Valeurs de propofol, de remifentanil et d'entropie spectrale à la perte et au retour de la reponse à la commande verbale chez les patients insuffisants cardiaques [S.l.] : intérêt du monitorage pharmacodynamique multimodal pour l'adaptation des posologies

Nicolas Ducrocq

▶ **To cite this version:**

Nicolas Ducrocq. Valeurs de propofol, de remifentanil et d'entropie spectrale à la perte et au retour de la reponse à la commande verbale chez les patients insuffisants cardiaques [S.l.] : intérêt du monitorage pharmacodynamique multimodal pour l'adaptation des posologies. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733083

HAL Id: hal-01733083
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733083

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2010 N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nicolas DUCROCQ

Le 10 Mai 2010

VALEURS DE PROPOFOL, DE REMIFENTANIL ET D'ENTROPIE SPECTRALE A LA PERTE ET AU RETOUR DE LA REPONSE A LA COMMANDE VERBALE CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS CARDIAQUES

Intérêt du monitorage pharmacodynamique multimodal pour l'adaptation des posologies

Examinateurs de la thèse :

M. C. MEISTELMAN	Professeur	{	Président
M. N. SADOUL	Professeur	{	Juge
M. D. LONGROIS	Professeur	{	Juge
M. B. LEVY	Professeur	{	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 BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- DPC :	**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)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

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

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

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

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère 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

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

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

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

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

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

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

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère 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

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

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

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

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

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

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

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

Docteur Damien MANDRY

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

1ère 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

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER
4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème 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

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
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 Würtzburg (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 (VIÊTNAM)

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

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN
Professeur d'Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous avons apprécié la qualité de votre enseignement. Vous savez être à l'écoute de vos étudiants.
Veuillez trouver dans ce travail l'assurance de notre haute considération.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL
Professeur de Cardiologie

Nous vous remercions vivement d'accepter de juger notre travail.
Nous sommes très sensibles à l'intérêt que vous lui avez porté.
Nous souhaitons vous apporter à travers ce travail l'expression de notre plus vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur Dan LONGROIS
Professeur d'Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous avons apprécié votre disponibilité malgré l'éloignement et votre rigueur dans son élaboration.
Nous avons également admiré vos grandes qualités humaines et votre dynamisme tout au long de nos semestres passés à Brabois.
Nous avons beaucoup appris à vos côtés.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus profond respect.

Monsieur le Professeur Bruno LEVY
Professeur de Réanimation médicale

Nous vous remercions vivement d'accepter de juger notre travail.
Nous avons pu, tout au long de notre internat, bénéficier de l'étendue de vos connaissances et de votre expérience en réanimation.
Nous espérons pouvoir encore apprendre beaucoup à votre contact.
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A tous ceux qui ont assuré notre formation médicale, les médecins et IADEs des départements d'anesthésie-réanimation des hôpitaux de Brabois et de l'Hôpital Central.

A l'équipe médicale et paramédicale des services de réanimation Picard, de réanimation médicale « Brabois »et « Central ».

Aux médecins anesthésistes et IADEs de l'hôpital Sainte-Blandine et de la maternité Sainte Croix de Metz.

Merci pour vos conseils et vos encouragements tout au long de ces années.

Un grand merci également à nos Maîtres pour leur enseignement : les Professeurs Gérard, Bollaert, Gibot, Mertes, Audibert et Bouaziz.

A Laetitia, Louann et Aubin, votre présence à mes côtés est ma force. Je vous aime tout simplement...

A mes parents, sans eux, sans leurs encouragements et leur amour rien n'aurait été possible.

A ma sœur, Nathalie mais aussi Alexia et Clément, merci pour votre soutien inconditionnel.

A mes grands parents vivants et disparus, vos avis ont été et sont encore précieux en toutes circonstances.

Et à tous les autres membres de ma famille.

A mes amis

Ceux des bancs de la faculté :

Gauthier, Pil, Mamath, Charles, c'est toujours un plaisir d'échanger avec vous.

Ceux de Verdun et des alentours.

A mes co-internes :

Alia, Marie Alix, Nicolas, Julien, Régis, Grégory et à tous ceux rencontrés au cours des différents semestres.

Mention spéciale à…Thibaut, évidemment, recordman des semestres passés en commun. Calme et sérénité en toutes circonstances.

A l'équipe du « groupe Choc »,

Et particulièrement à ceux qui m'ont « subi » pendant un an : Chantal, Nacira, Antoine, Marc, Youcef, Solène et Khodor.

