreurs de posologie ou l'absence d'entretien de l'anesthésie (prolongations de la durée de la laryngoscopie en cas de difficultés techniques par exemple).
- Les anomalies lors de l'administration des médicaments anesthésiques, qu'ils soient intraveineux ou inhalatoires.

B.2.2.3) Conséquences

La perception consciente de la douleur au cours de la chirurgie est sans doute l'une des expériences les plus désagréables et les plus angoissantes qui existe. Elle consiste en général à des douleurs liées à la présence de la sonde d'intubation orotrachéale ou directement au niveau du site chirurgical. D'autres sensations sont exprimées a posteriori par les patients comme la sensation de paralysie, de fatigue extrême, d'abandon total voir de mort imminente. A plus long terme, les patients peuvent développer une anxiété, des troubles du sommeil et d'autres manifestations psychopathologiques allant jusqu'au SSPT. Des facteurs prédisposant peuvent être retrouvés comme une pathologie psychiatrique préexistante ou le contexte chirurgical en lui-même (chirurgie carcinologique, etc.). Pour certains patients par contre, cet évènement est sans conséquence notable.

Les implications peuvent être également médico-légales. Domino et al. (29) ont analysé les plaintes répertoriées par l'*American Society of Anesthesiology* (ASA) dont 2 % concernaient des phénomènes d'éveil et de mémorisation per-opératoire. Il est à noter que le nombre de plaintes est très variable d'un pays à l'autre, avec au premier rang les Etats-Unis sans doute en lien avec la pression médico-légale exercée sur les établissements de soins.

Myles et al. (30) ont réalisé à partir de 1993 une enquête de satisfaction après l'anesthésie auprès de 10811 patients interrogés dans la journée qui suivait leur intervention. Plusieurs variables étaient analysées (nausées et vomissements postopératoires, douleurs, mémorisation per-opératoire, rétention urinaire, confusion mentale, insuffisance rénale, etc.). Cette étude incluait la plupart des spécialités chirurgicales courantes sauf l'obstétrique et la pédiatrie. Le taux de satisfaction globale était de 96,8 % alors que 2,3 % des patients étaient moyennement satisfaits et 0,9 % totalement insatisfaits. Des MPO étaient mis en évidence dans 0,11 % des cas. Après analyse statistique, il existait une corrélation très forte entre l'insatisfaction globale et la

MPO (odd ratio (OR) 54,9 et intervalle de confiance à 95 % (IC) 15,7-191).

En France, Leclerc et al. (31) ont analysé en 2001 l'incidence de la mémorisation per-opératoire sur un collectif de 326 patients opérés en chirurgie réglée sous anesthésie générale (cardio-vasculaire et thoracique, ORL, urologie, digestif, gynécologie-obstétrique). L'incidence globale observée est de 0,6 % des patients, ce qui est accord avec les données déjà publiées dans la littérature (*tableau 3*)

<i>Type de chirurgie</i>	<i>Patients interrogés</i>	<i>Patients exclus</i>
<i>Chirurgie viscérale</i>	138	22
<i>Chirurgie ORL et maxillo-faciale</i>	80	19
<i>Chirurgie gynéco-obstétricale</i>	61	82
<i>Chirurgie cardiovasculaire et thoracique</i>	47	4
TOTAL	326	127
Patients avec MPO suspectée ou avérée	2 (0,6 %)	

Tableau 3 : Effectifs selon les types de chirurgie, nombres de patients exclus, cas de MPO et incidence. D'après (31).

B.2.2.4) Moyens de prévention

Les différents auteurs s'accordent pour dire que la qualité de la prémédication joue un rôle important. L'utilisation de benzodiazépines, de part leurs effets anxiolytiques et surtout amnésiants est à privilégier d'autant plus qu'une anesthésie dite « légère » est prévue (32).

Lors de l'induction anesthésique, il faut bien entendu respecter les posologies préconisées et ne pas hésiter à répéter les doses en cas de prolongation intempestive de la durée de laryngoscopie.

L'utilisation de curares, bien que largement recommandée pour faciliter l'intubation oro-trachéale, est à discuter en fonction du contexte chirurgical.

Certains auteurs préconisent le maintien d'une MAC en halogénés d'au moins 0,8-1 si ils sont utilisés seuls, ou au moins à 0,6 en association avec le protoxyde d'azote ou les opioïdes.

Des vérifications techniques régulières s'imposent afin de s'assurer du bon fonctionnement des circuits anesthésiques.

Il est clair que l'expérience de l'anesthésiste est un autre facteur fondamental dans la prévention de la mémorisation per-opératoire. Par l'analyse multiparamétrique qu'il effectue en continu, il ajuste les doses de médicaments anesthésiques en fonction des besoins et concourt ainsi à l'adéquation de l'anesthésie.

Des propos mesurés sont de rigueur au sein du bloc opératoire et toute remarque désobligeante vis-à-vis du patient est à proscrire.

Cependant, malgré une attention active portée sur les paramètres classiques de monitoring (fréquence cardiaque, pression artérielle, concentration expirée d'halogénés etc.), des épisodes d'éveil et de mémorisation per-opératoires surviennent, en lien avec le fait que ces

paramètres ne sont que des reflets imparfaits de la profondeur de l'anesthésie. De surcroît, ils peuvent être pris en défaut par de nombreux facteurs comme la prise de médicaments cardiotropes (bétabloquants, inhibiteurs calciques, etc.) ou la présence d'un stimulateur cardiaque. Ceci est à la base du rationnel de l'utilisation de moyens de monitoring de la profondeur de l'anesthésie, qu'ils soient basés sur l'analyse de l'EEG collecté au niveau frontal ou bien par l'analyse des réponses évoquées par des stimuli auditifs.

Il existe une littérature abondante qui traite de l'intérêt d'un tel monitoring et notamment de l'index bispectral (BIS® monitor, Aspect Medical Systems, Natick, MA). Myles et al. en 2004, dans une étude multicentrique, prospective, randomisée, en double aveugle portant sur 2463 patients considérés à haut risque de mémorisation (33) suggérait que l'anesthésie guidée par le BIS® permettait de réduire ce risque de 82 % (IC 95 % 17-98 %). A contrario, Avidan et al. en 2008 ne pouvait reproduire les mêmes résultats avançant même que l'utilisation du BIS® ne devait pas être utilisée en routine car il ne se révélait pas meilleur que le monitoring des gaz expirés pour un coût supérieur (34). Ce travail a fait l'objet de nombreux commentaires quant à sa méthodologie discutable et l'absence d'extrapolation possible à l'anesthésie intraveineuse totale.

Ainsi, par cet exemple, on voit bien qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de moyen de monitoring de la profondeur de l'anesthésie qui fasse l'unanimité et qu'il s'agit d'un domaine de recherche particulièrement intéressant tant pour l'amélioration de la qualité des soins que pour l'impact financier que cela représente. Bruhn a fait une synthèse des moyens disponibles à ce jour en 2006 (35).

B.2.3) Réponses aux stimuli nociceptifs

B.2.3.1) Caractérisation du type de réponse

Un patient sous anesthésie générale peut présenter plusieurs types de réponses en dehors des réactions « d'éveil » :

- des réponses motrices qui peuvent être supprimées par l'augmentation du degré d'analgésie ou d'hypnose, répondant ainsi à la définition de la MAC (concentration alvéolaire minimale d'halogéné pour prévenir la réponse motrice à l'incision chez 50% des patients). Il est à noter que ces réponses motrices, sans signer un « éveil cortical », peuvent mettre en jeu des boucles réflexes médullaires comme c'est le cas chez les patients en état de mort encéphalique (réflexe de Lazare).
- des réponses neurovégétatives, plus complexes, faisant intervenir les systèmes nerveux sympathique (SNS) et parasympathique (SNPS). Ces deux systèmes complémentaires permettent l'homéostasie et le maintien d'un état « basal » du patient (fréquence cardiaque, pression artérielle, tonus vasculaire, fréquence respiratoire, tonus des voies aériennes, etc.). L'anesthésie, par son effet global « dépresseur » (vasodilatation, inotropisme négatif, myorelaxation des voies aériennes supérieures, broncho-dilatation, etc.) va déstabiliser cet équilibre. De même, les effets « stimulateurs » de la nociception (laryngoscopie, chirurgie etc.) vont entraîner diverses réactions végétatives (tachycardie, hypertension artérielle ou HTA, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, laryngospasme, larmoiement, sudation, etc.). On définit la MAC-BAR comme la MAC permettant de bloquer la réponse adrénérgique chez 50% des patients. Elle équivaut à 1,2-1,5 MAC (36). De même, la CE50 bloquant la réponse adrénérgique est de 13 µg/ml de propofol dans le cadre de l'anesthésie intraveineuse (32).

- des réponses neuroendocriniennes, métaboliques et immunitaires, avec une stimulation de la sécrétion des hormones hypothalamo-hypophysaires (ACTH, GH, AVP etc.) sous l'effet d'afférences sensitives périphériques. Il s'agit d'un mécanisme complexe de défense contre l'agression aboutissant à un état catabolique global (augmentation de la glycogénolyse, catabolisme protidique, lipolyse) et à une rétention hydro-sodée. L'une des conséquences la plus visible en pratique clinique est l'hyperglycémie fréquemment observée dans la période post-opératoire même chez des patients non diabétiques et qui est plurifactorielle (stimulation α -adrénergique sur les cellules β de Langerhans, augmentation de la cortisolémie, augmentation de l'IGF-1 avec ses effets anti-insulinique, etc.) Des effets immunitaires sont également notés avec la sécrétion de cytokines telles que l'IL-1, le TNF- α , l'IL-6 par les leucocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales au sein du tissu lésé produisant la réaction inflammatoire précoce ou « *acute phase response* » (37).

B.2.3.2) Limites de l'interprétation

La base de l'anesthésie est l'ajustement des doses d'agents pharmacologiques nécessaires au contrôle des différentes réactions motrices, végétatives et hormonales et suffisantes pour éviter les effets indésirables qu'ils soient en lien avec un surdosage (hypotension artérielle, bradycardie etc.) ou un sous-dosage (bronchospasme, laryngospasme, tachycardie, HTA, etc.).

La curarisation en bloquant la réactivité motrice est une limite importante. Il en est de même pour la réactivité neuro-végétative qui est très peu spécifique et qui peut être influencée par de nombreux facteurs qu'ils soient pathologiques (état de choc hémorragique, tumeurs neuro-endocrines, etc.) ou thérapeutiques (prise de bêtabloquants, d'inhibiteurs calciques, etc.).

Ainsi, l'anesthésiste effectue souvent une évaluation rétrospective de son action en analysant les conséquences de ses ajustements. Il n'existe pas à ce jour de mesure du niveau d'anesthésie permettant de prédire de manière sûre la réactivité à la stimulation nociceptive.

B.3) Détail sur les différentes fonctions étudiées.

La surveillance instrumentale de la réponse aux stimulations nociceptives a fait l'objet de nombreuses publications. Elles portent sur différentes méthodes dont l'objectif principal est de repérer des modifications du tonus sympathique en réponse à une stimulation et également de les corrélérer avec des concentrations plasmatiques d'agents analgésiques. Cette évaluation de l'équilibre entre nociception et anti-nociception a un intérêt majeur en anesthésie au même titre que la surveillance de la profondeur de l'hypnose. Ces modifications du tonus sympathique peuvent être étudiées à différents niveaux et certains paramètres dérivés de l'EEG et de l'EMG frontal peuvent présenter un intérêt.

B.3.1) Etude de la conductance cutanée.

B.3.1.1) Bases physiologiques

Les variations des propriétés galvaniques de la peau en réponse à des modifications du tonus sympathique sont connues depuis les travaux de Wallin (38) dans les années 80. L'augmentation de l'activité sous-corticale (SRAA, hypothalamus, etc.) et corticale (en particulier le cortex préfrontal) déclenche une augmentation de l'activité sympathique aboutissant à un taux de remplissage variable des glandes sudorales médié par les neurones post-ganglionnaires cholinergiques. En cas de stimulation sympathique, le taux de remplissage des glandes augmente aboutissant à une augmentation de la conductance cutanée (CC). La conductance décroît ensuite parallèlement à leur vidange.

B.3.1.2) Applications cliniques

La corrélation entre la CC et le « stress péri-opératoire » a été étudiée par Storm et al. (39) dans leur article paru en 2002. Les auteurs se proposaient d'évaluer la pertinence des fluctuations de conductance cutanée (FCC) en tant que reflet du stress péri-opératoire médié par le SNS. Le choix de ce modèle était guidé par le fait qu'il semblait indépendant des conditions hémodynamiques des patients contrairement à la pression artérielle et à la fréquence cardiaque qui sont comme nous le savons très peu spécifiques du « stress péri-opératoire ».

L'étude portait sur 11 patients de statut ASA I-II devant bénéficier d'une cholécystectomie par voie coelioscopique sous anesthésie générale par propofol, rémifentanil et rocuronium avec un objectif de BIS® à 40-55. Les patients sous traitement chronique par médicaments affectant le SNS étaient exclus.

Les enregistrements manuels portaient sur le BIS®, la fréquence cardiaque (Fc), la pression artérielle (PA) invasive, la conductance cutanée et ses paramètres dérivés (amplitude des FCC, FCC moyenne) au niveau palmaire et plantaire (zones riches en glandes sudorales) par un système permettant à la fois la stimulation cutanée par un courant électrique standardisé et l'enregistrement de la CC (Med-Storm Innovation, Oslo, Norway) (*Figure 4*, p.47). Un cathéter artériel était mis en place afin de doser les catécholamines circulantes. Ces variables étaient relevées simultanément par trois intervenants et ceci à neuf périodes différentes sur une durée totale de 30 secondes (*Tableau 4*, p.47). Le logiciel utilisé pour collecter les données et les analyser était développé par Labview, National Instruments, USA. La *figure 5* (p.48) montre un exemple de représentation des variables de CC à différents moments stratégiques.

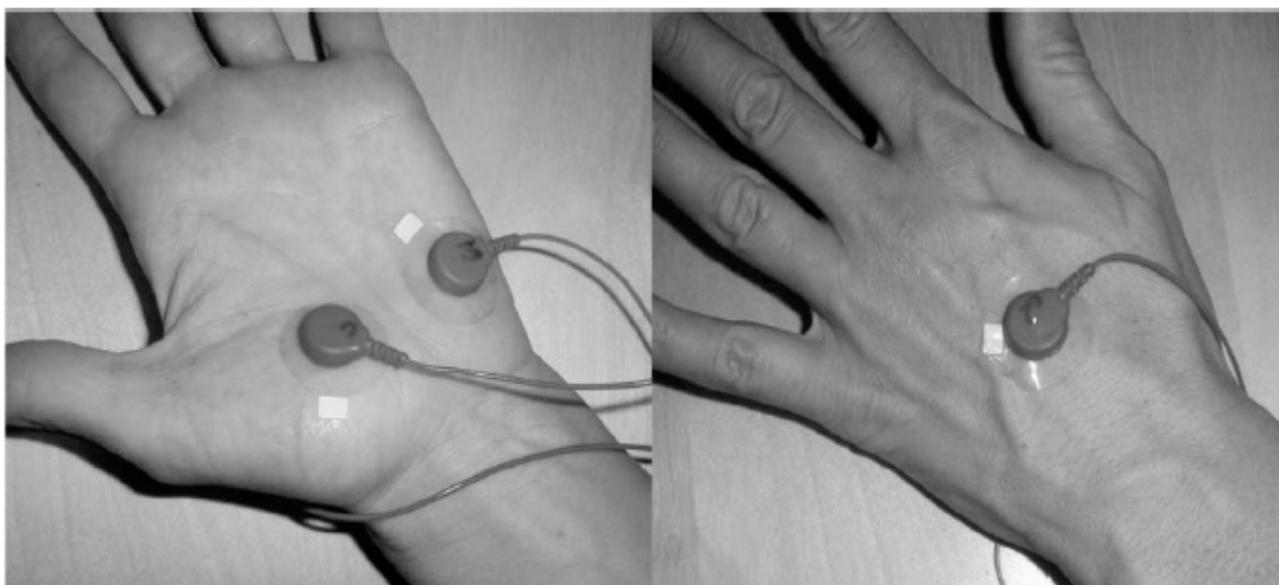


Figure 4 : Mise en place des électrodes de mesure de conductance cutanée (C=éminence thénar, M= éminence hypothénar, R= face dorsale de la main). D'après (43).

1	Patient éveillé, avant l'intervention.
2	A la perte de conscience, avant l'IOT.
3	Juste après l'IOT.
4	Juste avant l'incision.
5	4 min après le pneumopéritoine sans autre stimulation.
6	Pendant la dissection du canal cystique.
7	Pendant la dissection de la vésicule biliaire.
8	Pendant l'extraction de la vésicule biliaire de l'abdomen.
9	30 min après la fin de la chirurgie.

Tableau 4 : Descriptif des neuf périodes au cours desquelles les données étaient relevées. (conductance cutanée, catécholamines circulantes, PAs, PAd, Pam, Fc, BIS®)
D'après (43).