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

INTRODUCTION 1

INSUFFISANCE CARDIAQUE ET ANESTHESIE/DONNEES ACTUELLES 4

1 Définition et description des termes utilisés 5

2 Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque 11

A) L'insuffisance cardiaque, une maladie sévère dont l'incidence et la prévalence augmentent 11

B) Conséquences de l'insuffisance cardiaque préopératoire sur les complications cardio-vasculaires périopératoires 15

3 Insuffisance cardiaque et implications anesthésiques 17

A) Caractérisation clinique de l'insuffisance cardiaque 17

1. Un syndrome complexe 17
2. Approche symptomatique 18
3. Histoire naturelle de la maladie 19

3.1 Dysfonction ventriculaire 19
3.2 Retentissement sur les autres organes 20
3.3 Insuffisance cardiaque et inflammation 24

B) Mécanismes d'adaptation des insuffisances ventriculaires gauches : bases physiopathologiques des traitements actuels 25

1. Mécanismes d'adaptation précoces 25

1.1 Stimulation neuro-hormonale 25
1.2 Dilatation aigüe du ventricule gauche 27

2. Mécanismes d'adaptation retardés : le syndrome d'insuffisance cardiaque chronique, maladie générale 28

2.1 Remodelage ventriculaire gauche 28
2.2 Modifications neurohormonales 29

C) Prise en charge thérapeutique 33

1. Objectifs 33
2. Mesures hygiéno-diététiques 33
3. Traitements pharmacologiques 33
4. Traitements non pharmacologiques 36

4 Conséquences de l'anesthésie et de la chirurgie chez l'insuffisant cardiaque 41

A) Effets de l'anesthésie 41
1. Effets de la ventilation mécanique 41
2. Effets de l'anesthésie générale et des médicaments de l'anesthésie 41
3. Effets de l'anesthésie locorégionale 44

B) Effets de la chirurgie 45

MONITORAGE PHARMACODYNAMIQUE MULTIMODAL ET EVALUATION DE LA PROFONDEUR DE L'ANESTHESIE, CONCEPT ET APPLICATION PRATIQUE 47

1 Rappel des éléments cliniques et para-cliniques de la surveillance de la profondeur de l'anesthésie 48

A) Concept neurobiologique 48

B) Concept pharmaco-neurobiologique 49

C) Limites de ces concepts pour la pratique clinique courante 49

2 Concept de monitorage pharmacodynamique multimodal 50

3 Monitorage pharmacodynamique multimodal et paramètres dérivés de l'analyse EEG 54

A) Base neurophysiologique 54

B) Effets des médicaments de l'anesthésie sur les paramètres dérivés de l'analyse EEG 54

1. Hypnotiques 55
2. Morphiniques 57
3. Curares 58

C) Stratégie d'utilisation du monitorage de la profondeur de l'anesthésie 61

1. Apports des moniteurs de profondeur de l'anesthésie 61
2. Limites à l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie 62
3. Bénéfices cliniques liés à l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie 64

3.1 Détection et correction du surdosage anesthésique 64
3.2 Diagnostic du sous dosage des hypnotiques et prévention de la mémorisation explicite per-opératoire 65

APPLICATION : ANESTHESIE CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE SEVERE GUIDEE PAR UN MONITORAGE PHARMACODYNAMIQUE MULTIMODAL 68

1 Objectifs de l'étude 69

2 Matériel et méthodes 69

A) Sélection des patients et définition de l'échantillon 69

B) Procédure anesthésique 70

1. Définitions 70
2. Protocole 70

C) Données observées 74

1. Démographie 74
2. Données per-opératoires 74

D) Méthodes d'évaluation 75

E) Analyse statistique 75

3 Résultats 76

A) Population 76

B) Evolution de la population étudiée 82

C) Données per-opératoires 82

4 Discussion 85

INTRODUCTION

Malgré les progrès thérapeutiques, l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) reste une pathologie au pronostic sombre ; la mortalité à 5 ans est de 50 % (1-4). Le vieillissement de la population entraîne une incidence croissante de l'ICC et le nombre de patients concernés augmente (5-8). En conséquence, la réalisation de procédures anesthésiques hors chirurgie cardiaque au sein de cette catégorie de patients devient de plus en plus fréquente.

De multiples études retrouvent l'ICC comme un facteur majeur et indépendant de mortalité et de morbidité péri-opératoire. Dans un éditorial paru dans Anesthesiology en 2008 (9), Lee A. Fleisher souligne la nécessité d'améliorer la prise en charge anesthésique de ces patients avant, pendant et après l'intervention. En effet, si la maladie coronarienne a bénéficié d'importantes avancées en médecine péri-opératoire ces dernières années, l'insuffisance cardiaque en est le parent pauvre.

L'anesthésie chez ces patients fragiles nécessite d'assurer un niveau d'hypnose et d'analgésie suffisant pour réaliser l'intervention tout en maintenant un équilibre hémodynamique.

L'évolution constante des techniques anesthésiques, la meilleure compréhension des propriétés pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) ont permis l'essor du mode AIVOC (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration) depuis le début des années 90. Grâce à la modélisation PK-PD, ces dispositifs permettent au clinicien de choisir une concentration au niveau du site effet (Ce) du médicament. La Ce choisie est celle qui est associée statistiquement à un niveau défini de profondeur de l'anesthésie (perte de conscience, absence de réponse à une stimulation nociceptive, retour de l'état de conscience). La vitesse d'administration et la dose délivrée sont calculées par le logiciel pour atteindre la Ce choisie. Probablement du fait de l'hétérogénéité des travaux inclus, une revue récente de la Cochrane Library (10) n'a pas retrouvé de supériorité de l'AIVOC par rapport à la méthode « manuelle » traditionnelle. La qualité de l'anesthésie (temps d'induction, temps de récupération, satisfaction du patient et des praticiens) n'est pas améliorée. La fréquence

d'évènements indésirables (hypotension, apnée, mémorisation per-opératoire, mouvement durant l'intervention) est la même. Il n'y a pas d'épargne en hypnotique ou en morphinique. L'absence d'effets bénéfiques, cliniquement pertinents, du mode AIVOC pourrait être lié au fait que l'association entre Ce et un niveau défini de profondeur de l'anesthésie est d'ordre statistique. Chez certains patients (dont les insuffisants cardiaques), la relation statistique pourrait ne plus être valable. Ainsi, un monitorage pharmacodynamique plus complexe, qui combine les signes cliniques, les paramètres hémodynamiques et les valeurs de Ce calibrées pour un niveau défini de profondeur de l'anesthésie (par exemple, par l'analyse mathématique et statistique de l'électroencéphalogramme cortical) pourrait permettre une meilleure gestion de l'anesthésie chez ces patients.

La plupart des modèles PK-PD utilisés par les logiciels AIVOC utilisés en pratique clinique ont été développés sur des cohortes restreintes de patients. La validation des Ce pour un objectif donné (perte de conscience, intubation orotrachéale, réveil) a été essentiellement réalisée chez des patients ASA 1 ou 2. Ainsi, peu de données sont disponibles quant aux concentrations cibles nécessaires chez les patients insuffisants cardiaques (ASA 3 ou 4).

Dans ce travail, nous rappelons les conséquences physiopathologiques potentielles de l'insuffisance cardiaque pour l'anesthésiste. Ensuite, nous précisons les principes actuels du monitorage pharmacodynamique multimodal de la profondeur de l'anesthésie. Enfin, nous rapportons les Ce de propofol, de remifentanil et les valeurs de SE/RE (Spectral Entropy/Response Entropy) à la perte et au retour de la conscience au cours de l'anesthésie générale de 34 patients insuffisants cardiaques sévères nécessitant une stimulation multi site avec implantation d'un défibrillateur interne.

INSUFFISANCE CARDIAQUE ET ANESTHESIE : DONNEES ACTUELLES

Définition et description des termes utilisés

L'insuffisance cardiaque est définie comme l'incapacité du cœur à assurer, dans des conditions normales (c'est-à-dire avec des pressions veineuses d'amont non augmentées), un débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes (11). Cette définition est volontairement vague car elle recoupe des étiologies, des mécanismes physiopathologiques et des expressions cliniques diverses.

D'autres définitions, plus faciles à appréhender en pratique, ont été proposées : association d'une altération de la fonction cardiaque et d'une intolérance à l'exercice ; conjonction d'une insuffisance de la pompe ventriculaire et d'une anomalie latente ou patente de la balance hydro-sodée (12). Ces définitions n'offrent pas d'avantages par rapport à la définition classique.