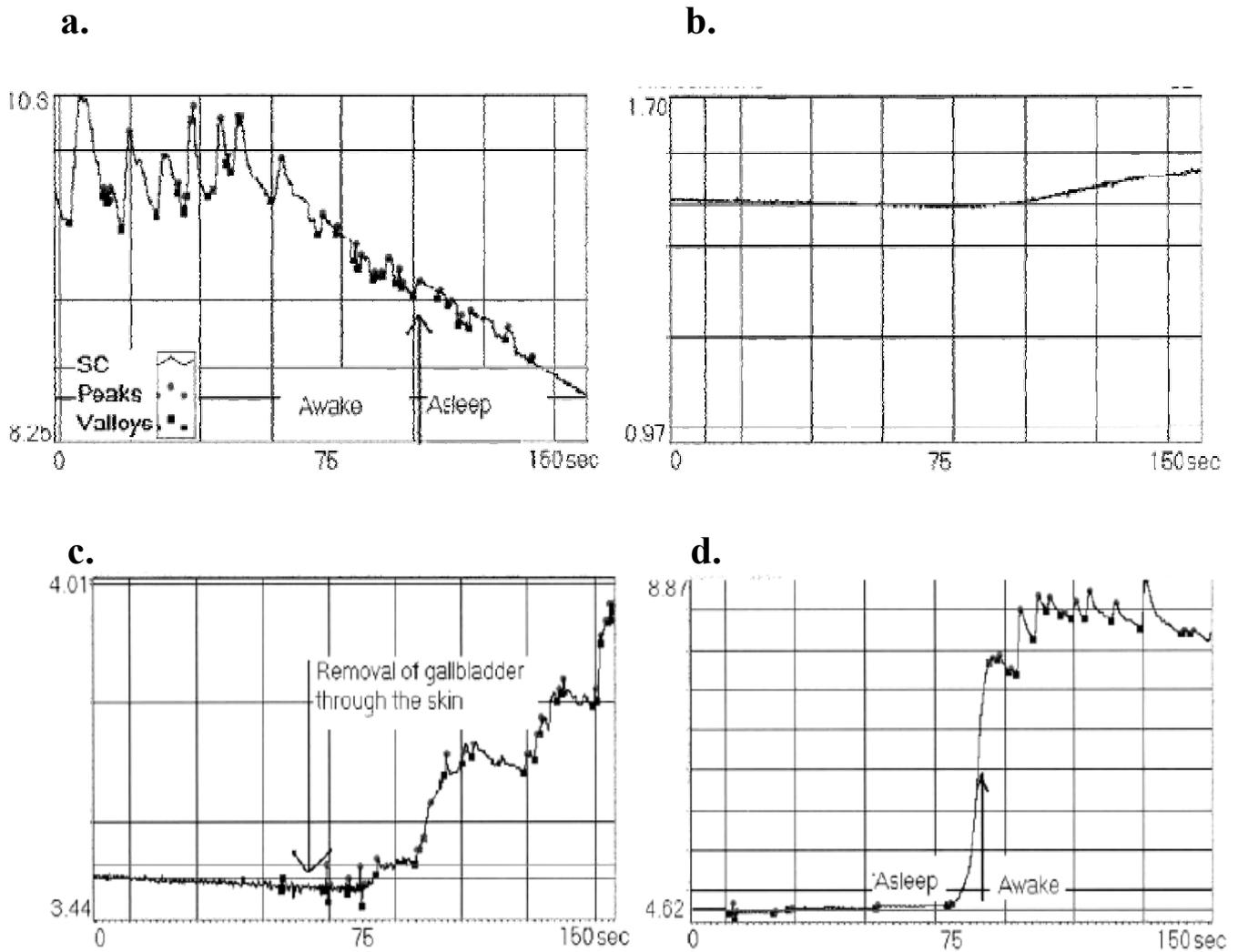


Figure 5 : Enregistrements issus d'un patient (en abscisse le temps en secondes, en ordonnée la CC en microsiemens). **(a)** Après l'induction de l'anesthésie, toutes les variables de CC chutent en dessous des valeurs retrouvées en état d'éveil. **(b)** Pas de variation de CC observée en l'absence de stimulation chirurgicale. **(c)** Pendant le pneumopéritoine et au cours de l'extraction de la vésicule biliaire, les variables de CC changent en nombre et en amplitude et le niveau moyen de CC augmente. **(d)** Quand le patient est éveillé, toutes les variables de CC augmentent. D'après (43).

La conclusion de l'étude était que l'analyse des paramètres dérivés de la CC et notamment le nombre de fluctuations de CC (NFCC) se révélait prometteuse du fait de sa bonne corrélation avec les niveaux de pression artérielle et d'adrénaline sanguine ce qui suggère qu'ils peuvent être représentatifs du « stress » chirurgical. De la même façon, cette corrélation était notée au cours de l'IOT et des stimulations douloureuses. Par contre, les auteurs n'analysaient pas la corrélation entre les variables de CC et les concentrations de rémifentanil au site effet ce qui ne nous permet pas d'extrapoler directement ces paramètres en tant que moniteur de l'analgésie.

Plus tard, ce même auteur se proposait de comparer l'analyse du NFCC à un score de stress clinique et au BIS® pour différencier les situations où les réactions observées chez le patient dépendaient soit d'un défaut d'hypnose ou d'analgésie (40). Quatorze adultes devant subir une cholécystectomie par voie cœlioscopie étaient enrôlés. Etaient exclus les patients sous traitements chroniques par médicaments affectant le SNS ou par anticholinergiques. Les patients bénéficiaient d'une anesthésie intraveineuse totale par propofol et rémifentanil sans curarisation avec un monitoring hémodynamique non-invasif standard, un monitoring par BIS® et un enregistrement ainsi qu'une analyse des paramètres de CC par les moyens déjà cités. A différents moments prédéfinis de l'intervention, le NFCC était comparé à un score de stress clinique gradué de 0 à 5 (*Tableau 5*, p.51).

Si le score clinique était différent de 0 et que le NFCC était supérieur à 1 pour 20 secondes, le patient était considéré comme en état de « stress chirurgical ». Par ailleurs, si le NFCC excédait 2 pour 20 secondes à n'importe quel moment étaient enregistrés également les valeurs de BIS®, de CC et d'amplitude du NFCC par deux observateurs différents. D'autre part, pour étudier si les paramètres de CC différaient dans les situations d'éveil par rapport aux situations avec stimulations nociceptives sans éveil, les variables sus-citées étaient relevées si le NFCC montrait des signes de « stress périopératoire » (1 ou plus par 20 secondes) sur plus de 45 secondes (durée choisie du fait de la latence de réaction du BIS®). Si le BIS® était supérieur à 50 quand le NFCC montrait des signes de « stress périopératoire », le patient était

considéré comme en état d'éveil. Si par contre le BIS® était inférieur à 50 dans les mêmes conditions, on considérait le patient comme subissant seulement une stimulation nociceptive.

Après analyse statistique des résultats, les auteurs dégagèrent une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) de 86 % du NFCC en comparaison du score de stress clinique pour détecter un état dit de « stress périopératoire ». Cette étude montrait bien qu'une anesthésie adéquate ne peut-être évaluée uniquement sur des paramètres hémodynamiques simples. L'analyse du NFCC semble plus sensible et plus spécifique du fait de sa réactivité de l'ordre de 1-2 secondes et ceci pour une durée d'environ 0,7 seconde sans être influencé par les conditions hémodynamiques du patient (hypovolémie, modifications induites par les agents anesthésiques etc.). Les auteurs ont également réussi à distinguer deux types de tendances pouvant éventuellement distinguer défaut d'hypnose ou défaut d'analgésie (*figure 6*, p.51). En situation d'éveil à proprement parler, le BIS®, le NFCC, la CC et ses variations d'amplitude étaient à la hausse alors que le BIS® restait stable et que le NFCC augmentait lors de stimulations nociceptives.

L'explication avancée pour caractériser ce phénomène se rapporte au niveau d'hypnose. Lorsque le patient se réveille pendant ou après la chirurgie, les niveaux d'adrénaline circulante sont élevés et plus importants qu'en cas de stimulation nociceptive isolée (IOT, incision, traction péritonéale etc.). Ceci aboutit à des niveaux de stimulation sympathique différents et donc des paramètres de CC différents.

	Score de stress clinique
Pression artérielle systolique >130 mmHg	1
Toux	1
Larmoiements	1
EMG frontal >50	1
Mouvements	1

Tableau 5: Score de stress clinique. D'après (44).

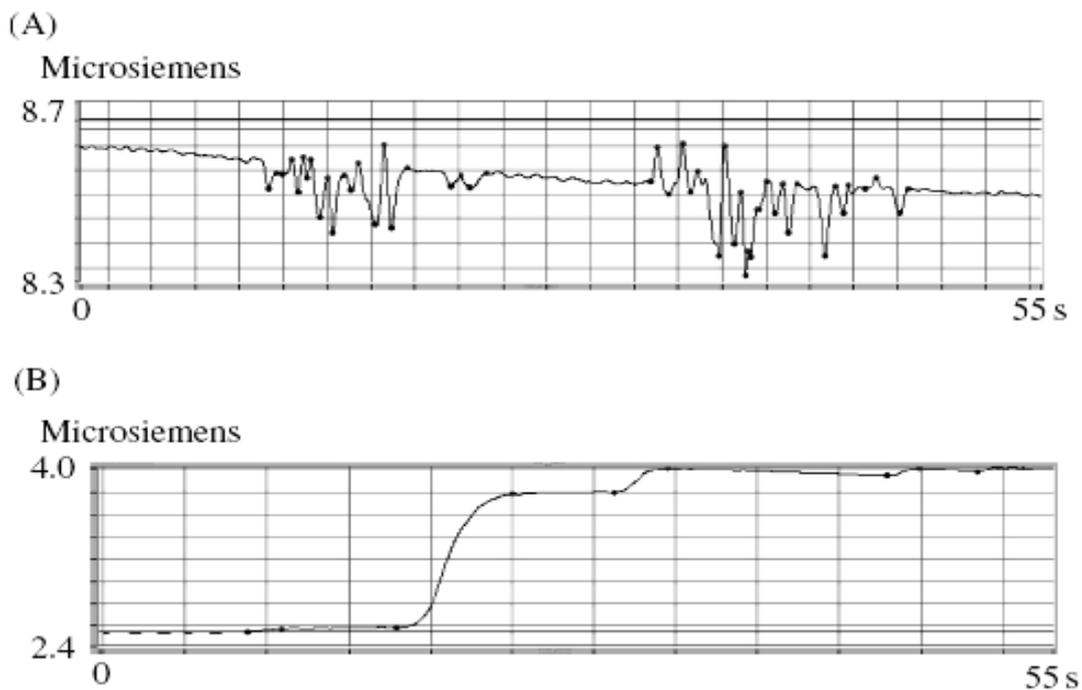


Figure 6 : Différentes tendances de CC distinguant défaut d'hypnose ou d'analgésie.

- (A) Enregistrement des tendances d'un patient avec probablement une hypnose adéquate mais un défaut d'analgésie démontré par une augmentation du NFCC sans augmentation de la CC ni de l'amplitude du NFCC alors que le BIS® est inférieur à 50.
- (B) Enregistrement des tendances d'un patient avec probablement une hypnose inadéquate et un possible éveil avec ascension des valeurs de toutes les variables et BIS® supérieur à 50.

D'après (44).

Une publication a cherché à comparer les paramètres dérivés de la CC au BIS® afin de monitorer l'émergence de l'anesthésie générale au sévoflurane et rémifentanil avec des résultats plutôt encourageants (41). Ceci n'a pas été confirmé avec l'anesthésie intraveineuse totale, le BIS® se révélant plus fiable et malgré l'utilisation d'autres paramètres dérivés de la CC (42). Une étude les comparant à l'entropie au cours de l'IOT, d'une stimulation téτανique et du réveil a également été publiée avec une efficacité comparable pour prédire l'émergence de l'anesthésie (avec tout de même un avantage pour le RE qui semble plus rapide) et semblant supérieure au delta-RE pour mesurer le stress lié à l'IOT et à la stimulation téτανique (43).

Nous avons donc avec les paramètres dérivés de la CC une première approche de surveillance instrumentale des réactions à des stimulations nociceptives qui fait encore de nos jours l'objet de nombreux protocoles de recherche clinique.

B.3.2) Analyse du diamètre pupillaire.

B.3.2.1) Bases neurophysiologiques (44)

Le diamètre pupillaire est contrôlé par l'activité de deux muscles lisses. Le premier est un muscle circonférentiel dépendant du SNPS et responsable de l'iridoconstriction (commande située au niveau du tronc cérébral). Le second s'étend de la racine de l'iris vers le muscle circonférentiel de façon radiale, dépendant du SNS et responsable de l'iridodilatation. Cette innervation sympathique prend son origine au niveau thalamique par des neurones excitateurs descendants qui vont rejoindre le niveau C8-T2 de la moelle épinière ou autrement appelé centre cilio-spinal, siège des seconds neurones. Ces derniers cheminent dans les chaînes sympathiques via l'apex pulmonaire pour rejoindre le ganglion cervical supérieur, siège des troisièmes neurones qui vont rejoindre l'orbite le long de l'artère ophtalmique et de la division ophtalmique du nerf trijumeau (V1). Les fibres dilatatrices contiennent des récepteurs α -adrénergiques. Elles répondent aux variations du tonus sympathique grâce à la noradrénaline libérée par les troisièmes neurones ainsi qu'aux catécholamines circulantes (*figure 7*, p.54).

La boucle du réflexe photomoteur (RPM) assure le rétrécissement du diamètre pupillaire en réaction à la lumière ou myosis (*figure 8*, p.55). Elle débute au niveau rétinien par les fibres neurosensorielles issues de la rétine nasale qui vont rejoindre le tractus optique contro-latéral après décussation au niveau du chiasma alors que les fibres temporales se poursuivent dans le tractus homo-latéral. Par la suite, ces fibres rejoignent le colliculus supérieur, l'aire pré-tectale et enfin le noyau oculomoteur accessoire parasympathique du III (noyau d'Edinger-Westphal) ou le centre cilio-spinal (C8-T2). Les fibres du noyau parasympathique du III se dirigent vers le ganglion ciliaire où elles font relais puis se terminent dans le muscle sphincter de la pupille. Cette double-innervation sympathique et parasympathique directe et croisée explique l'existence d'un RPM direct et consensuel.

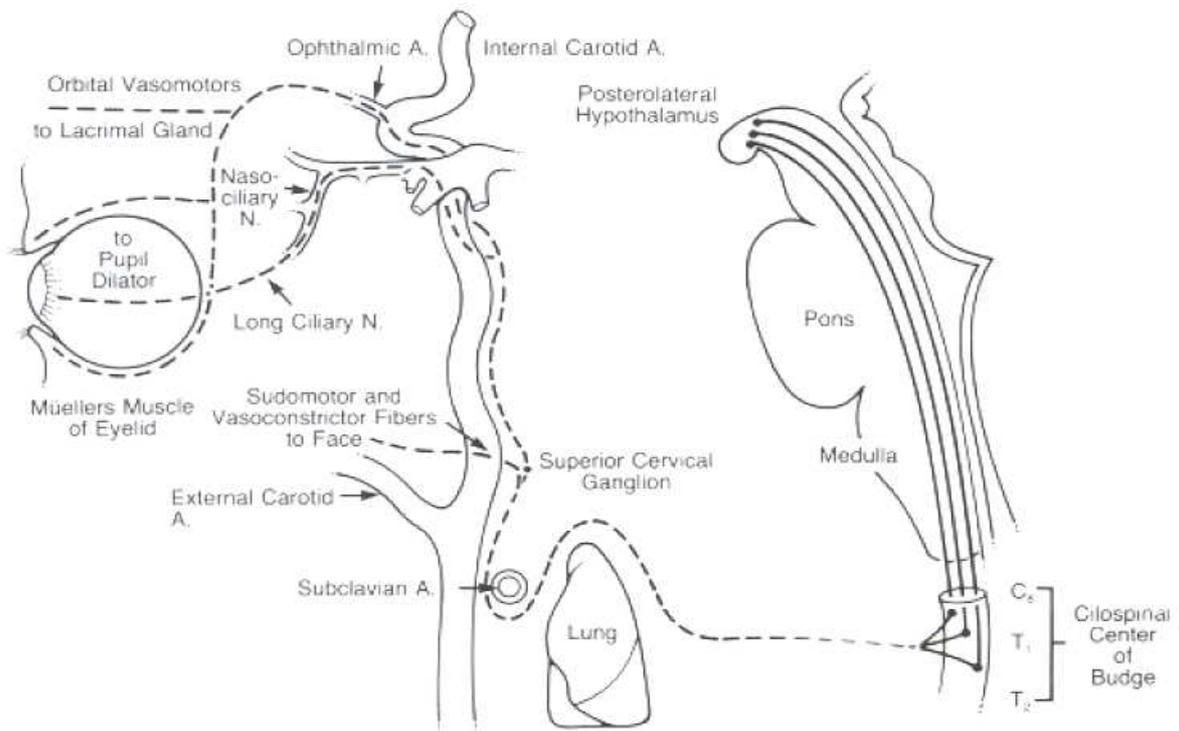


Figure 7 : Voies sympathiques iridodilatatrices d'après (44)

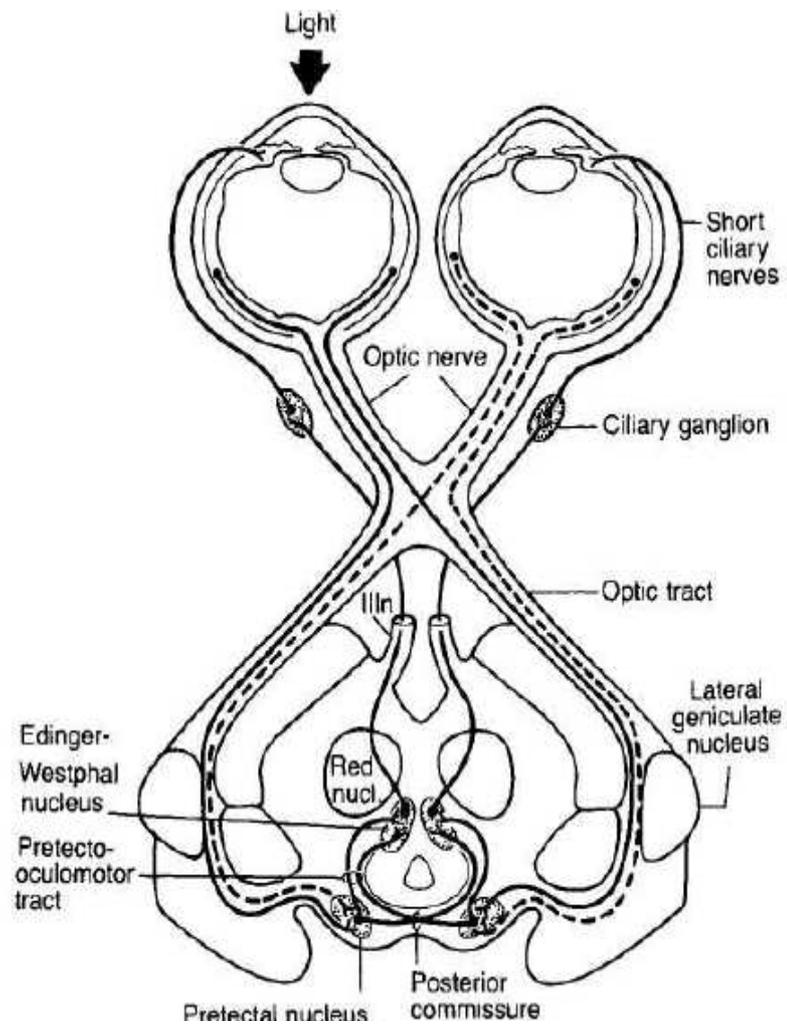


Figure 8 : Neuroanatomie du RPM d'après (44)

B.3.2.2) Applications en anesthésie

Les stimulations nociceptives ont pour effet de dilater les pupilles chez le sujet éveillé ou anesthésié. Cette dilatation est secondaire à l'activation du SNS chez le sujet éveillé mais semblerait plutôt en lien avec une inhibition du noyau parasympathique pupilloconstricteur chez le sujet anesthésié (45). Les agents halogénés, l'atropine, les catécholamines provoquent une mydriase. Le propofol, le thiopental, la lidocaïne et les curares n'altèrent pas la réactivité pupillaire.

La réponse réflexe à une stimulation lumineuse dépend de la concentration en hypnotique s'il est administré seul (46). Si on applique une stimulation nociceptive, cette réponse à la lumière est plus marquée et la dilatation pupillaire également. Il est important de noter que ces réactions semblent exister malgré l'administration de bêtabloquants. Des doses croissantes d'alfentanil administrées à des patients anesthésiés par isoflurane (0,8 %) entraînent une diminution dose-dépendante de la réactivité pupillaire alors que la réactivité lumineuse non nociceptive est conservée (47). On voit dès lors que l'analyse des variations du diamètre pupillaire présente un intérêt tout particulier du fait de sa représentativité potentielle de la composante « analgésie » d'une anesthésie générale.

En 2003, Barvais et al. ont étudié la relation entre la Ce de rémifentanil et les variations de réactivité et de diamètre pupillaire (48). Ce travail portait sur le principe bien intégré que l'appréciation clinique de l'effet analgésique des opioïdes se faisant sur des paramètres imprécis déjà cités (pression artérielle, formation de larmes, sueurs etc.) et que de nombreux facteurs confondants pouvaient intervenir. Il se basait également sur les travaux de Larson et al. (46) qui trouvait une bonne corrélation entre les concentrations d'alfentanil et les variations du diamètre pupillaire. Cette étude incluait 12 patients ASA I-II bénéficiant de chirurgies périphériques mineures sous anesthésie générale utilisant une AIVOC de propofol et de rémifentanil. Après induction de l'anesthésie par propofol et obtention de la perte de connaissance (LOC), le rémifentanil était titré par paliers successifs de

1 à 5ng.ml⁻¹. A l'état d'éveil, à la LOC et à chaque palier de rémifentanil étaient relevés la Fc, la PA et les valeurs de BIS®.

Le diamètre pupillaire et sa dilatation maximale étaient mesurés par un pupillomètre infrarouge portable sans influence du réflexe à la lumière (Colvard infrared pupillometer ; OASIS Medical inc., Glendora, CA, USA) à la fin d'une stimulation téτανique de 100 Hz appliquée pendant 10 secondes au niveau du nerf ulnaire. Après enregistrement et analyse des résultats, les auteurs mettaient en évidence qu'en dehors de toute stimulation nociceptive et en comparaison avec sa taille à la LOC, la taille de la pupille était statistiquement moindre à partir d'une Ce rémifentanil de 2ng.ml⁻¹ (2,07 (0,48) mm). En comparaison avec la taille de la pupille à 1ng.ml⁻¹ (3,02 (1,24) mm), celle-ci était significativement moindre à une Ce rémifentanil de 3, 4 et 5 ng.ml⁻¹ et ceci avant la stimulation téτανique. Après stimulation téτανique à la LOC (5,69 (1,42) mm) et en dehors des situations où la Ce rémifentanil était de 1ng.ml⁻¹ (4,25 (1,21) mm), toutes les mesures de diamètre pupillaire étaient inférieures à 2,5mm et significativement moindres.

Une décroissance progressive de la dilatation pupillaire en réponse à la stimulation téτανique était retrouvée et devenait de moins en moins réactive à partir d'une Ce rémifentanil de 2ng.ml⁻¹. Une relation linéaire était ainsi retrouvée entre la dilatation pupillaire en réponse à une stimulation téτανique de 100 Hz et la Ce rémifentanil. La conclusion de l'étude était que chez ces patients ASA I, l'adjonction de rémifentanil jusqu'à des cibles atteignant 5ng.ml⁻¹ produisait une dépression dose-dépendante de la réactivité pupillaire après stimulation nociceptive et que cette réactivité était meilleur que la PA, la Fc ou le BIS® pour apprécier la Ce rémifentanil. Ce nouveau paramètre pourrait donc potentiellement être utilisé comme indicateur indirect du niveau d'analgésie.

En 2006, Constant et al. ont testé l'hypothèse selon laquelle l'analyse du reflexe pupillaire pouvait être également un estimateur de l'analgésie chez l'enfant, meilleur que les variations des paramètres hémodynamiques ou que le BIS® (49). En effet, une extrapolation directe des résultats obtenus chez l'adulte semblait impossible en raison d'une part des modifications du système nerveux autonome avec l'âge mais aussi avec la mise en évidence d'une moindre réactivité pupillaire reflexe chez l'enfant.

Dans cette étude, 24 enfants âgés de 2 à 15 ans devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique du membre inférieur étaient inclus. L'anesthésie générale était induite par sévoflurane (6 %) avec un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote (50:50). L'IOT était pratiquée et la concentration délivrée de sévoflurane était réduite pour obtenir 1,5 MAC pendant 15 minutes définissant un état d'équilibre (cette valeur étant supérieure à la MAC pour des raisons éthiques et inférieure à la MAC-BAR permettant ainsi les réponses hémodynamiques). L'incision cutanée était réalisée et 2 groupes étaient alors formés. Un groupe de 16 enfants (groupe 1) bénéficiait de l'administration d'un bolus d'alfentanil ($10\mu\text{g.kg}^{-1}$) 1 minute après l'incision et un deuxième groupe de 8 enfants (groupe 2) au bout de 2 minutes. Les pupilles étaient monitorées par un système de pupillométrie infrarouge (Synapsis SA France, Marseille). Le diamètre pupillaire (DP), la Fc, la Pas, la Pad et le BIS® étaient enregistrés avant l'induction, juste avant l'incision et toutes les 30 secondes pendant 4 minutes après l'incision.

La *figure 9* (p.59) illustre la réponse pupillaire et la Fc en réponse à l'incision cutanée à 1,5 MAC de sévoflurane. Les auteurs constataient que la réponse hémodynamique (Fc) à l'incision était assez faible (+11 % dans le groupe 1 et +12 % dans le groupe 2) mais statistiquement significative en regard des variations du DP (+200 % environ dans les 2 groupes). Le DP retrouvait sa taille d'origine 2 minutes après l'injection d'alfentanil dans les 2 groupes. Les variations des valeurs de BIS® liées à l'incision ou à l'injection d'alfentanil n'étaient pas significatives.

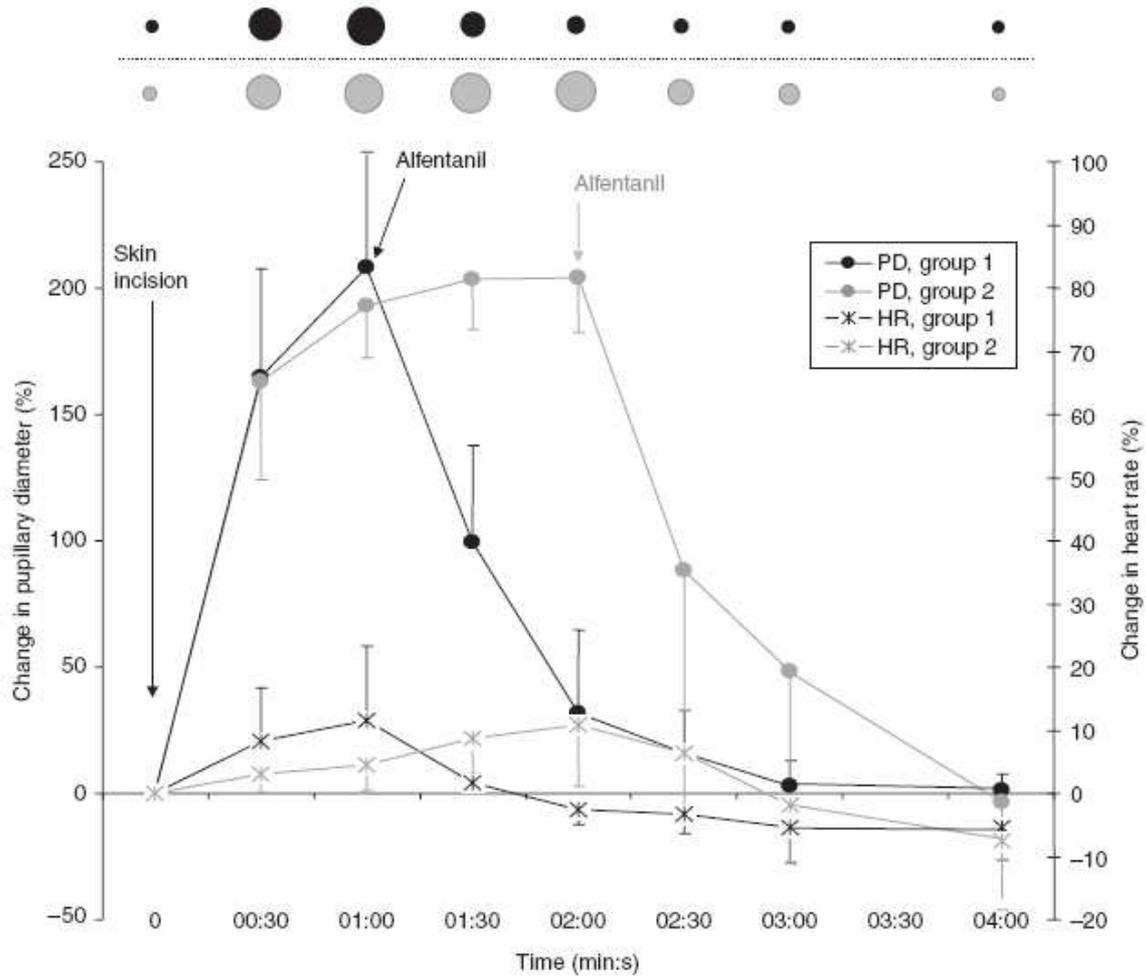


Figure 9 : Variations du DP et de la Fc mesurés après l’incision cutanée et après injection d’alfentanil à 1 min (groupe 1, en noir) et 2 min (groupe 2, en gris). La taille de la pupille correspondante est illustrée à la partie supérieure de la figure. D’après (49).

Les auteurs insistent sur le fait que les opioïdes possédaient une activité myotique intrinsèque dose-dépendante dont les voies sont encore imparfaitement connues (ceci constituant une réserve à ce mode de monitoring) et qu'ils induisaient également une diminution dose-dépendante du DP après stimulation nociceptive sous anesthésie ce qui avait été démontré dans les études précédentes. Par ailleurs, l'effet de l'alfentanil sur le DP était rapide et constant chez tous les patients restaurant les valeurs pré-incisionnelles dans les 2 minutes. De plus la pupilloconstriction induite par l'alfentanil suit la décroissance des valeurs de Fc et de PAs suggérant que l'analyse des variations du DP pourrait être utilisée pour évaluer la balance analgésique induite par les opioïdes chez l'enfant.

D'autres études ont été effectuées dans ce cadre, notamment celle de Larson et al. en 1993 (45). Le but était d'évaluer la pertinence de l'analyse des variations du DP pour déterminer le niveau sensitif prodigué par une analgésie péridurale lombaire (APDL) chez des patients sous anesthésie générale. Les patients subissaient des stimulations téaniques ascendantes au niveau des différents dermatomes théoriquement couverts par l'APDL. Une augmentation du DP de plus de 50 % en réponse à la stimulation permettait de définir le niveau supérieur du bloc avec une bonne corrélation apparente en regard des niveaux sensitifs évalués une fois les patients éveillés.

Des résultats encourageants ont également été publiés par Huybrechts et al. en 2006 (50) chez des patients devant bénéficier d'une thoracotomie sous anesthésie générale et épidurale thoracique combinées. L'anesthésie par propofol et rémifentanil, associée à un débit continu de ropivacaïne 0,5% (5ml/h) était guidée par l'analyse des variations du DP en réponse à des stimulations téaniques au niveau de 3 dermatomes prédéfinis (C8-T2-T4). Le débit continu d'anesthésique local était adapté en fonction des réponses obtenues selon un protocole pré-établi avec une Ce rémifentanil constante. (0,5 ng/ml). Les niveaux « réels » de bloc sensitif obtenus étaient tout à fait concordants et les scores de douleur très satisfaisants en post-opératoire.

B.3.3) L'entropie.

L'entropie est une mesure quantitative du degré de désordre et de hasard régnant au sein d'un système clos au sens thermodynamique et métabolique du terme (51). Cette théorie fût appliquée au pouvoir spectral d'un signal et notamment celui de l'EEG (52) et ainsi à l'anesthésie (53). Cette technologie dérive des travaux de Shannon et Weaver en 1949 définissant l'entropie au sein de la « Théorie de l'information » (54).

B.3.3.1) Bases théoriques

A l'état d'éveil, le signal EEG est irrégulier, complexe et imprévisible (valeur d'entropie élevée). En induisant une anesthésie générale par contre, il devient plus ordonné et prédictible modifiant ainsi grandement la puissance du spectre de fréquences aboutissant à une diminution de l'entropie parallèlement à l'approfondissement de l'anesthésie. Il est important de préciser que l'entropie a été développée pour analyser les effets des drogues agissant sur les récepteurs GABA comme le propofol ou le sévoflurane par exemple et que l'utilisation de protoxyde d'azote ou de kétamine rend son interprétation délicate.

B.3.3.2) Applications en anesthésie

Grâce à un moniteur particulier évaluant la profondeur de l'anesthésie (Datex-Ohmeda S/5 TM Entropy Module® actuellement devenu GE Healthcare, Helsinki, Finlande) dont l'algorithme de calcul est publié (contrairement au BIS®), il est possible de mesurer l'entropie spectrale du signal EEG dans différentes plages de fréquences. On distingue donc la SE ou « State Entropy » entre 0,8 et 32 Hz (spectre issu de l'EEG prédominant) dont la valeur varie entre 91 (patient éveillé) et 0 (EEG plat) ainsi que la RE ou « Response Entropy » représentant le spectre total entre 0,8 et 47 Hz conjointement à l'enregistrement de l'activité électromyographique frontale ou FEMG (55).

L'enregistrement s'effectue simplement grâce à un bandeau muni de 3 électrodes à usage unique.

La composante SE est représentative du degré d'hypnose et en respectant les conditions d'utilisation, ses performances sont comparables à celles obtenues avec le moniteur BIS® (56,57). De surcroît, son algorithme de calcul lui confère des avantages théoriques sur le BIS® et notamment le fait que sa valeur serait fiable quelque soit l'âge et le statut neurologique sous-jacent du patient étant donné qu'elle n'est pas établie à partir d'une base de données.

De nombreux articles ont tenté de mettre en avant cette méthode de monitoring comme possible indicateur de balance analgésique, notamment par sa composante RE et plus précisément l'élargissement de la différence RE-SE. Lorsque l'activité EMG est nulle, les valeurs de SE et de RE sont égales. En cas de stimulation nociceptive intense, l'activité EMG frontale augmente et donc la valeur de RE aussi. Une augmentation de la différence RE-SE de 5 à 10 unités (échelle graduée de 0 à 100 avec des objectifs classiques compris entre 40 et 60) pourrait indiquer une analgésie insuffisante (58). Les résultats des différentes études sont assez contradictoires.

En 2004, Vanluchene et al. ont comparé les valeurs de SE-RE avec le BIS® lors de la perte de la réponse verbale à la commande et lors d'une stimulation nociceptive sans mettre en évidence d'avantage pour l'une ou l'autre méthode lors de cette dernière (59). De même, dans une étude publiée par Takamatsu et al. en 2006 portant sur 40 femmes anesthésiées par sévoflurane à différentes concentrations et monitorées à la fois par le BIS® et le module d'entropie Datex Ohmeda S/5®, il n'a pas été possible de différencier sur les valeurs de RE-SE les intensités croissantes des stimulations électriques téaniques appliquées rendant sa pertinence discutable comme moniteur d'analgésie (60). Valjus et al. en 2006 ont étudié la sensibilité de la RE vis-à-vis de la SE pour détecter une stimulation nociceptive. Sur un modèle d'anesthésie générale par propofol/protoxyde d'azote et rémifentanil ou esmolol à la place de l'opioïde, la RE ne s'est pas révélée plus pertinente que la SE pour guider l'administration d'analgésique (61).

Par la suite, Aho et al. en 2009 ont montré que la différence RE-SE ne pouvait être utilisée comme indicateur fiable de niveau de nociception sur des patientes anesthésiées par propofol, protoxyde d'azote avec ou sans rémifentanil et sans curare du fait de la contamination que représente le signal EMG sur la SE qui en augmentant artificiellement sa valeur réduit la différence RE-SE (62).

Par contre, Wheeler et al. dans un article paru en 2005 a étudié les variations de RE-SE à différents niveaux d'anesthésie à l'isoflurane et de curarisation en réponse à des stimulations nociceptives avec des résultats objectivant un intérêt potentiel du RE reflétant la FEMG dans leur détection (63).

Ces différentes données contradictoires mettent en avant le fait que d'autres études sont nécessaires pour préciser la place de l'entropie dans le monitoring de la balance nociception / antinociception.

B.3.4) Analyse de la contractilité du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO).

De nombreux travaux ont été effectués concernant les effets des agents anesthésiques sur la contractilité du SIO et les implications cliniques possibles en termes de monitoring de la profondeur de l'anesthésie. En effet, il a été démontré que le tonus spontané et la contractilité du SIO en réponse à une stimulation mécanique étaient dépendant de la concentration en agents halogénés (64). De plus, s'agissant de fibres musculaires lisses, le SIO n'est pas affecté par l'utilisation d'agents myorelaxants rendant son utilisation possible même sous curares. Ces travaux datant de la fin des années 80 ont vite trouvé leurs limites en rapport avec une grande variabilité interindividuelle et l'absence de réelle reproductibilité des mesures.

Dès 1987, Erickson et al. ont mis en évidence des limites à l'utilisation des données tirées de l'analyse de la contractilité du SIO. L'étude portait sur 26 adultes devant bénéficier de chirurgies sous anesthésie générale par isoflurane. Un dispositif de mesure de la contractilité du SIO (Lectron 301, Antec Systems) était mis en place permettant de mesurer la contractilité spontanée et provoquée par gonflement intermittent d'un ballonnet sous différentes concentrations d'isoflurane et à l'incision cutanée. La MAC pour ces 26 patients était évaluée à 1,13 % d'isoflurane et il n'était pas retrouvé de corrélation entre les modifications de contractilité provoquées du SIO, les réactions motrices et les réactions hémodynamiques à l'incision cutanée.

En 1989, Sessler et al. publiaient également des résultats peu probants chez des patients anesthésiés par halothane ou par l'association protoxyde d'azote et alfentanil. La mesure de la contractilité spontanée du SIO ne permettait pas de mieux prédire les mouvements à l'incision cutanée que la dose d'alfentanil administrée.(65)

Isaac et al. ont cherché à mettre en évidence une association entre la contractilité du SIO et la mémorisation per-opératoire chez 20 sujets anesthésiés au propofol (66). Ils arrivaient effectivement à distinguer les sujets conscients et inconscients en analysant la contractilité du SIO sans être en mesure de prouver que ces variations pouvaient prévoir un risque de MPO.

Ces derniers travaux et beaucoup d'autres ont prouvé le manque de pertinence de ce type de monitoring il y a maintenant de nombreuses années à en juger par l'ancienneté des publications. Le SIO étant modulé par de très nombreux paramètres qu'ils soient physiologiques, physiopathologiques ou pharmacologiques, il semble difficile à appréhender comme indice fiable de profondeur d'anesthésie et de prédiction de réactivité aux stimulations nociceptives.