- Insuffisance cardiaque aigue (ICA) et insuffisance cardiaque chronique (13)

Le terme « aigu » dans le contexte de l'IC recouvre plusieurs significations. Certains cliniciens l'utilisent pour caractériser la sévérité du tableau clinique, d'autres pour indiquer une apparition récente d'une IC ou une décompensation d'une ICC préexistante. Il s'agit alors plus d'un marqueur de temps que de sévérité. Dans un but de clarification des termes utilisés, l'ESC (European Society of Cardiology) a proposé en 2008 une classification clinique de l'IC (13). Une distinction est faite entre IC de novo, IC transitoire et décompensation d'une ICC. Le terme de novo se réfère au premier épisode. Le terme transitoire se réfère à une IC symptomatique sur une période limitée, un traitement à long terme n'étant pas forcément nécessaire. A titre d'exemple, on peut citer la myocardite aigue où la récupération de l'IC est quasi complète ou l'IC accompagnant un syndrome coronarien aigu résolutive après revascularisation. L'aggravation brutale d'une ICC préexistante (décompensation) est de loin la forme la plus fréquente aboutissant à l'hospitalisation du patient.

Un épisode aigu peut recouvrir différentes présentations cliniques (tableau I).

Tableau I: présentations cliniques rencontrées au cours de l'insuffisance cardiaque aigue. Modifié d'après (14)

Présentation clinique	Incidence	Caractéristiques
Hypertension artérielle aigue (PAS>160 mm Hg)	20%	Œdème aigu du poumon paroxystique avec ou sans autres signes de rétention hydro-sodée. La plupart des patients ont une FEVG (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche) conservée.
Pression artérielle normale ou modérément augmentée	45%	Aggravation progressive sur plusieurs jours ou semaines associée à une rétention hydro-sodée diffuse.
Hypotension artérielle (PAS<90 mm Hg)	6%	Diminution du débit cardiaque fréquemment associé à une dégradation de la fonction rénale.
Choc cardiogénique	1%	Installation rapide. Conséquence d'un SCA (Syndrome Coronarien Aigu), d'une myocardite fulminante ou d'une pathologie valvulaire aigue.
OAP « flash »	3%	« Suraigu », concomitant d'une poussée hypertensive. Patients rapidement répondeurs aux vasodilatateurs et aux diurétiques.
SCA et ICA	20%	Apparition rapide, les signes d'IC s'amendent lorsque cesse l'ischémie.
Postopératoire de chirurgie cardiaque	?	Chez des patients à FEVG altérée ou non. Souvent secondaire à une dysfonction diastolique et à une surcharge volumique en post-op immédiat. Peut être secondaire à une ischémie myocardique résultat d'un défaut de protection myocardique per-opératoire.
Défaillance cardiaque droite isolée	?	Début rapide. Secondaire à une HTAP (Hypertension Artérielle Pulmonaire) d'aggravation rapide ou à une pathologie isolée du ventricule droit.

- Insuffisances cardiaques gauches, droites et globales

Les insuffisances cardiaques gauches sont les plus fréquentes et sont celles que nous détaillerons. Les insuffisances cardiaques droites peuvent être isolées ; elles sont alors essentiellement secondaires à des valvulopathies tricuspides ou pulmonaires, à une hypertension artérielle pulmonaire autonome ou à une pathologie respiratoire chronique ou aigue.
Le plus souvent néanmoins, l'insuffisance cardiaque droite est secondaire à une insuffisance cardiaque gauche évoluée (insuffisance cardiaque globale).
A droite comme à gauche, les insuffisances cardiaques sont le plus souvent des insuffisances ventriculaires. Les rares insuffisances cardiaques sans dysfonction ventriculaire correspondent aux rétrécissements tricuspides et mitraux ainsi qu'aux pathologies péricardiques (tamponnade, péricardite chronique constrictive).

Les insuffisances ventriculaires peuvent être la conséquence d'une maladie intrinsèque du muscle cardiaque comme dans les myocardiopathies, après un infarctus du myocarde, en cas d'infiltration massive par de la fibrose, de l'amylose ou d'autres substances. Elles peuvent aussi être la conséquence d'une surcharge mécanique. En général, le ventricule s'adapte aux conditions de charge pour maintenir le débit cardiaque. Ces mécanismes d'adaptation ne durent pas. Lorsque la surcharge mécanique n'est pas corrigée, ils peuvent devenir insuffisants pour la préservation de la fonction ventriculaire.