C) Onde de photopléthysmographie et variabilité de la fréquence cardiaque

L'algorithme de calcul du SSI étant basé comme nous le verrons plus tard sur les variations d'amplitude du signal de photopléthysmographie et de l'intervalle R-R de l'ECG, il est nécessaire de détailler au préalable ces 2 paramètres.

C.1) Variabilité de la Fc (HRV).

C.1.1) Bases physiologiques.

L'analyse de la variabilité de la Fc (Heart Rate Variability ou HRV) a d'abord été étudiée en cardiologie pour évaluer l'activité du système nerveux autonome (SNA). En réalité, cette variabilité est sous la dépendance de nombreux facteurs tels que l'activité du SNA mais aussi la ventilation, la thermorégulation et le système rénine-angiotensine-aldostérone (67). Il a été démontré que cette HRV avait une valeur pronostique dans des pathologies telles que le post-infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque ou chez le transplanté cardiaque et permettait d'évaluer l'impact des thérapeutiques instaurées (68).

La HRV rend compte du fait que la Fc est en fluctuation permanente autour d'une valeur moyenne sur un intervalle de temps donné. Ceci est comme nous l'avons dit sous l'influence de nombreux facteurs de régulation physiologique et il existe plusieurs méthodes d'analyse.

La première, la plus simple mais la moins discriminante est l'analyse temporelle. Il s'agit d'une simple appréciation de la variance ou de l'écart type de l'intervalle R-R mais ne permettant une évaluation fine de cette variabilité.

La seconde, plus précise mais plus complexe est l'analyse spectrale par décomposition du signal en somme de plusieurs sinusoïdes en utilisant la méthode mathématique de transformée rapide de Fourier (FFT). Il s'agit de la méthode la plus utilisée et elle comporte 3 composantes principales :

- Les très basses fréquences (0,02 Hz-0,08Hz) représentatives du tonus vaso-moteur, de la thermorégulation et de facteurs neuro-hormonaux comme l'ont montré Akselrod et al. dès 1981(69).
- Les basses fréquences (0,08 Hz-0,15 Hz) influencées par les tonus sympathique et dans une moindre mesure parasympathique ainsi que par le baro-réflexe étudié par Larsen et al. (70).
- Les hautes-fréquences (0,15 Hz-0,45Hz) en rapport avec les influences de la ventilation sur le tonus parasympathique principalement ou « arythmies respiratoires » avec augmentation de la Fc à l'inspiration et diminution de celle-ci à l'expiration (71).

La troisième méthode regroupe les analyses dites « non-linéaires » permettant d'étudier la complexité du signal. On en distingue 2 principales :

- L'analyse de l'entropie approximative évaluant la prédictibilité et la régularité du signal par rapport à un modèle mathématique. L'entropie augmente lorsque le signal devient aléatoire et diminue si le signal respecte la loi de la série (72).
- L'analyse fractale, méthode décrite pour étudier la croissance axonale, évalue le nombre et la complexité des paramètres influençant la HRV. Plus leur nombre est élevé, plus le signal varie autour de sa valeur moyenne et plus sa dimension fractale est élevée. A l'inverse, si un des facteurs disparaît, sa dimension fractale diminue (73).

Ces types d'analyses basés sur les méthodes non-linéaires et la théorie du chaos font l'objet d'un intérêt tout particulier actuellement. En effet, il semble désormais clairement établi que les mécanismes impliqués

dans la régulation du système cardio-vasculaire interagissent de manière non-linéaire. En 2005, Perkiömäki et al. ont publié une revue de la littérature concernant ces méthodes d'analyse de la HRV et ont insisté sur leurs très bonnes performances en regard des méthodes classiques temporelles et spectrales tant sur le plan théorique que sur le plan clinique avec la mise en lumière d'indices pronostics d'évènements pathologiques cardio-vasculaires (74).

C.1.2) Applications en anesthésie.

La réponse hémodynamique d'un patient à l'induction de l'anesthésie, à l'IOT et à la stimulation chirurgicale sont, comme nous l'avons vu, difficiles à prédire par les moyens usuels. Ceci est dû à la complexité des interactions entre le SNA et de nombreux facteurs confondants. Un enregistrement direct de l'activité du SNA pourrait être intéressant mais difficile à réaliser en pratique.

L'analyse de la HRV, par sa représentativité de l'activité du SNA sur le nœud sinusal via les voies sympathiques et parasympathiques pourrait fournir des informations intéressantes en clinique pour prédire ces réponses hémodynamiques sous anesthésie générale.

Schubert et al. ont réalisé une étude parue en 1997 qui cherchait à observer comment la HRV réagissait en réponse aux stimulations anesthésiques et chirurgicales en regard de la Fc et de la PA (75). Pour ce faire, ils ont réalisé une analyse spectrale de la Fc ainsi qu'un enregistrement de la Fc et de la PA à différents temps prédéfinis (3 min après l'induction, à l'IOT, à l'incision cutanée, au maximum de la stimulation chirurgicale, à la fermeture) chez 26 patients de statut ASA I-II-III devant bénéficier d'une chirurgie abdominale réglée sous anesthésie générale par thiopental, fentanyl, vécuronium et isoflurane ou enflurane. Le signal ECG ainsi que la fréquence respiratoire étaient enregistrés et un logiciel était utilisé pour calculer directement l'intervalle R-R. La Fc instantanée était modifiée en utilisant la FFT afin d'établir un spectre de fréquence. Deux bandes de fréquence

étaient particulièrement étudiées, à savoir les basses (BF) et les hautes fréquences (HF) qui représentent comme nous l'avons dit les effets du SNA et les variations respiratoires de la Fc. Pour évaluer la balance entre le SNS et le SNPS, les auteurs établissaient le ratio BF/HF exprimé en valeur absolue. Après analyse des résultats, les auteurs mettaient en évidence plusieurs données intéressantes et notamment que la période périopératoire comportait de nombreux déséquilibres de la balance du SNA en particulier après l'induction de l'anesthésie (augmentation du ratio BF/HF) sans modification de la Fc et de la PA, mais aussi au moment de la stimulation chirurgicale maximale (augmentation des BF, du ratio BF/HF et de la PA).

Il semblait que l'activité parasympathique déclinait plus vite et de manière plus intense que l'activité sympathique, causant ce déséquilibre (les auteurs reconnaissant que l'action vagolytique du thiopental pouvait jouer un rôle dans cette observation). D'autre part, il était mis en évidence que les valeurs pré-incisionnelles de HRV sous la forme du ratio BF/HF pouvaient prédire la réponse tensionnelle à l'induction anesthésique (*Figure 10*, p.70). Par contre, l'analyse spectrale de la HRV ne permettait pas de détecter les réponses à l'IOT ou à l'incision dans les conditions de l'étude, ceci étant en lien avec le fait que l'anesthésie était anticipée et adaptée afin de prévenir les réactions hémodynamiques. Cette donnée est importante puisqu'elle pourrait signifier que l'analyse spectrale de la Fc pourrait être en mesure d'évaluer l'adéquation du régime anesthésique sur la balance du SNA, alors que les valeurs de PA et de Fc ne fournissaient pas ce type de renseignement.

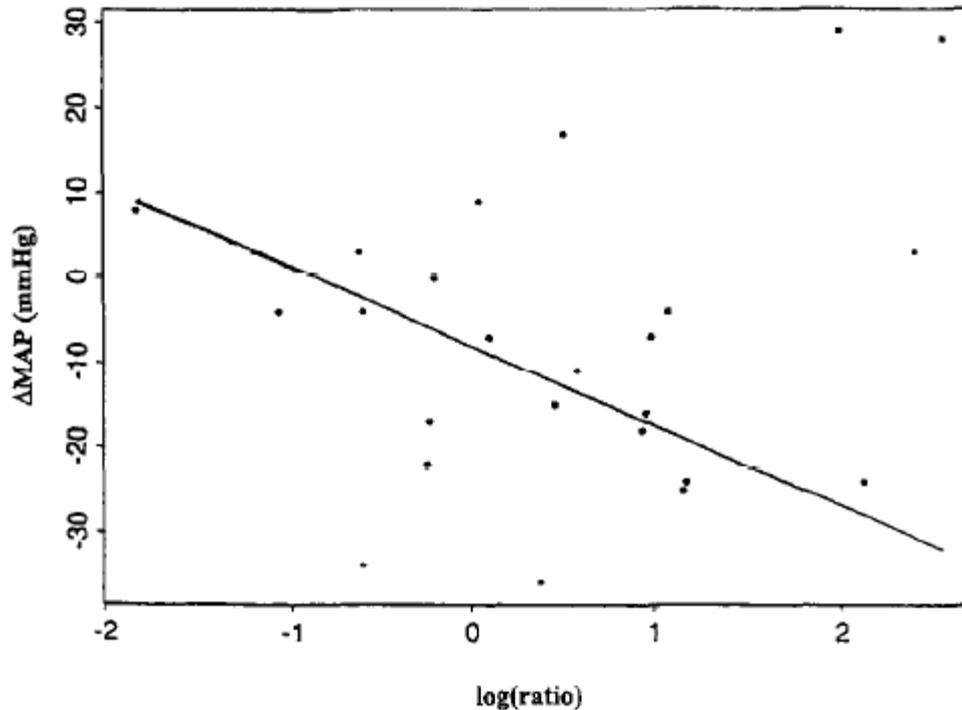


Figure 10 : Association forte entre les variations de PA et le log ratio BF/HF. D'après (75).

En 1999, Sleigh et al. ont affiné l'observation des événements se déroulant à l'induction anesthésique en terme de prédictibilité de la LOC en comparant le spectre de fréquence de HRV à différents moyens de monitoring de la profondeur de l'anesthésie dérivés de l'EEG (Front de fréquence spectrale, entropie et BIS®) (76). Les conclusions étaient que l'analyse de la HRV était le plus mauvais indicateur de LOC et que la combinaison des indices n'offrait pas plus d'avantage (*tableau 6*, p.71). Les auteurs mettaient effectivement en évidence une diminution de la HRV à l'induction anesthésique surtout dans les HF comme déjà décrit. Cependant, sa mise en relation avec une baisse directe de l'activité parasympathique était nuancée par le fait qu'à ce stade de la procédure anesthésique, les patients sont souvent en hypnésie voire en apnée réduisant ainsi les afférences vagales.

	BIS®	SEF	HRV	ApEn	Combinaison
Sensibilité	97,3 %	70,2 %	69,3 %	75,7 %	96,3 %
Spécificité	94,4 %	69,4 %	59,1 %	71,4 %	95,2 %
VPP	94,7 %	70,3 %	64,0 %	73,7 %	96,3 %
VPN	97,1 %	69,4 %	54,2 %	73,5 %	95,2 %

Tableau 6 : Comparaison des puissances respectives des différents indices pour déterminer l'état d'éveil utilisant la régression logistique ainsi que pour leurs combinaisons.

BIS®= index bispectral ; SEF= front de fréquence spectrale à 95 % ; HRV= variabilité de la Fc
ApEn= entropie approximative ; VPP et VPN= valeur prédictive positive et négative.

D'après (76).

En 2007, Lüginbuhl et al. ont étudié cette HRV à différents niveaux anesthésiques chez des sujets avant et après stimulation nociceptive (77). En effet, les moniteurs de profondeur d'hypnose basés sur l'EEG ne sont pas performants pour prédire les réactions hémodynamiques aux diverses stimulations sous anesthésie générale. Différentes méthodes déjà citées utilisant des stimulations nociceptives « sous-maximales » pour prédire la réactivité à l'IOT ont été vouées à l'échec (78,79). L'hypothèse principale de cette étude était que des paramètres issus de la HRV seraient capables de prédire les réactions hémodynamiques en réponse à une stimulation à différents niveaux anesthésiques définis par différents niveaux de BIS® et de Ce rémifentanil.

L'étude portait sur 95 patients de statut ASA I-II indemnes de toute pathologie cardio-vasculaire répartis en 5 groupes avec des objectifs de BIS® et de Ce rémifentanil différents. Une analyse temporelle (intervalle R-R moyen, etc.) et spectrale (HF, BF, ratio BF/HF etc.) à partir des enregistrements ECG automatiques de l'espace R-R (RRI) était réalisée à différents moments (avant l'induction, avant et après une stimulation téτανique de 5 sec sur le nerf ulnaire, avant et après l'IOT) et les valeurs de HRV étaient comparées entre les groupes, en réponse à la stimulation et entre les répondeurs (augmentation de plus de 20 mmHg de la PAs et/ou Fc maximale >90 mmHg après IOT) et les non-répondeurs à l'IOT.

Dans leur conclusion, les auteurs mettaient en évidence le fait que l'anesthésie générale modifiait de façon importante la HRV, ce qui avait déjà été démontré, mais que celle-ci ne permettait pas de prédire les réponses hémodynamiques à l'induction (si ce n'est que plus la Ce rémifentanil était élevée, plus les patients étaient en bradycardie). De plus, les réponses de HRV induites par la stimulation étaient similaires entre les différents groupes mais dépendantes de l'intensité de la stimulation (réponse plus intense à l'IOT qu'à la stimulation téτανique de 5 sec.) Les répondeurs et les non-répondeurs à l'IOT avaient des paramètres de HRV pré-IOT similaires dont les performances n'étaient pas améliorées par la prise en compte des valeurs de BIS® et de Ce rémifentanil. Ces résultats mitigés sont en accord avec les

travaux de Ledowski qui ne retrouvait pas d'association entre les paramètres de HRV, les hormones de stress et la stimulation nociceptive (80).

Plus tard, Rantanen et al. (81) ont étudié la variabilité de l'intervalle R-R de l'ECG en réponse à une stimulation tétanique prolongée du nerf ulnaire (30 secondes), les études précédemment citées se révélant peu concluantes avec l'utilisation de stimulations courtes. L'une des hypothèses de cette étude menée sur 33 patients de statut ASA I-II était que la réponse observée sur l'intervalle R-R à une stimulation tétanique prolongée était corrélée à la concentration de drogues analgésiques (le rémifentanil). L'autre hypothèse était que cette stimulation longue prédisait mieux la réactivité à l'incision cutanée qu'une stimulation courte. Il en résultait qu'une stimulation longue semblait être un meilleur modèle de douleur expérimentale qu'une stimulation courte puisqu'il existait une nette différence de réponse au niveau de l'intervalle R-R entre des concentrations de rémifentanil de 1, 3 et 5ng.ml⁻¹. Cependant, les auteurs concluaient que ces variations étaient visibles uniquement pour les plus faibles concentrations (1ng.ml⁻¹) et qu'à des niveaux analgésiques plus élevés, les différences étaient moindres. D'autre part, la curarisation de tous les patients était une autre limite par le fait qu'une contraction musculaire vigoureuse et donc sans doute plus douloureuse aurait provoquée une réponse plus importante, ce qui a déjà été rapporté (82).

On voit donc par ces différents modèles d'études que la pertinence de l'analyse de paramètres dérivés de l'ECG comme les variations de l'intervalle R-R qu'ils soient traités par analyse temporelle, spectrale ou non-linéaire (entropie) est mise en défaut si ils sont utilisés seuls ou en association avec d'autres moyens de monitoring (Ce rémifentanil, BIS® etc.). Son association à l'analyse de l'amplitude de l'onde de photopléthysmographie semble en améliorer les performances.

C.2) L'onde de photopléthysmographie (PPG)

La PPG est une technique de mesure optique non-invasive des variations de volume sanguin et donc des hématies au sein du lit microvasculaire (83). Cette technologie est basée sur des différences d'absorption lumineuse dans le domaine du rouge et l'infrarouge des tissus biologiques. Elle possède de nombreuses applications cliniques telles que l'oxymétrie de pouls, outil indispensable en anesthésie de nos jours. Il est maintenant bien établi que de nombreuses autres informations concernant le fonctionnement du système cardiovasculaire peuvent en être tirées comme la mesure du débit cardiaque, le diagnostic de vascularites, ou l'analyse du fonctionnement du SNA (84) mais aussi plus récemment la nociception (85).

C.2.1) Principes de base de la PPG.

C.2.1.1) Rappels physiologiques

La PPG possède 2 composantes principales dont la terminologie se réfère à la circulation du courant électrique (*figure 11, p.76*) :

- Une composante pulsatile battement par battement relative à la circulation artérielle dite « AC » ou courant alternatif modifiant l'absorption du signal lumineux par les variations locales du volume intravasculaire.
- Une composante « DC » ou courant direct, plus statique et représentative de l'absorption du signal par les tissus, le sang veineux ainsi que la diastole artérielle. Cette partie du signal n'est pas complètement statique mais reflète les variations ventilatoires du flux sanguin ainsi que le tonus vasomoteur et la thermorégulation.

La plupart des moniteurs commercialisés sont conçus pour filtrer cette partie du signal afin de ne laisser apparaître que la composante pulsatile.

L'aspect de cette composante de la PPG est très similaire à la courbe de PA (onde dicrote en lien avec la fermeture de la valve aortique). Cependant, ce lien semble plus complexe au niveau de l'onde de PPG.

On peut en dégager différentes informations (*figure 12*, p.77) :

- L'amplitude de l'onde de PPG ou PPGA correspondant à la différence entre le niveau de base du signal (A) et son point maximal d'amplitude (B). Ce paramètre est en lien avec le volume d'éjection systolique ou VES.
- L'aire sous la courbe de l'onde PPG également en lien avec le VES.
- La largeur du signal semble être en lien avec les résistances vasculaires systémiques.
- La position de l'encoche de l'onde dicrote ou PPGn qui pourrait être un indicateur du tonus vasomoteur . Ces résultats sont à mettre en balance avec ceux de Luginbühl (79) qui ne retrouvait pas de changement de la position relative de la PPGn malgré une stimulation sympathique importante et donc une vasoconstriction associée. Seitsonen ne pouvait également pas confirmer cette donnée (86).

Il faut noter que le choix du site de mesure a son importance. En effet, il a été démontré qu'en fonction du site anatomique, il existait des variations du flux sanguin microcirculatoire. Les zones anatomiques les plus favorables semblent se situer au niveau de la face, du lobe de l'oreille, des doigts et des paumes d'après des études de PPG et de vélocimétrie doppler laser (87).