- Dysfonctions systoliques et diastoliques (figures 1et 2)

Les dysfonctions systoliques du ventricule gauche ont longtemps été considérées comme les plus fréquentes. L'anomalie essentielle est une incapacité du ventricule à se vider correctement.
Les insuffisances ventriculaires gauches à fonction systolique relativement conservée, improprement appelées insuffisances cardiaques "diastoliques", sont diagnostiquées de plus en plus fréquemment soit parce qu'elles sont mieux connues, soit parce que les

modifications du profil étiologique font que cette forme physiopathologique devient aujourd'hui de plus en plus fréquente, au point de représenter 50 % des cas chez le sujet âgé dans certaines séries (15).
Ici, le ventricule arrive à se vider correctement, mais ne peut se remplir de façon satisfaisante. Dans ces cas, en effet, un remplissage complet ne peut se faire qu'au prorata d'une augmentation importante des pressions télédiastoliques ventriculaires et auriculaires gauches avec, en corollaire, des risques de congestion pulmonaire, notamment à l'effort.

Deux mécanismes peuvent être à l'origine de cette gêne au remplissage.
Une diminution de la compliance de la chambre ventriculaire gauche, c'est-à-dire une augmentation anormale des pressions pour toute augmentation de volume. Il peut s'agir d'une atteinte intrinsèque du muscle (ventricule rigide des cardiopathies restrictives comme dans l'amylose, l'hémochromatose ou le diabète) ou, simplement, d'une modification de la géométrie du ventricule gauche dans lequel le rapport épaisseur/rayon est augmenté (remodelage concentrique de la chambre ventriculaire gauche, qu'il y ait ou non une augmentation de la masse). Cet aspect est très fréquemment rencontré dans les surcharges de pression (hypertension artérielle systolique ou systolo-diastolique, rétrécissement aortique calcifié).
Une prolongation importante de relaxation altère le remplissage. La relaxation peut être en effet retardée, ralentie, voire incomplète, non seulement lorsque la contractilité du muscle est diminuée comme dans les myocardiopathies dilatées ou ischémiques (insuffisance cardiaque par dysfonction systolique), mais également chaque fois qu'il existe un remodelage concentrique du ventricule gauche, une ischémie myocardique, une infiltration pariétale, une hypertension artérielle ou un bloc de branche. L'anomalie du remplissage s'extériorise essentiellement à l'effort lors d'une surcharge hydro-sodée ou d'un trouble du rythme. Dans ces cas, en effet, la période de remplissage est réduite et l'insuffisance de remplissage se traduit par une augmentation des pressions d'amont et une réduction du volume éjecté par le ventricule.