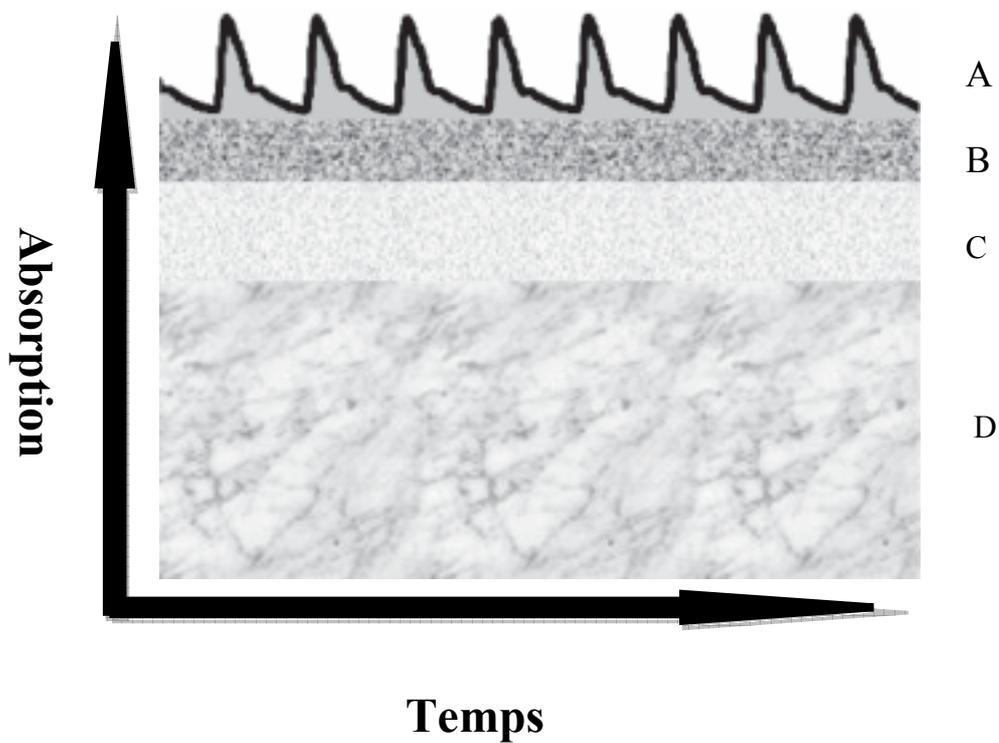


Figure 11: Représentation simplifiée des composantes du signal de la PPG. (A) composante pulsatile due à la circulation artérielle dite « AC ». (B) absorption en lien avec la diastole artérielle. (C) absorption par le sang veineux. (D) absorption par les tissus. La composante « DC » est la somme B+C+D. D'après (85).

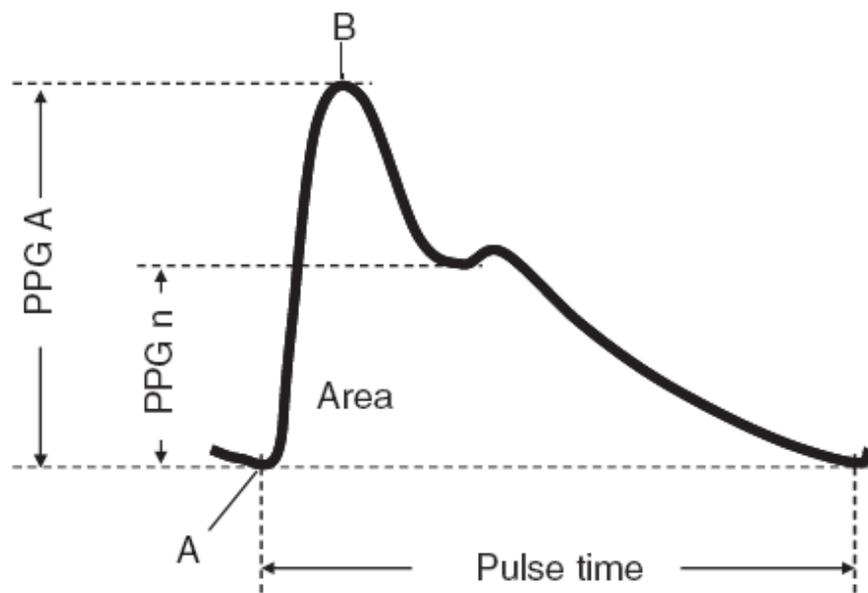


Figure 12 : Onde de photopléthysmographie et ses différents composants. D'après (85)

C.2.1.2) Considérations techniques

De nos jours, grâce à des dispositifs électroniques miniaturisés, il est possible d'analyser les interactions entre la lumière et les tissus biologiques qu'elle traverse, processus très complexe en soi (absorption, réflexion, transmission, diffusion etc.).

Actuellement, le mode le plus utilisé est la PPG dite de transmission (par opposition au mode réflexion). Une source lumineuse de type LED (Light Emitting Diode) va transilluminer un tissu (en général au niveau d'un doigt ou du lobe de l'oreille). Le signal va être recueilli par un photodétecteur qui va analyser l'atténuation du signal lumineux en accord avec la loi de Beer-Lambert qui dit que dans un milieu homogène l'atténuation d'un faisceau lumineux perpendiculaire décroît de manière exponentielle avec la distance parcourue :

$$\% \text{ de transmission} = 100 * e^{-\alpha l c}$$

Où α est le coefficient d'absorption du milieu, l la longueur du milieu et c la concentration du milieu absorbant (considérant qu'il s'agit de l'interaction prédominante).

On voit d'emblée qu'il s'agit d'une approximation puisque les tissus étudiés sont hétérogènes (absorption produite par l'oxyhémoglobine, la désoxyhémoglobine, la myoglobine, les cytochromes, la mélanine et bien sûr les tissus conjonctifs et l'os). Elle semble a priori acceptable au niveau des sites de mesure déjà évoqués où le lit vasculaire est considéré comme relativement homogène (88).

Les instruments actuels sont solides ($\square 10^5$ heures en utilisation normale) et les mesures effectuées reproductibles. Par ailleurs, l'intensité lumineuse produite par les LED est calculée afin de minimiser les risques d'échauffement cutané local ainsi que la production de radiations non-ionisantes.

C.2.1.3) Artéfacts et facteurs confondants

De nombreux artefacts et facteurs confondants peuvent gêner l'interprétation de la PPG (84).

Ils peuvent être simplement techniques :

- **mauvais contact** entre la peau et le détecteur, le plus classique.
- **mouvements intempestifs** (mobilisations du patient, utilisation d'un curamètre, etc.)
- **modifications physiologiques de la circulation sanguine locale** (mesure de la pression artérielle par un brassard, changement de hauteur relative du membre, etc.)
- **modifications de la circulation sanguine locale par le détecteur** lui-même qui exerce une pression transmurale suffisante pour entraîner une « hypovolémie » locale (89).

Ils peuvent également être physiologiques ou pharmacologiques :

- **l'hypothermie** par la vasoconstriction périphérique intense qu'elle entraîne peut conduire à une perte de signal.
- **L'hypovolémie** vraie (déshydratation majeure ou choc hémorragique par exemple) s'accompagne d'une diminution de la PPGA voir d'une perte totale de pulsatilité en lien avec la déviation de la masse sanguine vers les organes nobles.
- **Les agents anesthésiques**, qu'ils soient inhalés ou intraveineux induisent une sympatholyse augmentant globalement la PPGA.
- **Les médicaments sympathomimétiques** et notamment les α -agonistes comme la noradrénaline ont pour effet de diminuer la PPGA. D'autres α -agonistes comme l'éphédrine ou l'adrénaline

semblent avoir des effets similaires. Il est important de noter que les sites de mesure de la PPG et en particulier les doigts sont très riches en récepteurs α -adrénergiques ce qui les rend sans doute sensibles aux facteurs confondants pharmacologiques (90). Les bêtabloquants par contre ne semblent pas avoir d'effet majeur sur la PPGA (91).

- **Les interférences** électriques (pince à coagulation par exemple), électromagnétiques (IRM) ou lumineuses extérieurs (instruments à fibre optique, scialytiques etc.) ont aussi un rôle néfaste.
- L'anémie, les dysglobulinémies, l'injection intraveineuse de colorants ou encore la pigmentation cutanée et le vernis à ongle représentent des artéfacts bien connus de l'oxymétrie de pouls (92).

C.2.2) Applications cliniques.

La PPG est une technique de monitoring non-invasive dont on peut tirer de nombreuses données.

C.2.2.1) Monitoring hémodynamique et respiratoire

- **Mesure de la saturation sanguine en oxygène SpO_2** ou oxymétrie de pouls fait partie des standards de monitoring au bloc opératoire et en réanimation (93). Celle-ci est rendue possible en étudiant les différences d'absorption de 2 longueurs d'ondes du rouge à l'infrarouge. L'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine ayant des pouvoirs d'absorption différents, il est possible d'en déduire la SpO_2 .
- **Estimation de la Fc** du fait de la synchronisation de la composante pulsatile de la PPG avec les contractions myocardiques (Heart Beat Interval ou HBI).
- **Estimation de la PA** rendue possible grâce aux similitudes existantes entre la composante pulsatile de la PPG et la courbe de PA. Le système FINger Arterial PRESSure ou FinapresTM fût un précurseur dans le domaine en permettant d'estimer la PA par un système d'anneau digital gonflable relié à un capteur de PPG (94). Ce système n'est actuellement plus commercialisé et d'autres produits ont vu le jour comme le PortapresTM et le FinometerTM (Finapres Medical Systems BV, Holland).
- **Estimation du débit cardiaque** non-invasive par analyse du contour de l'onde de PPG. Le système ModelFlowTM utilisant un modèle adaptatif non-linéaire à 3 composantes de Windkessel pour mimer l'impédance aortique (Finapres Medical Systems BV, Holland) montre des performances intéressantes en comparaisons des méthodes de références que sont la thermodilution et la méthode de Fick (95,96). Cependant, l'absence de calibration in vivo semble en limiter la pertinence et la reproductibilité (97).

- **Mesure de la fréquence respiratoire** (98) rendue possible par l'enregistrement des variations d'intensité du signal de PPG en lien avec la ventilation (modifications du retour veineux intra-thoracique et modifications du tonus sympathique vaso-moteur).

C.2.2.2) Pathologies cardio-vasculaires

- **La maladie athéromateuse** et notamment l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) peut être détectée et suivie. Il existe avec l'aggravation de la maladie un amortissement et augmentation du délai d'obtention du signal de PPG en périphérie (augmentation du PTT ou Pulse Transit Time) (99,100).
- **La rigidification artérielle liée à l'âge** ou « arterial stiffening » voit son évaluation possible grâce à la PPG et surtout un de ses paramètres dérivé : la vitesse de l'onde de pouls ou « pulse wave velocity ». Celle-ci augmente avec la rigidification artérielle et varie donc en sens inverse du PTT. Son association à l'HTA et les AVC en fait donc un véritable enjeu de santé publique.
- **Le phénomène de Raynaud** (101) avec notamment la PPGA qui est bien corrélée avec la sévérité de la maladie lors des tests thermiques cutanés.

C.2.2.3) Applications en anesthésie

Du fait de leurs liens avec le SNA et en particulier le SNS, les paramètres dérivés de la PPG sont potentiellement intéressants dans l'évaluation de la réactivité aux stimulations nociceptives.

Luginbühl et al. ont tenté de mettre au point un moyen permettant de prédire cette réactivité (81, 82). La première publication concernait l'utilisation du doppler-laser sur le reflexe cutané vaso-moteur (RCVM) et de l'amplitude de l'onde de photopléthysmographie (PPGA) en réponse à une stimulation téτανique du nerf ulnaire. Il ressortait de cette étude menée sur 10 patients de statut ASA I que l'absence de RCVM ne prédisait pas les réactions hémodynamiques (tachycardie, HTA) en réponse à l'intubation oro-trachéale (IOT) au cours d'une anesthésie utilisant le sévoflurane, le protoxyde d'azote, le vécuronium et l'alfentanil. (53% des patients ont présenté une réaction hémodynamique alors que le RCVM était aboli). Il semblait par contre que la PPGA pouvait apporter des informations intéressantes (100 % des patients présentant une diminution de la PPGA en réponse à la stimulation téτανique réagissaient à l'intubation, cette diminution étant par ailleurs corrélée avec l'augmentation de la concentration d'alfentanil).

La deuxième publication cherchait à préciser la pertinence de l'analyse de la PPGA et de sa variabilité en réponse à une stimulation téτανique de 5 secondes à 60 mA au niveau du nerf ulnaire sur un collectif de 95 patients ASA I-II utilisant une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) de propofol selon le modèle de Schnider (18) et de rémifentanil conformément au modèle de Minto (102) guidée par le BIS®. La conclusion de l'étude était que les valeurs de BIS® et les concentrations de rémifentanil au site effet étaient les meilleurs prédicateurs de réponse à l'IOT en analyse multivariée et qu'il n'existait pas de différence significative entre les répondeurs et les non-répondeurs concernant les variations de la PPGA utilisée seule comme indicateur de l'analgésie.

C.3) Conclusion préliminaire.

L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et de l'onde de photopléthysmographie présente a priori un intérêt indéniable en anesthésie en ce qui concerne l'étude de la réactivité aux stimulations nociceptives. Cependant, après avoir passé en revue les bases physiologiques, les notions techniques et les différentes études publiées sur le sujet, il semble clair que de nombreux artefacts, biais et facteurs confondants nuisent à la clarté de leur interprétation.

Prises indépendamment, ces 2 fonctions présentent effectivement des performances assez décevantes, sans doute en lien avec ce nombre important de facteurs confondants ce qui rend le design des études extrêmement complexe à établir.

Le SSI, par son approche multiparamétrique pourrait représenter dans ce cadre une alternative séduisante.

D) Le SSI : vers une nouvelle approche multiparamétrique

D.1) Développement et évolution du concept.

D.1.1) L'étude princeps.

Le terme « nociception » renvoie aux différentes réactions de l'organisme en réponse à une stimulation chirurgicale agressive qu'elles soient cardio-vasculaires, motrices ou encore métaboliques. Il s'agit, contrairement à la « douleur » d'une expérience inconsciente. Au cours d'une anesthésie générale, le processus nociceptif peut être atténué en augmentant les concentrations en analgésiques et/ou en hypnotiques de manière quasi synergique (103). Il existe des moniteurs performants pour mesurer la profondeur de l'hypnose et le développement d'un indicateur « d'analgésie » représente un objectif majeur. En adaptant les besoins en analgésiques, le praticien concourt activement à la qualité de vie post-opératoire (limitation des phénomènes d'hyperalgésie, des NVPO etc.) et à la réhabilitation précoce (104,105).

C'est en 2006 avec l'étude de Rantanen et al. qu'est né le concept général qui allait aboutir au développement du SSI (106). Les auteurs partaient du postulat qu'il n'existait pas, comme nous l'avons vu, d'outil d'évaluation de la balance nociception / anti-nociception (BNAN) et qu'il était sans doute nécessaire de combiner différents paramètres physiologiques afin de dégager un indicateur fiable. Il était tout d'abord indispensable de créer un score clinique d'évaluation de la BNAN comme le score OAA/S (Observer's Assessment of Sedation / alertness Score) le fait pour tester les effets des hypnotiques et évaluer les performances des différents moniteurs de profondeur d'anesthésie (107). Cette échelle se devait de discriminer les patients présentant des signes de nociception des autres, de refléter l'intensité de la stimulation nociceptive et de réagir aux variations de

concentrations des médicaments analgésiques. Ce score dénommé CSSA (Clinical Signs-Stimulus-Antinociception) combine des paramètres cliniques, les concentrations de rémifentanil et l'intensité estimée de la stimulation nociceptive (*tableau 7*).

Variable	Valeur	Définition
Signes cliniques	0	Pas de signe de nociception
	2	Possibles signes de nociception
	4	Signes de nociception
Stimulus	0	Pas de stimulation nociceptive
	0,5	Stimulation mineure
	1	Stimulation modérée
	2	Stimulation importante
	3	Stimulation sévère
	4	Stimulation majeure
Analgésique (rémifentanil)	0	Absence
	-1	Faible dose (Ce 0,5-1,5 ng.ml ⁻¹)
	-2	Dose modérée (Ce 1,5-3,5 ng.ml ⁻¹)
	-3	Dose élevée (Ce 3,5-6 ng.ml ⁻¹)
	-4	Dose maximale (Ce \geq 6 ng.ml ⁻¹)
Constante	4	

Tableau 7 : Score CSSA estimant la probabilité de nociception (valeurs de 0 à 12)
D'après (106).

L'étude portait sur 60 femmes éligibles pour une chirurgie gynécologique ou mammaire réglée, après obtention de leur consentement et avis favorable du conseil d'éthique local.

Les critères d'inclusion étaient un âge compris entre 18 et 70 ans, un statut ASA I-II et un index de masse corporelle (IMC) inférieur à 30 Kg.m⁻². Quand aux critères d'exclusion, ils comportaient l'HTA non contrôlée et autres cardiopathies sévères, les antécédents de traumatisme crânien, l'abus de substances psychoactives et tout traitement affectant de façon majeure le SNC ou le système cardio-vasculaire.

Toutes les patientes étaient prémédiquées par diazépam 5 à 10 mg PO une heure avant l'intervention. Au bloc opératoire, elles bénéficiaient d'un monitoring standard (ECG, PPG, PNI) ainsi que d'un monitoring EEG (Entropy Sensor, GE Healthcare, Helsinki, Finland) avant l'induction de l'anesthésie. Ces paramètres étaient enregistrés en continu par un moniteur d'anesthésie dédié (S/5 Anesthesia Monitor GE Healthcare ; logiciels Central® et Wincollect®). L'induction anesthésique était réalisée par propofol et rémifentanil sur le mode AIVOC (TCI, Orchestra Priméa®, Fresenius, France) selon les modèles de Schnider et Minto (18, 102) ajustée afin d'obtenir un SE aux alentours de 50. Les patientes étaient alors randomisées pour recevoir 1, 3 ou 5 ng.ml⁻¹ de rémifentanil, niveau maintenu avant et après l'IOT qui était facilitée par 40 mg de rocuronium avec des doses additionnelles en fonction des besoins.

L'heure d'incision était précisément recueillie ainsi que tout signe clinique évocateur d'une analgésie insuffisante tout au long de la procédure (mouvements, toux, larmoiements etc.). Dans les suites, les patientes étaient interrogées en SSPI afin de relever des éventuels épisodes de MPO. Chaque patiente s'est vue attribuée rétrospectivement un score CSSA entre 0 et 12 en fonction des annotations retrouvées sur la feuille d'anesthésie par deux médecins indépendants.

Les paramètres tirés de l'ECG, de la PPG et de l'entropie ont été analysés « *off-line* » pour chaque patiente sur des périodes allant de 60 secondes avant à 120 secondes après l'incision grâce au logiciel Matlab® (Matlab, version 6.5, Release 13, The Mathworks Inc., MA, USA).

Il a été possible à partir des données de monitoring simple de dégager des variables particulières comme l'intervalle R-R (RRI) dont les analyses fréquentielles et temporelles donnent des informations sur les composantes rapides (influence parasympathique) et lentes (modulations sympathique et parasympathique) de la HRV. De même pour la PPG, les auteurs ont pu extraire des informations sur la PPGA et sa variabilité, sur la PPGn et sur le PTT.