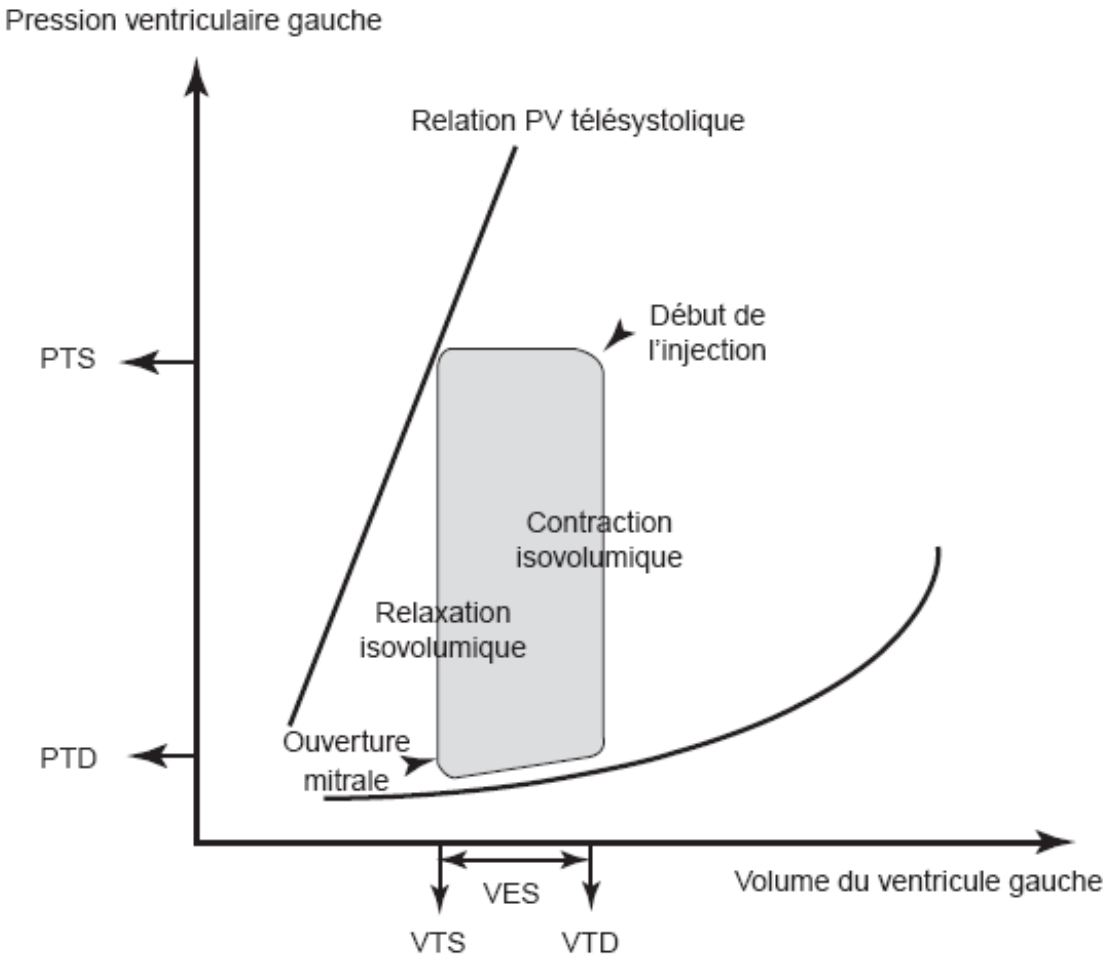


Figure 1 : courbe de la relation pression-volume du ventricule gauche. **PTS** : pression télésystolique ; **PTD** : pression télédiastolique ; **VTS** : volume télésystolique ; **VTD** : volume télédiastolique ; **VES** : volume d'éjection systolique (d'après (16))

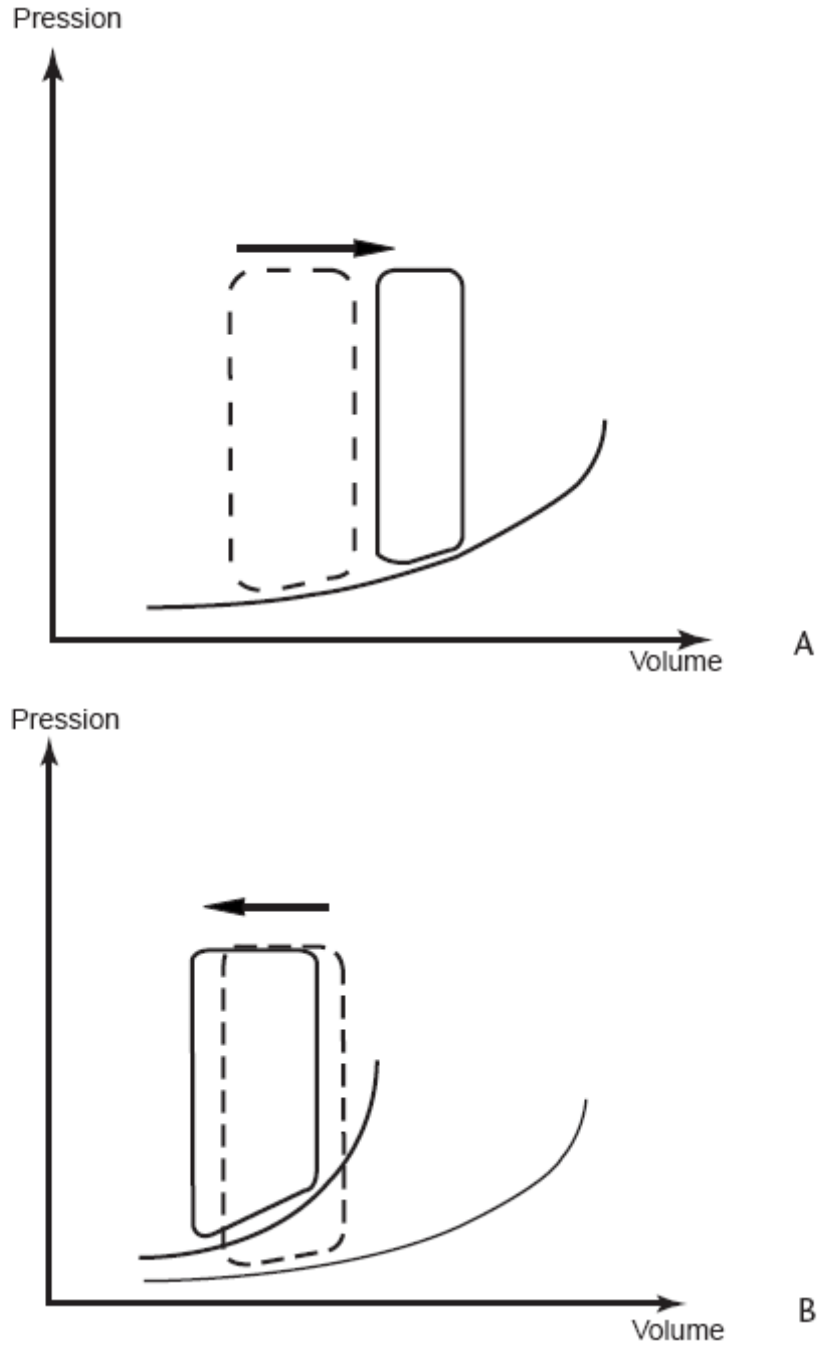


Figure 2 : A. Dysfonction systolique du ventricule gauche. La courbe pression-volume est déplacée vers la droite ; le volume systolique reste bas malgré la dilatation des cavités. **P** : pression du ventricule gauche ; **V** : volume du ventricule gauche.
B. Dysfonction diastolique du ventricule gauche. Les pressions diastoliques sont augmentées. Le volume d'éjection est normal ou peu altéré. **P** : pression du ventricule gauche ; **V** : volume du ventricule gauche (d'après (16))

Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque

A) L'insuffisance cardiaque : une maladie sévère dont l'incidence et la prévalence augmentent.

L'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque est relativement peu connue en France malgré son impact économique considérable sur le système de santé. L'incidence devrait encore augmenter du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration de la survie après infarctus du myocarde. Si la prévalence ajustée sur l'âge diminue, la prévalence globale augmente du fait du vieillissement des populations occidentales et du meilleur pronostic des maladies qui conduisent à l'insuffisance cardiaque. La mortalité diminue, mais elle reste très élevée.

Quelques chiffres français importants (7,8) : le nombre d'insuffisants cardiaques est d'environ 500 000, il y a 120 000 nouveaux cas chaque année. L'incidence passe de 4‰ chez les hommes et 3‰ chez les femmes de 55 à 64 ans à 50‰ chez les hommes et 85‰ chez les femmes de 85 à 94 ans. L'âge moyen de survenue de l'insuffisance cardiaque est de 73,5 ans. Deux tiers des patients ont plus de 70 ans. Il y a environ 3,5 millions de consultations et 150 000 hospitalisations pour insuffisance cardiaque par an. Il y a plus de 32 000 décès annuels par insuffisance cardiaque. Les dépenses liées à l'insuffisance cardiaque représentent plus de 1% des dépenses médicales totales. En France, l'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique, et elle l'est de plus en plus.

Dans l'étude de Framingham (6), aux États-Unis, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 8‰ chez les sujets de 50-60 ans et augmente de façon exponentielle pour atteindre 91‰ entre 80-90 ans (figure 3). L'incidence annuelle moyenne est de 3‰ chez les sujets de 35-64 ans et atteint 10‰ chez ceux de 65-80 ans (figure 4).

L'insuffisance cardiaque est une maladie au pronostic sévère. Les grands essais thérapeutiques incluent des patients d'âge inférieur à 70 ans présentant essentiellement

une dysfonction ventriculaire d'origine systolique (fraction d'éjection inférieure à 40%).

Dans ces études, la mortalité à 1 an varie de 5% chez les sujets asymptomatiques à 40% chez les patients symptomatiques au repos. Néanmoins, il est probable que la mortalité soit encore plus élevée chez les patients âgés de plus de 70 ans. Dans l'étude de Framingham, le taux de mortalité a augmenté avec l'âge dans les deux sexes, de 27% par décennie chez les hommes et de 61% par décennie chez les femmes, soit des taux deux à trois fois plus élevés que ceux des sujets témoins du même âge.

L'insuffisance cardiaque est, enfin, une maladie coûteuse, essentiellement en raison de la fréquence des hospitalisations qu'elle impose. Aux États-Unis, il s'agit de la deuxième cause d'hospitalisation après la grossesse. Rien que pour le programme américain Medicare, le coût de cette pathologie dépasse celui des infarctus et de tous les cancers combinés (figure 5). Selon les données INSERM, en France, en 1992, le coût total de l'affection a été de 4,6 milliards de francs, dont 3,5 milliards revenaient au coût des hospitalisations.