L'étape suivante a consisté en une analyse statistique des différents paramètres physiologiques sus-cités dans le but de prédire la probabilité de nociception à l'incision. D'abord les auteurs ont testé les distributions pré et post-incisionnelles par un test de Wilcoxon, ensuite les données ont été classées en fonction de la Ce rémifentanil à l'incision (1, 3 et 5 ng.ml⁻¹) et analysées avec un test *H* de Kruskal-Wallis. Les réactions à l'incision et la taille de celle-ci ont été analysées grâce au test *U* de Mann-Whitney.

Dès lors, un algorithme complexe à 3 modules composés d'éléments linéaires et non-linéaires pouvait être développé afin d'en extraire un index de nociception appelé « **Response index of Nociception** » ou « **RN** » estimant le CSSA (*figure 13*). Chaque module utilise une équation multivariée : l'estimation de l'effet antinociceptif du rémifentanil est considérée comme une équation linéaire, les deux autres étant considérées comme non-linéaires (probabilité clinique de nociception et intensité de la stimulation). Ce « RN » était gradué de 0 à 100 pour des raisons pratiques, où 0 correspond à un CSSA à 0 et 100 à un CSSA supérieur à 10.

- **Estimation de l'effet antinociceptif (remi □ est)**

$$(\text{remi} \square \text{est}) = -a - b(\text{RE post} - \text{RE pre}) + c\text{RRI}$$

Où a , b et c sont des constantes positives

- **Estimation des signes de nociception (clinical signs □ est)**

$$(\text{clinical signs} \square \text{est})$$

$$= \frac{4}{1 + e^{\{-a\text{RRI}(\text{post/pre}) + b((\text{RE} - \text{SE})\text{post} - (\text{RE} - \text{SE})\text{pre}) + c\}}$$

- **Estimation de l'intensité du stimulus (stimulus □ est)**

$$(\text{stimulus} \square \text{est})$$

$$= 1 + \frac{2}{1 + e^{\{-a(\text{PPG SD1 post/pre}) - b(\text{PPG SD2 post/pre}) - c(\text{PPG SD1/SD2 post/pre} - d)\}}$$

PPG SD1 représente la composante rapide de la variabilité de la PPG, PPG SD2 sa composante plus lente.

- **AU TOTAL :**

$$\text{CSSA} \square \text{est} = a + b \text{ stimulus} \square \text{est} + c \text{ clinical signs} \square \text{est} - d \text{ remi} \square \text{est}$$

Figure 13 : Description de l'algorithme de calcul du « RN ». D'après (106).

Cette approche multiparamétrique semblait assez robuste dans sa conception puisqu'elle permettait de discriminer le type d'incision réalisée en terme de prédiction de probabilité P_K ($P_K = 0,68$ avec $SE=0,08$ et $P=0,02$), de différencier les patients présentant des réactions motrices à l'incision des autres ($P_K = 0,86$ avec $SE=0,06$ et $P \leq 0,001$) et de détecter les différents niveaux de Ce rémifentanil (coefficient de corrélation de $0,75$ avec $P \leq 0,001$ et IC $0,61-0,85$). Enfin, la P_K pour l'estimation du CSSA était de $0,78$ ($SE=0,05$ et $P \leq 0,001$).

Les auteurs reconnaissaient que cette dernière performance était relativement faible en regard de celle du BIS ou de l'entropie vis-à-vis du score OAA/S dont la P_K approche $0,90$ et ceci pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ce « RN » est principalement extrapolé à partir des données issues du monitoring cardiovasculaire de base et donc du fonctionnement du SNA qui comme nous l'avons déjà vu présente une réactivité peu spécifique aux stimulations chirurgicales nociceptives et peut être mis en défaut par certaines pathologies (dysautonomie diabétique, arythmie cardiaque, etc.) ou certains médicaments (bétabloquants, parasympholytiques, inhibiteurs calciques, etc.). La PPG est potentiellement biaisée par des facteurs tels que l'hypothermie, l'hypovolémie, etc. Le gradient RE-SE intégré dans l'algorithme reste par définition influencé par le degré de curarisation.

De surcroît, le score CSSA présente quelques limites et approximations comme le concèdent volontiers les auteurs. En effet, le fait de considérer une petite incision comme moins « douloureuse » qu'une grande incision est d'emblée discutable (ceci ne prend pas en compte le site de l'incision, l'inflammation locale potentielle, etc.). Enfin, le score CSSA utilisé semble performant dans ses valeurs hautes et basses pour détecter la stimulation nociceptive, mais ceci semble moins clair pour toutes les valeurs intermédiaires.

Au total, le « RN » a le mérite d'offrir un outil d'évaluation de la BNAN intégrant différents paramètres rendant cette approche multimodale intéressante.

D.1.2) Evolution du concept

Se basant sur cette première étude, Huiku et al. ont tenté d'améliorer ce concept en développant un outil fiable d'évaluation de la BNAN appelé **SSI** ou **Surgical Stress Index** extrait de signaux physiologiques similaires et qui serait corrélé au niveau de stimulation nociceptive et à la concentration des médicaments analgésiques (108).

Cette étude, approuvée par le comité scientifique local (Hôpital Universitaire de Tampere, Tampere, Finlande) incluait 60 femmes pour la phase de développement et 12 femmes pour la phase de validation de l'outil après information et consentement obtenu par écrit. Il s'agissait, comme pour l'étude précédente, de patientes éligibles pour des chirurgies gynécologiques ou mammaires sous anesthésie générale. Les critères d'exclusion comportaient des items similaires à ceux déjà cités. Après une prémédication par diazépam, les patientes bénéficiaient d'une anesthésie générale par propofol et rémifentanil sur le mode AIVOC (TCI, Orchestra Priméa®, Fresenius, France) selon les modèles de Schnider et Minto (18, 102) ajustée afin d'obtenir un SE aux alentours de 50.

Sur les 60 patientes éligibles pour la phase de développement, 6 étaient exclues du fait de problèmes techniques, d'un bloc de branche gauche complet influençant l'analyse de la Fc ou d'une situation d'hypovolémie sévère rendant la pertinence des modèles pharmacologiques utilisés discutable. Les patientes étaient alors randomisées en 3 groupes afin de se voir administrer une Ce rémifentanil de 1, 3 ou 5 ng.ml⁻¹ pour couvrir l'incision. Pendant la chirurgie, la Ce rémifentanil pour chaque patiente était modulée par paliers selon une séquence planifiée à l'avance (1-3-5-1 ou 1-5-3-1) toutes les 10-20 minutes en débutant par le palier attribué à l'incision. Si la patiente réagissait à une stimulation chirurgicale, le palier supérieur était visé et la séquence recommencée. Concernant les 12 patientes incluses dans la phase de validation, la Ce rémifentanil était ajustée à 5 ng.ml⁻¹ pour l'IOT puis diminuée jusqu'à 0,8 ng.ml⁻¹ pour l'incision et modulée entre 1 et 5 ng.ml⁻¹.

Différents paramètres étaient alors monitorés et enregistrés (Datex-Ohmeda S/5 Anesthesia Monitor, S/5 iCentral® Network Workstation et S/5 iCollect data acquisition software, GE Healthcare Finland Oy, Helsinki, Finlande). On retrouve notamment l'ECG, la PPG et leurs variables dérivées (RRI S/V ou rapport sympatho-vagal de la HRV, HBI, PTT, PPGA) ainsi que la PNI. Seules les variables les plus performantes ont été exploitées. La variabilité inter-individuelle étant grande en regard des différents paramètres physiologiques, il a été nécessaire de **normaliser** les distributions des variables telles que la HBI et la PPGA afin d'en faciliter l'interprétation à partir de données issues de larges populations.

Il a également été nécessaire de créer un **score clinique d'évaluation de la BNAN** basé sur la Ce rémifentanil et sur les travaux de Bouillon et al. qui se proposait de donner une appréciation de l'intensité d'une stimulation nociceptive appelée « *PreIntensity* » (109) (*figure 14*).

La Ce = 4ng.ml⁻¹ représente la concentration classique nécessaire pour contrôler les réactions nociceptives en chirurgie abdominale avec une Ce propofol= 3µg.ml⁻¹ (110).

$$\text{TSS} = \text{PreIntensity} - \frac{\text{Ce rémifentanil}}{4\text{ng.ml}^{-1}}$$

Figure 14: Estimation du stress chirurgical total (TSS).

Les performances de chaque paramètre enregistré étaient étudiées en calculant leur coefficient de corrélation avec les Ce rémifentanil et l'intensité estimée de la stimulation (PreIntensity) séparément. Puis différentes combinaisons linéaires ont ensuite été testées par la méthode « des moindres carrés » vis-à-vis du TSS intégrant ces 2 composantes (Figure 15).

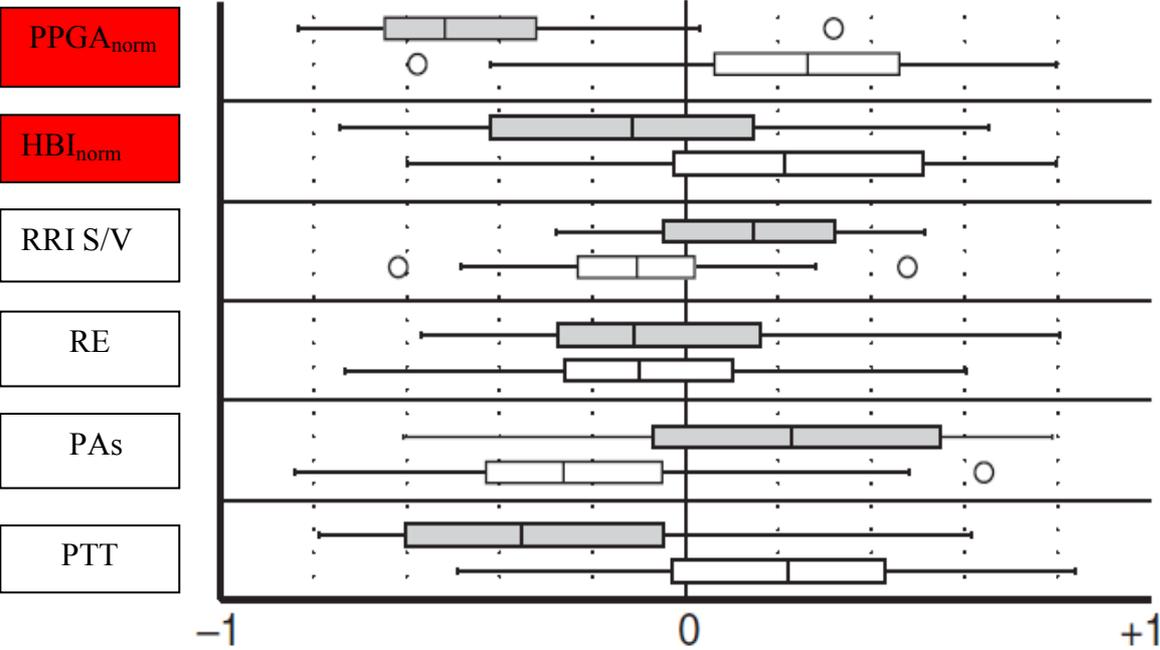


Figure 15 : Analyse de la corrélation des paramètres candidats avec la Ce rémifentanil (barres blanches) et l'intensité de la stimulation (barres grises). D'après (108).

Il en résultait que les 3 variables les mieux corrélées avec l'**intensité de la stimulation** étaient la $PPGA_{norm}$, le PTT et la PAs. En ce qui concerne la **Ce rémifentanil**, les meilleurs paramètres candidats étaient la $PPGA_{norm}$, le HBI_{norm} et la PAs. La PNI n'étant pas disponible en continu et le PTT soumis à de nombreux artefacts techniques rendant son recueil difficile, un modèle à 2 variables était alors développé avec la $PPGA_{norm}$ (corrélation positive avec la Ce rémifentanil et négative avec l'intensité de la stimulation) et le HBI_{norm} (corrélation positive avec la Ce rémifentanil et négative avec l'intensité de la stimulation).

Le poids de chacun des paramètres de l'algorithme était déterminé en utilisant la « méthode des moindres carrés » appliquée au TSS. Cet indice baptisé **SSI ou Surgical Stress Index** est décrit ainsi :

$$SSI = 100 - (0,7 * PPGA_{norm} + 0,3 * HBI_{norm})$$

Une valeur de SSI proche de 100 correspond à un niveau de stress chirurgical très élevé et inversement pour une valeur proche de 0. Durant l'anesthésie générale, le SSI semblait positivement corrélé avec l'intensité estimée du stimulus nociceptif (coefficient de corrélation de Spearman $r = 0,56$, $P \leq 0,0001$) et négativement avec la Ce rémifentanil ($r = -0,21$, $P \leq 0,0001$). La corrélation avec le TSS était de 0,48 ($P \leq 0,0001$). Ces résultats étaient également applicables aux patientes du groupe de validation.

Ces résultats encourageants sont à tempérer par le fait qu'ils ont été obtenus sur une population très homogène et indemne de pathologie cardio-vasculaire ou neurologique, sans médicament affectant le SNA et anesthésiée par propofol et rémifentanil. On voit alors que de nombreuses autres études de validation sont nécessaires (autres types d'anesthésie, patients ASA III-IV, comorbidités, etc.).

D.2) Etudes de validation

D.2.1) Validation clinique et pharmacologique

Ahonen et al. ont poussé le raisonnement plus loin. Dans une étude parue en 2007, ils ont émis l'hypothèse que le SSI pourrait être en mesure de différencier les patients recevant un bêtabloquant (l'esmolol, groupe E) de ceux recevant un opioïde (le rémifentanil, groupe R) au cours d'une coelioscopie pour chirurgie gynécologique (91). En effet, l'action de l'esmolol sur le contrôle des réactions aux stimulations nociceptives est en lien avec son action essentiellement hémodynamique alors que le rémifentanil agit au niveau des voies de la nociception.

Cette étude était menée sur 30 patientes anesthésiées par propofol, fentanyl et rocuronium pour l'induction puis desflurane et protoxyde d'azote pour l'entretien (objectif de SE=50) et réparties en 2 groupes avant l'incision : un groupe E et un groupe R avec comme objectif de maintenir la PAS de -20 % à +10 % de la valeur pré-opératoire. Les paramètres physiologiques déjà cités (PPGA et HBI) étaient enregistrés et normalisés afin de réduire la variabilité inter-individuelle et le SSI calculé a posteriori à différents moments « clés » (IOT, incision, pneumopéritoine, insertion des trocarts, etc.) D'autres variables étaient également relevées comme la Pas, le SE-RE, la consommation de desflurane, etc. Dans leurs conclusions, les auteurs mettaient en évidence le fait que les valeurs de SSI restaient globalement inférieures dans le groupe R en regard de celles observées dans le groupe E ce qui pourrait confirmer l'intérêt de cet outil comme indicateur de la BNAN.

Cependant, les auteurs admettaient qu'une stratégie raisonnée d'administration des opioïdes basée sur ce monitoring pouvait avoir un impact surtout pour des chirurgies lourdes et prolongées afin d'améliorer les suites post-opératoires (réduction des complications, réhabilitation précoce, etc.) (111) et que son utilisation pour des chirurgies plus « courantes » n'avait pas encore prouvé son intérêt.

Ainsi, Coloma et al. ont démontré que l'esmolol était une alternative tout à fait acceptable au rémifentanil pour une chirurgie mineure sans que cela porte à conséquence (112).

Plus tard, Struys et al. ont proposé une étude de validation pharmacologique du SSI en tant qu'estimateur de la BNAN sur 40 patients ASA I-II bénéficiant de chirurgie urologique ou gynécologique (113). Au cours d'une anesthésie générale par propofol et rémifentanil de type AIVOC selon les modèles cités et modulés à différents seuils hypnotiques et analgésiques, les auteurs ont comparé les valeurs de SSI à l'état de base et après une stimulation nociceptive standardisée (stimulation téτανique du nerf ulnaire de 30 secondes à 100 Hz et 60 mA (84)) à d'autres paramètres comme le SE-RE, la PPGA et la Fc. Globalement, le SSI appréciait mieux la BNAN (composante nociceptive stable standardisée et variations de la composante antinociceptive Ce rémifentanil) que les autres variables en étant peu sensible à la composante hypnose de l'anesthésie générale (Ce propofol). Une corrélation significative était retrouvée entre le SSI et la Ce rémifentanil ($r = -0,43$ et $P \leq 0,01$) en sachant qu'il a été démontré que la Ce rémifentanil était un bon indicateur prédictif de réponse hémodynamique et d'analgésie à une stimulation téτανique (82). Il existait par ailleurs une meilleure P_K pour le SSI vis-à-vis des autres variables en regard de la Ce rémifentanil que ce soit en situation statique ou dynamique.

Tous ces éléments sont en faveur de performances appréciables du SSI pour détecter les réactions du SNA en réponse à une stimulation nociceptive en comparaison du SE-RE, de la PPGA et de la Fc.

D.2.2) Etudes complémentaires

Tous les modèles d'étude utilisés jusqu'à présent ne se basaient que sur l'utilisation de l'AIVOC de propofol et rémifentanil pour évaluer les performances du SSI. Gruenewald et al. ont proposé de tester le SSI au cours d'une anesthésie par sévoflurane et rémifentanil. Ce modèle semble intéressant dans le sens où il a été montré que contrairement au propofol, les agents halogénés possédaient des propriétés analgésiques propres ce qui pourrait donc avoir une influence sur le SSI (114).

Cette étude incluait 24 patientes ASA I-II recevant des Ce rémifentanil à niveaux variables (0, 2 ou 4 ng.ml⁻¹) selon une séquence prédéterminée au cours d'une anesthésie générale par sévoflurane (0,7 MAC). Une stimulation téτανique était alors pratiquée 5 minutes après obtention de l'état d'équilibre (30 secondes, 60 mA, 50 Hz) et différentes variables étaient relevées : le SSI, la Fc, la SE, la RE, la différence RE-SE et le BIS®. Les investigateurs notaient aussi toute réaction motrice (mouvements, grimacements etc.) après la stimulation nociceptive.

Le SSI se révélait sensible aux variations de Ce rémifentanil, comme cela a déjà été démontré par ailleurs, permettait de détecter la stimulation nociceptive de manière différentielle aux différentes concentrations d'analgésique utilisées, mais ne permettait pas de prédire les réactions motrices. Par contre, le Δ SSI (différentielle de valeur pré et post-stimulation) semblait prédire la probabilité de mouvement ($P_K=0,84$), réaction ultime d'analgésie inadéquate, avec la réserve que les valeurs pré-incisionnelles étaient obtenues en situation d'absence de nociception. Ceci pose un problème conceptuel : c'est la stimulation téτανique qui va déstabiliser la BNAN et être détectée par le SSI mais sa valeur brute ne permet pas de prédire que l'analgésie prodiguée est en adéquation avec une stimulation nociceptive future. Ainsi, dans le groupe sévoflurane sans rémifentanil, la valeur basale de SSI n'était pas plus performante que les autres variables pour prédire le mouvement.