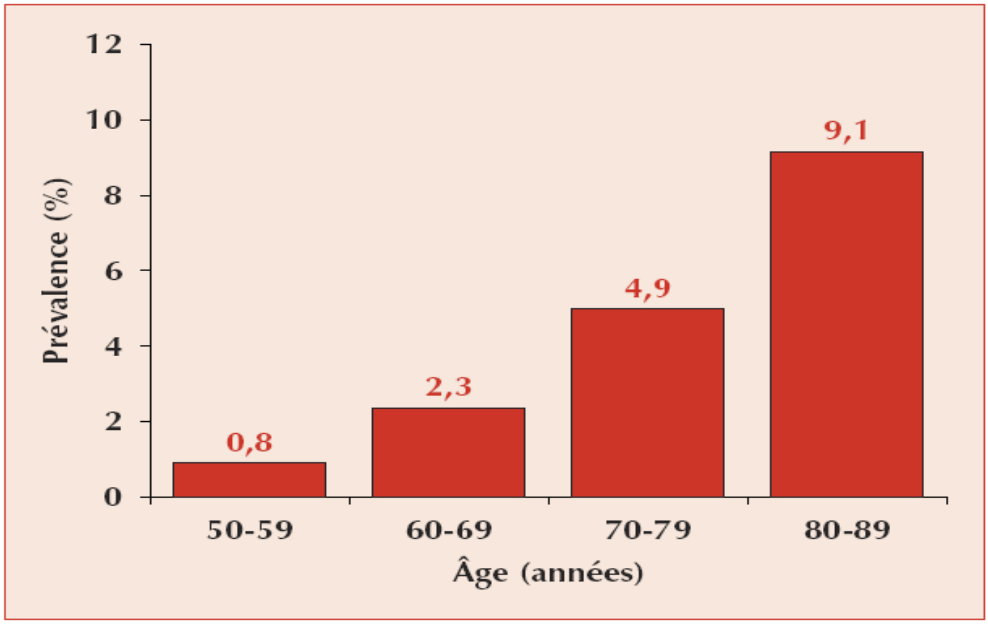


Figure 3 : Prévalence de l'insuffisance cardiaque dans l'étude de Framingham (d'après (8))

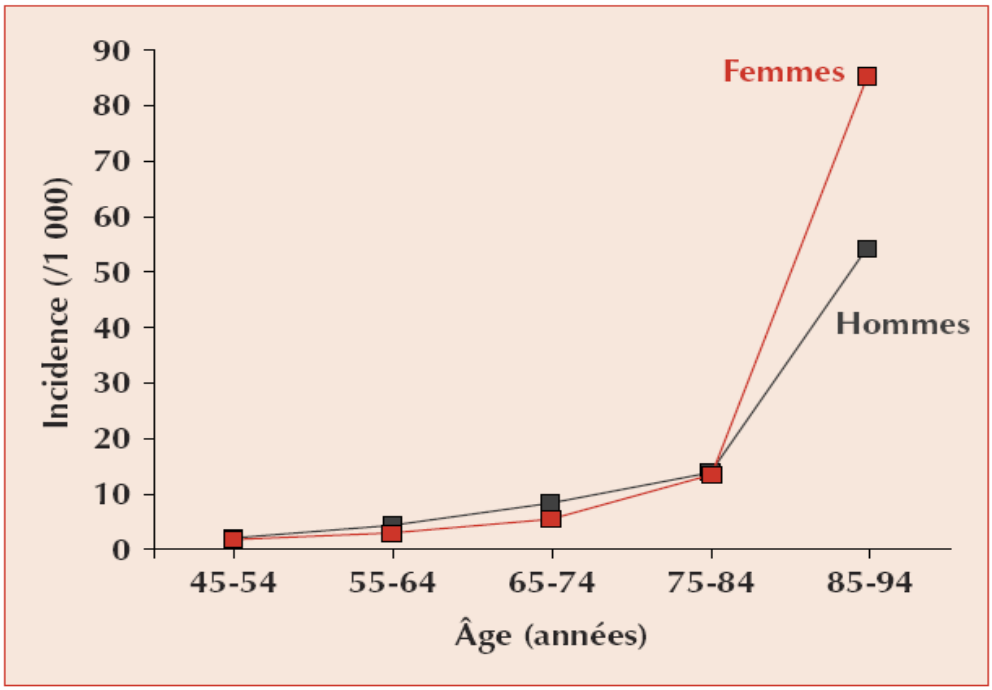


Figure 4 : Incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque dans l'étude de Framingham (d'après (8))