Wennervirta et al. ont proposé un autre modèle d'étude des performances du SSI (115). Trente patients devant bénéficier de chirurgie réparatrice de l'épaule (coiffe des rotateurs, acromioplastie) étaient randomisés en 2 groupes :

- Un groupe « contrôle » bénéficiant d'une anesthésie générale seule par propofol, alfentanil et rocuronium puis relais par desflurane (objectif de SE=50) et réinjections d'alfentanil (0,25 mg) en fonction des besoins (augmentation de la Fc \geq 30 battements/min, augmentation de la PNI \geq 30 mmHg de la valeur suivant l'IOT, RE-SE \geq 5 pendant au moins 20 secondes, toux, larmoiement, mouvements)
- Un groupe « bloc » bénéficiant en plus de l'anesthésie générale d'un bloc interscalénique pré-opératoire (mépivacaïne et adrénaline ou mélange mépivacaïne-bupivacaïne avec adrénaline comme adjuvant). Le bloc était considéré comme efficace s'il couvrait les dermatomes C3-T2. Des réinjections d'alfentanil étaient possibles si besoin.

Pour chaque groupe étaient enregistrés la PNI, la SpO₂ (bras du côté opposé à la chirurgie), l'ECG (Fc), l'EtCO₂, le SE-RE. Le SSI était calculé a posteriori. Les auteurs réalisaient de plus une stimulation tétanique du nerf ulnaire du côté de la chirurgie avant l'incision afin de tester la réactivité du SSI chez tous les patients. Les praticiens impliqués dans l'anesthésie après réalisation du bloc n'étaient pas informés du statut du patient.

L'augmentation des valeurs de SSI (Δ SSI) après stimulation tétanique ne différait pas dans les 2 groupes (26 \pm 21 contre 23 \pm 17 dans le groupe bloc), ce qui semble logique, le territoire sensitif ulnaire n'étant théoriquement que peu affecté par le bloc. Cependant, chez 4 patients dont le bloc affectait ce territoire, le Δ SSI était de 0,5 \pm 3 ($P \leq 0,05$ en comparaison avec les autres patients bloqués et $P \leq 0,01$ avec les patients contrôles). Les valeurs de SSI ne différaient pas dans les 2 groupes avant l'incision mais par contre elles étaient significativement inférieures 2 minutes après l'incision dans le groupe

bloc (38 ± 13 vs 58 ± 13 , $P \leq 0,005$). Par la suite, les valeurs moyennes de SSI n'étaient pas significativement différentes (46 ± 9 vs 48 ± 10 dans le groupe contrôle).

Globalement, le SSI se révélait plus performant que les autres paramètres pour détecter les situations de « stress » ($P_K = 0,88 \pm 0,07$ avant et après incision dans le groupe contrôle, $P_K = 0,86 \pm 0,08$ après incision groupe contrôle vs groupe bloc, $P_K = 0,88 \pm 0,09$ avant et après stimulation téτανique dans le groupe contrôle, $P_K = 0,88 \pm 0,10$ avant et après stimulation téτανique dans le groupe bloc non affecté au territoire ulnaire). Les doses cumulatives totales d'alfentanil étaient de $1,6 \pm 0,5$ mg dans le groupe bloc et $2,7 \text{ mg} \pm 1,2$ mg dans le groupe contrôle ($P = 0,008$), dose d'induction incluse. Analysées de manière rétrospective, les valeurs de SSI étaient significativement plus élevées lors des situations où l'alfentanil était indiqué et correspondaient à des phases où les auteurs relevaient également des signes cliniques classiques de défaut d'analgésie, ce qui confirme encore l'intérêt du SSI dans l'évaluation de la BNAN.

Quelques limitations sont à apporter à cette étude. Premièrement, il s'agit une fois de plus d'une étude portant sur des patients ASA I-II en bon état général relatif par ailleurs, ce qui nécessite d'autres études afin d'étendre le concept (patients ASA IV-IV, médicaments affectant le SNA, etc.). Deuxièmement, l'utilisation d'adrénaline en adjuvant des anesthésiques locaux ainsi qu'au niveau du liquide d'irrigation arthroscopique (réduction du saignement) peut poser des problèmes en terme de résorption systémique et donc d'analyse de la PPGA et de la HBI. Aux vues des données recueillies, les auteurs ne pouvaient cependant pas incriminer l'adrénaline comme facteur confondant, quelle que soit la présentation utilisée. A ce titre, les propriétés anticholinergiques du rocuronium sont aussi à considérer. Il a également été démontré que le bloc sympathique induit par l'anesthésie loco-régionale a des conséquences sur le membre controlatéral, modifiant le flux sanguin et donc la PPGA (116). Ces différents possibles facteurs confondants confirment la nécessité de poursuivre les recherches sur de plus larges populations.

E) NOTRE ETUDE

E.1) Objectifs de l'étude

Le SSI (GE Healthcare, Helsinki, Finlande) est une nouvelle approche multimodale de monitoring de la BNAN. Son algorithme de calcul est basé comme nous l'avons vu sur la somme de 2 composantes normalisées et pondérées que sont la PPGA et le HBI. Ces paramètres étant issus du monitoring cardiovasculaire de base (la PPG), le SSI pourrait être influencé par de nombreux facteurs confondants et notamment les vasoconstricteurs dont l'éphédrine fait partie.

Notre objectif dans cette étude était d'investiguer les effets de l'éphédrine sur les valeurs du SSI chez des patients insuffisants cardiaques sévères qui bénéficiaient de resynchronisation bi-ventriculaire par implantation d'un défibrillateur triple-chambre sous anesthésie générale.

E.2) Matériel et méthode

E.2.1) Sélection des patients et définition de l'échantillon

Cette étude prospective observationnelle mono-centrique approuvée par le comité locale d'éthique de l'établissement incluait 10 patients (6 hommes et 4 femmes) âgés en moyenne de 58,4 ans (44 -77 ans). Elle a été réalisée en 2007 au sein du département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de Brabois, CHU de Nancy.

Les patients inclus étaient tous insuffisants cardiaques sévères classés NYHA III-IV traités par bêtabloquants et devaient bénéficier d'une stimulation cardiaque multi-sites avec resynchronisation ventriculaire et implantation d'un défibrillateur interne sous anesthésie générale. La

fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de ces patients évaluée par méthode échographique planimétrique 2D de Simpson était de 0,22 (0,15-0,30). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le *tableau 8*.

	Effectifs (%)
<p><u>Etiologie de l'insuffisance cardiaque</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cardiopathie ischémique ● Cardiopathie valvulaire ● Cardiomyopathie dilatée ● Hypertension artérielle pulmonaire 	<p>6 (60 %) 1 (10 %) 2 (20 %) 1 (10 %)</p>
<p><u>Facteurs de risque cardio-vasculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tabagisme ● Diabète ● Dyslipidémie ● HTA ● Insuffisance rénale ● Ethylisme chronique 	<p>6 (60 %) 3 (30 %) 3 (30 %) 1 (10 %) 1 (10 %) 1 (10 %)</p>
<p><u>Traitements chroniques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bétabloquants ● IEC/ARA II ● Diurétiques ● Dérivés nitrés ● Digitaliques ● Statines 	<p>10 (100 %) 10 (100 %) 10 (100 %) 1 (10 %) 1 (10 %) 5 (50 %)</p>

Tableau 8 : Caractéristiques des patients étudiés.

E.2.2) Procédure anesthésique

Tous les patients recevaient leur traitement habituel ainsi qu'une prémédication par hydroxyzine $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$. Au bloc opératoire, ils bénéficiaient de la mise en place d'un dispositif intraveineux composé de 2 robinets triple-voie standardisés branchés en série au niveau d'un membre supérieur permettant l'administration de propofol, de rémifentanil et d'éphédrine de manière indépendante (volume mort estimé inférieur à $0,5 \text{ ml}$).

Les patients bénéficiaient d'un monitoring standard de la PNI, de la Fc, de la SpO_2 , de l' EtCO_2 . La curarisation était monitorée par le curamètre TOF-watch XL[®] (Laboratoires Organon, France) et la profondeur de l'hypnose évaluée par les valeurs SE/RE issues du module M-Entropy[®] (GE Healthcare, Helsinki, Finland). Les données étaient enregistrées grâce au logiciel S/5 iCollect v 4.0 (GE Healthcare, Helsinki, Finlande) permettant un calcul post-hoc du SSI et par le logiciel RUGLOOP II[®] (Demed, Temse, Belgique).

Après pré-oxygénation à $\text{FiO}_2=100 \%$, l'induction et l'entretien de l'anesthésie étaient assurés par AIVOC de propofol (modèle de Schnider en cible plasmatique) et de rémifentanil (modèle de Minto au site effet) en utilisant une base Priméa[®] (Frésenius Vial Infusion, Brézins, France) pour maintenir une valeur de SE aux alentours de 50. Une fois cet objectif atteint et une C_e rémifentanil de $4-5 \text{ ng.ml}^{-1}$ obtenue, l'IOT facilitée par atracurium ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) était réalisée et le patient placé sous ventilation mécanique. La région sous-clavière gauche était ensuite infiltrée par 15 ml de ropivacaïne $7,5 \text{ mg.ml}^{-1}$. La C_e rémifentanil était abaissée à $1-1,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ et augmentée progressivement à 4 ng.ml^{-1} avant les chocs électriques externes ou internes. Des bolus d'éphédrine (15 mg) étaient administrés associés ou non à un débit continu quand les valeurs de PAm étaient inférieures à 60 mmHg pendant au moins 2 minutes ou inférieures à 30% de la valeur pré-induction. Après le dernier choc, les perfusions de propofol et de rémifentanil étaient arrêtées et les patients extubés en salle d'opération après décurarisation pharmacologique avant leur transfert en SSPI.

E.2.3) Enregistrement et analyse des données.

On enregistrait le SSI, la Fc et la PAm :

- **Avant l'incision**, avant injection d'éphédrine et 200 secondes après.
- **Après l'incision**, avant injection d'éphédrine et 200 secondes après.

Nous avons analysé séparément les effets de l'injection de bolus d'éphédrine avant et après l'incision (niveaux différents de stimulation nociceptive). Les résultats sont exprimés sous forme de médiane et de range interquartile. Les comparaisons avant/après ont été réalisées par le test de Wilcoxon.

E.3) Résultats.

- **Avant l'incision**, un total de 17 bolus était administré. Les valeurs médianes de SSI (écart-type) avant injection d'éphédrine étaient de 35 (21-44) et 32 (24-52) 200 secondes après. Au même moment, les valeurs de Fc étaient de 63 (60-76) bpm et 68 (60-78) bpm, celles de la PAm étant de 66 (61-72) mmHg et 62 (57-71) mmHg.
- **Après l'incision**, un total de 10 bolus était administré. Les valeurs médianes de SSI (écart-type) avant injection d'éphédrine étaient de 48 (36-59) et 42 (37-57) 200 secondes après, sans changement significatif de la PAm passant de 60 (55-66) mmHg à 68 (59-73) mmHg ou de la Fc restant à 76 (71-78) bpm.

Les résultats sont figurés dans les *tableaux 9 et 10* (p.104). Ils semblent indiquer que dans les conditions de l'étude, **le SSI n'est pas influencé pas l'administration d'éphédrine** que ce soit avant ou après l'incision, c'est-à-dire à 2 niveaux de stimulation nociceptive différents.

Avant incision	Avant injection d'éphédrine	Après injection d'éphédrine
SSI	35 (21-44)	32 (24-52)
Fc (bpm)	63 (60-76)	68 (60-78)
PAm (mmHg)	66 (61-72)	62 (57-71)

Tableau 9 : Résultats exprimés sous forme de médiane et de range interquartile pour les valeurs pré-incisionnelles (17 bolus d'éphédrine administrés). **$P \leq 0,05$ pour les 3 paramètres** avant et après injection d'éphédrine

Après incision	Avant injection d'éphédrine	Après injection d'éphédrine
SSI	48 (36-59)	42 (37-57)
Fc (bpm)	76 (71-78)	76 (71-78)
PAm (mmHg)	60 (55-66)	68 (59-73)

Tableau 10 : Résultats exprimés sous forme de médiane et de range interquartile pour les valeurs post-incisionnelles (10 bolus d'éphédrine administrés). **$P \leq 0,05$ pour les 3 paramètres** avant et après injection d'éphédrine.

E.4) Discussion

Les différentes composantes de l'anesthésie générale sont comme nous l'avons vu une combinaison d'hypnose, d'absence de mémorisation, d'immobilité et d'antinociception. La définition exacte de cet état reste cependant toujours débattue (117).

Certains de ces éléments sont plus aisément appréhendables, notamment le niveau d'hypnose par des paramètres issus de l'EEG comme l'index bispectral (118), l'entropie (119) et les potentiels évoqués auditifs (PEA) (120) , ou le degré de myorelaxation par l'évaluation du TOF .

La nociception correspond à la capacité du SNC à détecter et à répondre de manière inconsciente et automatique à des stimulations « agressives » ou « stressantes » comme par exemple la réalisation d'un acte chirurgical. L'un des objectifs majeurs de la pratique anesthésique est d'assurer en regard des stimulations nociceptives une antinociception la plus efficace possible par l'administration d'analgésiques par voie générale ou par la réalisation d'anesthésies locorégionales. Cette stratégie a prouvé son intérêt potentiel en terme de qualité de vie et de devenir postopératoire (111,121).

Les signes cliniques usuels utilisés pour évaluer la BNAN sont peu spécifiques (tachycardie, sueur, lacrymation, etc.) et sujets à de très nombreux facteurs confondants. Il existe comme nous l'avons vu un certain nombre de techniques évaluant l'activation autonome afin d'apprécier cette balance. La plupart d'entre elles se sont révélées décevantes à l'usage ne permettant de répondre de manière fiable et reproductible aux attentes.

Le SSI ou plus récemment nommé par ses développeurs « **Surgical Pleth Index** » est un estimateur a priori fiable de la BNAN au cours de l'anesthésie générale. Il « réagit » mieux aux stimulations nociceptives que la Fc, la PA ou d'autres paramètres physiologiques et semble être corrélé avec la concentration en agents analgésiques. Il pourrait ainsi aider le clinicien dans sa pratique quotidienne en guidant l'administration d'analgésiques comme le font déjà les différents moniteurs cités pour les hypnotiques. La recherche d'un « moniteur d'analgésie » est sans doute stimulée par la volonté de créer des systèmes autopilotés d'anesthésie en boucle fermée ou « closed-loop anaesthesia » (122-125).

La plupart des études portant sur ce nouvel index présentent des limites importantes. En effet, celles-ci ont été menées par des auteurs (médecins, ingénieurs, infirmiers anesthésistes) employés par GE Healthcare dont les conflits d'intérêts potentiels sont largement débattus. Ainsi, on ne retrouve pas dans la littérature d'études menées par des équipes indépendantes. D'autre part, dans les travaux de validation, le SSI est systématiquement calculé a posteriori et comparé aux autres variables prises isolément ce qui semble éloigné de la pratique quotidienne où la prise de décision doit se faire en continu en intégrant tous les paramètres présents. Il n'existe pas à ce jour d'étude publiée sur l'utilisation prospective du SSI au bloc opératoire pour aider à la titration en analgésiques et son impact potentiel sur le devenir postopératoire.

Notre étude est l'une des premières à inclure des patients autres que ceux utilisés pour le développement et la validation du SSI (adultes ASA I-II sans comorbidité sévère). Il était nécessaire d'étendre le concept et d'élargir les populations-cibles comme l'ont également fait Kallio et al. en pédiatrie avec des résultats plutôt encourageants (126). Le choix de notre modèle mettait réellement le SSI à l'épreuve.

Le maintien d'une hémodynamique stable au cours d'une procédure sous anesthésie générale chez des patients insuffisants cardiaques sévères représente un véritable défi et ce modèle nous semblait adapté du fait des quantités prévisibles importantes d'éphédrine à administrer en bolus et/ou en débit continu (en moyenne 68 mg de dose cumulée par patient). Il est à noter que les patients inclus n'ont pas reçu d'autre vasoconstricteur tel que la phényléphrine.

L'éphédrine est utilisée en première intention pour corriger les hypotensions induites par l'administration d'agents anesthésiques qu'ils soient intraveineux ou périmédullaires. Son action principalement α -adrénergique vasoconstrictrice est indirecte puisqu'elle est en lien avec une libération de noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques et compense la baisse des résistances vasculaires systémiques. Elle exerce également des effets β 1-adrénergique plus faibles expliquant l'accélération de la fréquence cardiaque souvent observée. Chez l'insuffisant cardiaque, les doses nécessaires efficaces sont importantes car le stock de noradrénaline disponible est plus faible et des phénomènes de tachyphylaxie sont rapidement observés. Cependant, son utilisation en première intention reste de mise du fait de sa maniabilité et de sa grande marge thérapeutique.

Nos patients bénéficiaient tous d'un traitement efficace par bêtabloquants comme les recommandations actuelles le préconisent chez les patients ayant une FeVG \leq 40 % sous traitement optimisé par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ainsi, leur fréquence cardiaque n'était que peu affectée par l'administration d'éphédrine sans différence significative avant et après injection qu'elle ait lieu avant ou après l'incision (*tableaux 9 et 10*). D'autre part, le support hémodynamique prodigué après l'induction anesthésique était théoriquement compatible avec une vasoconstriction périphérique importante modifiant les conditions microcirculatoires et donc potentiellement la PPGA digitale.

Comme nous l'avons développé précédemment, l'algorithme de calcul du SSI est basé sur les variations d'amplitude de la PPGA et du HBI, et de fait ses performances pourraient être grandement altérées chez nos patients.

Les valeurs de SSI basses avant incision se montrent globalement plus élevées par la suite ce qui va dans le sens d'une bonne réactivité de ce monitoring aux stimulations nociceptives dans les conditions de l'étude. De la même manière, les valeurs de SSI avant et après injection d'éphédrine ne sont pas statistiquement différentes aux 2 niveaux de stimulation nociceptive malgré des effets avérés sur les composantes de l'algorithme. **Ainsi, dans les conditions de l'étude, le SSI semble être robuste dans l'appréciation de la BNAN.**

Ces résultats encourageants sont à modérer. Le faible nombre de patients est une première limite dans notre étude. Des critères d'inclusions stricts appliqués à une population de cardiologie très particulière réduit de manière importante la taille de l'effectif disponible. D'autre part, ces résultats observés avec l'éphédrine ne sont sans doute pas directement transposables à d'autres vasoconstricteurs comme la phényléphrine. En effet, cet agoniste α 1-adrénergique direct exerce une action mixte artérielle et veineuse sans effet β 1 cardiaque ce qui diffère du mode d'action de l'éphédrine. Ses effets vasculaires puissants supérieurs à ceux de l'éphédrine ont probablement des conséquences plus visibles sur la PPGA et donc sur les valeurs du SSI.

Le type de procédure chirurgicale sur lequel se base notre étude est aussi à prendre en considération. Il s'agit de procédures relativement courtes, sans modification de la volémie. Compte-tenu des différents facteurs confondants cités auparavant et pouvant affecter la PPGA et le HBI, il semble difficile de transposer ces résultats encourageants à d'autres procédures chirurgicales (chirurgie cardio-vasculaire lourde, chirurgie carcinologique, etc.).

Au total, le SSI, nouvelle approche multiparamétrique d'estimation de la BNAN semble conserver des performances appréciables dans des conditions où il pourrait être mis en défaut. Du fait des nombreux artéfacts et facteurs confondants qui peuvent l'affecter, il est nécessaire de poursuivre les essais cliniques sur des populations larges éligibles pour des chirurgies diverses et variées, notamment celles où les variations hémodynamiques et thermiques sont importantes, même si un travail récent montre le faible impact de l'hypothermie modérée sur les valeurs du SSI (127). Ces études devront au mieux être menées par des équipes indépendantes qui devront également s'attacher à analyser les effets de nombreux médicaments pouvant potentiellement modifier les valeurs du SSI sans que cela soit dû à un déséquilibre de la BNAN. Des études de validation pharmacologique sont à ce jour en cours avec notamment les travaux de Mustola et al. (128).

D'autres voies sont actuellement investiguées avec en particulier le « Noxious Stimulation Response Index » ou NSRI développé par Luginbühl et al. qui se propose de donner un véritable « état d'analgésie » en intégrant uniquement dans son algorithme les interactions hypnotique-opioïde (129).

On voit donc qu'il existe un véritable engouement actuel pour le développement d'indicateurs de l'état « d'analgésie » permettant une stratégie anesthésique raisonnée adaptée au patient et à son contexte pathologique. Mais derrière la volonté d'améliorer la qualité des soins et d'avoir un impact positif sur le devenir du patient se dessinent des enjeux industriels et financiers importants. Ces indicateurs, s'ils sont validés sur le plan technique et pharmacologique, devront encore faire la preuve formelle de leur intérêt clinique.

Car comme se plait à le faire remarquer récemment Hoymork dans un éditorial paru en 2008, « *ce qui est statistiquement valable n'est pas forcément utile.* » (130).

BIBLIOGRAPHIE

1. Snow J. Use of Chloroform. Lond J Med 1849;1:50-5.
2. Snow J. ON THE ADMINISTRATION OF CHLOROFORM DURING PARTURITION. Assoc Med J 1853;1:500-2.
3. BARRY CT. The Ombredanne inhaler. Anaesthesia 1961;16:184-7.
4. Keenan RL, Sullivan MF. Evolution of the modern anesthetic technique. Bull N Y Acad Med 1977;53:650-65.
5. KENNEDY F, EFFRON AS, PERRY G. The grave spinal cord paralyzes caused by spinal anesthesia. Surg Gynecol Obstet 1950;91:385-98.
6. LUNDY JS. Trends in anesthesiology. Anesthesiology 1950;11:238-44.
7. BONICA JJ. Regional anesthesia in private practice. Anesthesiology 1960;21:554-6.
8. GRAY TC, WILSON F. The development and use of muscle relaxants in the United Kingdom. Anesthesiology 1959;20:519-29.
9. Guedel AE. Inhalation Anesthesia: a fundamental guide. New York: The MacMillan Company, 1937.
10. Longrois D. Monitoring de la profondeur de l'anesthésie.[Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008]. 2008. Elsevier Masson SAS. Conférences d'actualisation.
11. John ER, Pritchard LS. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. Anesthesiology 2005;102:447-71.
12. Mashour GA. Consciousness unbound: toward a paradigm of general anesthesia. Anesthesiology 2004;100:428-33.
13. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. Anesthesiology 2007;107:202-12.
14. Pinsky MC. Anesthesia: a pragmatic construct. Anesth Analg 1986;65:819-20.
15. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? Br J Anaesth 1987;59:1341-5.
16. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? Anesth Analg 1993;76:215-8.
17. Eger EI. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg 2001;93:947-53.

18. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502-16.
19. Chortkoff BS, Gonsowski CT, Bennett HL, et al. Subanesthetic concentrations of desflurane and propofol suppress recall of emotionally charged information. *Anesth Analg* 1995;81:728-36.
20. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Wronski M. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiology* 1997;87:749-64.
21. Veselis RA, Reinsel RA, Beattie BJ, et al. Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: an H₂(15)O positron emission tomography study. *Anesthesiology* 1997;87:1106-17.
22. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Dnistrian AM. A neuroanatomical construct for the amnesic effects of propofol. *Anesthesiology* 2002;97:329-37.
23. Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, et al. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:198-204.
24. Nordstrom O, Engstrom AM, Persson S, Sandin R. Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:978-84.
25. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970;42:535-42.
26. Ghoneim MM. Awareness during anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92:597-602.
27. Liu WH, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991;46:435-7.
28. Ghoneim MM, Block RI. Learning and consciousness during general anesthesia. *Anesthesiology* 1992;76:279-305.
29. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-61.
30. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000;84:6-10.
31. Leclerc C, Gerard JL, Bricard H. [Intraoperative memory. A study of its incidence in general anesthesia in 326 patients]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:592-9.
32. Kazama T, Ikeda K, Morita K. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 1998;89:894-906.

33. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
34. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
35. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 2006;97:85-94.
36. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390-8.
37. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
38. Lidberg L, Wallin BG. Sympathetic skin nerve discharges in relation to amplitude of skin resistance responses. *Psychophysiology* 1981;18:268-70.
39. Storm H, Myre K, Rostrup M, et al. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:887-95.
40. Storm H, Shafiei M, Myre K, Raeder J. Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakening stimuli on patients in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:798-803.
41. Ledowski T, Preuss J, Ford A, et al. New parameters of skin conductance compared with Bispectral Index monitoring to assess emergence from total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;99:547-51.
42. Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, et al. Skin conductance monitoring compared with Bispectral Index to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanyl. *Br J Anaesth* 2006;97:817-21.
43. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, et al. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:8-15.
44. RH.Spector. The pupils. In: H.Kenneth Walker, W.Dallas Hall, J.Willis Hurst, eds. *Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations*. Butterworth Publishers, 1990:300-4.
45. Larson MD, Sessler DI, Ozaki M, et al. Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia. *Anesthesiology* 1993;79:42-8.
46. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, et al. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997;87:849-55.

47. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996;84:52-63.
48. Barvais L, Engelman E, Eba JM, et al. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 2003;91:347-52.
49. Constant I, Nghe MC, Boudet L, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth* 2006;96:614-9.
50. Huybrechts I, Barvais L, Ducart A, et al. Assessment of thoracic epidural analgesia during general anesthesia using pupillary reflex dilation: a preliminary study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:664-7.
51. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:161-80.
52. Johnson RW, Shore JE. Which is the better entropy expression for speech processing: $S \log S$ or $\log S$? *IEEE Trans Acoust Speech Signal Process* 1983;31:129-37.
53. Bruhn J, Ropcke H, Hoefl A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92:715-26.
54. Shannon CE, Weaver Warren. *The mathematical theory of communication*. Urbana: Univ. of Illinois Press, 1949.
55. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:154-61.
56. Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004;101:1275-82.
57. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, et al. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004;101:34-42.
58. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, et al. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2005;103:274-9.
59. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004;93:645-54.

60. Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006;96:620-6.
61. Valjus M, Ahonen J, Jokela R, Korttila K. Response Entropy is not more sensitive than State Entropy in distinguishing the use of esmolol instead of remifentanyl in patients undergoing gynaecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:32-9.
62. Aho AJ, Yli-Hankala A, Lyytikainen LP, Jantti V. Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanyl anaesthesia without neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009;102:227-33.
63. Baughman VL, Hoffman WE, Koenig HM, et al. Recovery from paralysis with succinylcholine increased Response entropy and EMG but not State entropy. *J Clin Monit Comput* 2005;19:201-5.
64. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolis IG. Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *Br J Anaesth* 1987;59:1346-55.
65. Sessler DI, Stoen R, Olofsson CI, Chow F. Lower esophageal contractility predicts movement during skin incision in patients anesthetized with halothane, but not with nitrous oxide and alfentanil. *Anesthesiology* 1989;70:42-6.
66. Isaac PA, Rosen M. Lower oesophageal contractility and detection of awareness during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;65:319-24.
67. Appel ML, Berger RD, Saul JP, et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1139-48.
68. Cloarec-Blanchard L. Heart rate and blood pressure variability in cardiac diseases: pharmacological implications. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11:19-28.
69. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
70. Galletly DC, Larsen PD. Cardioventilatory coupling in heart rate variability: methods for qualitative and quantitative determination. *Br J Anaesth* 2001;87:827-33.
71. Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, et al. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987;10:538-43.
72. Yeragani VK, Sobolewski E, Jampala VC, et al. Fractal dimension and approximate entropy of heart period and heart rate: awake versus sleep differences and methodological issues. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:295-301.
73. Yeragani VK, Srinivasan K, Vempati S, et al. Fractal dimension of heart rate time series: an effective measure of autonomic function. *J Appl Physiol* 1993;75:2429-38.

74. Perkiomaki JS, Makikallio TH, Huikuri HV. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:149-58.
75. Schubert A, Palazzolo JA, Brum JM, et al. Heart rate, heart rate variability, and blood pressure during perioperative stressor events in abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997;9:52-60.
76. Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:666-71.
77. Luginbuhl M, Ypparila-Wolters H, Rufenacht M, et al. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98:728-36.
78. Luginbuhl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, et al. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *Br J Anaesth* 2002;89:389-97.
79. Luginbuhl M, Rufenacht M, Korhonen I, et al. Stimulation induced variability of pulse plethysmography does not discriminate responsiveness to intubation. *Br J Anaesth* 2006;96:323-9.
80. Ledowski T, Bein B, Hanss R, et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anaesthesia. *Anesth Analg* 2005;101:1700-5.
81. Rantanen M, Ypparila-Wolters H, van Gils M, et al. Tetanic stimulus of ulnar nerve as a predictor of heart rate response to skin incision in propofol remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;99:509-13.
82. Ekman A, Flink R, Sundman E, et al. Neuromuscular block and the electroencephalogram during sevoflurane anaesthesia. *Neuroreport* 2007;18:1817-20.
83. Challoner AVJ. Photoelectric plethysmography for estimating cutaneous blood flow. *Non-Invasive Physiological Measurements*. 2010:125-51.
84. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas* 2007;28:R1-39.
85. Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:975-85.
86. Seitsonen ER, Korhonen IK, van Gils MJ, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:284-92.
87. Tur E, Tur M, Maibach HI, Guy RH. Basal perfusion of the cutaneous microcirculation: measurements as a function of anatomic position. *J Invest Dermatol* 1983;81:442-6.

88. Reisner A, Shaltis PA, McCombie D, Asada HH. Utility of the photoplethysmogram in circulatory monitoring. *Anesthesiology* 2008;108:950-8.
89. Teng XF, Zhang YT. The effect of contacting force on photoplethysmographic signals. *Physiol Meas* 2004;25:1323-35.
90. Shelley KH. Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. *Anesth Analg* 2007;105:S31-6, tables.
91. Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:456-61.
92. Kyriacou PA. Pulse oximetry in the oesophagus. *Physiol Meas* 2006;27:R1-35.
93. Alexander CM, Teller LE, Gross JB. Principles of pulse oximetry: theoretical and practical considerations. *Anesth Analg* 1989;68:368-76.
94. Imholz BP, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res* 1998;38:605-16.
95. Tam E, Azabji KM, Cautero M, et al. Correction of cardiac output obtained by Modelflow from finger pulse pressure profiles with a respiratory method in humans. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:371-6.
96. de Wilde RB, Geerts BF, Cui J, et al. Performance of three minimally invasive cardiac output monitoring systems. *Anaesthesia* 2009;64:762-9.
97. Remmen JJ, Aengevaeren WR, Verheugt FW, et al. Finapres arterial pulse wave analysis with Modelflow is not a reliable non-invasive method for assessment of cardiac output. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:143-9.
98. Nilsson L, Johansson A, Kalman S. Monitoring of respiratory rate in postoperative care using a new photoplethysmographic technique. *J Clin Monit Comput* 2000;16:309-15.
99. Osmundson PJ, O'Fallon WM, Clements IP, et al. Reproducibility of noninvasive tests of peripheral occlusive arterial disease. *J Vasc Surg* 1985;2:678-83.
100. Kvernebo K, Megerman J, Hamilton G, Abbott WM. Response of skin photoplethysmography, laser Doppler flowmetry and transcutaneous oxygen tensiometry to stenosis-induced reductions in limb blood flow. *Eur J Vasc Surg* 1989;3:113-20.
101. Cooke ED, Bowcock SA, Smith AT. Photoplethysmography of the distal pulp in the assessment of the vasospastic hand. *Angiology* 1985;36:33-40.
102. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86:10-23.

103. Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanil pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology* 2004;100:1373-81.
104. Hofer CK, Zollinger A, Buchi S, et al. Patient well-being after general anaesthesia: a prospective, randomized, controlled multi-centre trial comparing intravenous and inhalation anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;91:631-7.
105. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86:1307-11.
106. Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, et al. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006;96:367-76.
107. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:244-51.
108. Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98:447-55.
109. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004;100:1353-72.
110. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, et al. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. *Anesthesiology* 2003;99:347-59.
111. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606-17.
112. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanil during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001;92:352-7.
113. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth* 2007;99:359-67.
114. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A. Analgesia with sevoflurane during labour: i. Determination of the optimum concentration. *Br J Anaesth* 2007;98:105-9.
115. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, et al. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1038-45.

116. Landsverk SA, Kvandal P, Kjelstrup T, et al. Human skin microcirculation after brachial plexus block evaluated by wavelet transform of the laser Doppler flowmetry signal. *Anesthesiology* 2006;105:478-84.
117. Eger EI, Sonner JM. Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:23-9.
118. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
119. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:145-53.
120. Struys MM, Jensen EW, Smith W, et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002;96:803-16.
121. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007;104:1380-96, table.
122. Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, et al. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001;95:6-17.
123. De Smet T, Struys MM, Greenwald S, et al. Estimation of optimal modeling weights for a Bayesian-based closed-loop system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable: a simulation study. *Anesth Analg* 2007;105:1629-38, table.
124. De Smet T, Struys MM, Neckebroek MM, et al. The accuracy and clinical feasibility of a new bayesian-based closed-loop control system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable. *Anesth Analg* 2008;107:1200-10.
125. Luginbuhl M, Bieniok C, Leibundgut D, et al. Closed-loop control of mean arterial blood pressure during surgery with alfentanil: clinical evaluation of a novel model-based predictive controller. *Anesthesiology* 2006;105:462-70.
126. Kallio H, Lindberg LI, Majander AS, et al. Measurement of surgical stress in anaesthetized children. *Br J Anaesth* 2008;101:383-9.
127. Aho, A. J., Uutela, K., Huiku, M., and Rantanen, M. Surgical Stress Index during moderate intraoperative hypothermia. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2-2-2007. Ref Type: Abstract
128. Mustola S, Toivonen J. Effect-site concentration of remifentanil attenuating surgical stress index responses to intubation of the trachea. *Anaesthesia* 2010.

129. Luginbuhl M, Schumacher PM, Vuilleumier P, et al. Noxious Stimulation Response Index: A Novel Anesthetic State Index Based on Hypnotic-Opioid Interaction. *Anesthesiology* 2010.
130. Hoymork SC. Antinociceptive monitors: tools or fools? *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1035-7.

VU

NANCY, le 12 avril 2010
Le Président de Thèse

NANCY, le 13 avril 2010
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur C. MEISTELMAN

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N° 3264

NANCY, le 19 avril 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Introduction : l'adéquation de l'anesthésie peut être estimée au niveau cortical (paramètres dérivés de l'EEG) et sous-cortical pour la balance nociception/antinociception ou BNAN. Il a été proposé que la BNAN puisse être appréciée par un nouveau paramètre : le SSI ou Surgical Stress Index (GE Healthcare, Helsinki, Finlande). L'algorithme de calcul du SSI étant développé à partir de l'amplitude de l'onde de photopléthysmographie digitale et des variations de l'intervalle R-R de l'ECG, il pourrait être influencé par les vasoconstricteurs. Notre objectif était de rapporter les effets de l'éphédrine sur les valeurs du SSI grâce à l'étude de patients devant bénéficier d'une resynchronisation bi-ventriculaire par implantation d'un défibrillateur automatique (DAI) sous anesthésie générale.

Matériel et méthode : 10 patients insuffisants cardiaques sévères (NYHA III-IV) traités par bétabloquants et devant bénéficier de la pose d'un DAI étaient inclus dans cette étude observationnelle. Les données du monitoring étaient enregistrées grâce aux logiciels RUGLOOP II (Demed, Temse, Belgique) et S5-I Collect v 4.0 (GE Healthcare, Helsinki, Finlande) permettant le calcul post-hoc du SSI. L'anesthésie générale était assurée par AIVOC de propofol et de rémifentanil (modèle de Schnider et de Minto) en utilisant une base Primea® (Fresenius Vial, Brézins, France), titrés afin de maintenir des valeurs de SE et RE (M-Entropy® module ; GE Healthcare, Finlande) entre 40 et 50. Quand la Ce de remifentanil atteignait 4-5 ng/ml et que les valeurs de SE/RE étaient inférieures à 50, l'intubation oro-trachéale facilitée par atracurium était réalisée. Ensuite, la région sous-clavière gauche était infiltrée par ropivacaine 0,75%. Des bolus d'éphédrine étaient administrés quand les valeurs de pression artérielle moyenne (PAM) étaient inférieures à 60 mmHg (ou inférieures de 30 % aux valeurs pré-induction) pendant au moins 2 minutes. Nous avons analysé séparément les effets de l'injection de bolus d'éphédrine avant et après l'incision. Les résultats sont exprimés sous forme de médiane et range interquartile et analysés par un test de Wilcoxon.

Résultats : Nous avons analysé 10 patients (6 hommes et 4 femmes) âgés en moyenne de 58 ans (44-77). Avant incision, les valeurs médianes de SSI (écart-type) avant injection d'éphédrine étaient 35 (21-44) et 32 (24-52) 200 secondes après. Après incision (10 bolus), les valeurs de SSI avant éphédrine étaient 48 (36-59) et 42 (37-57) 200 secondes après.

Conclusion : Chez les patients insuffisants cardiaques recevant un traitement chronique par bétabloquants, les doses d'éphédrine utilisées pour corriger l'hypotension induite par le propofol et le rémifentanil ne changent pas les valeurs du SSI avant et après l'incision. Dans les conditions de l'étude, ces résultats suggèrent que le SSI n'est pas influencé par l'éphédrine et pourrait être utilisé comme estimateur de la BNAN.

TITRE EN ANGLAIS

Confounding effects of cardiovasoactive drugs on Surgical Stress Index (GE Healthcare, Helsinki, Finland): example of ephedrine.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2010

MOTS CLES : anesthésie, monitoring, éphédrine, nociception, stress

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex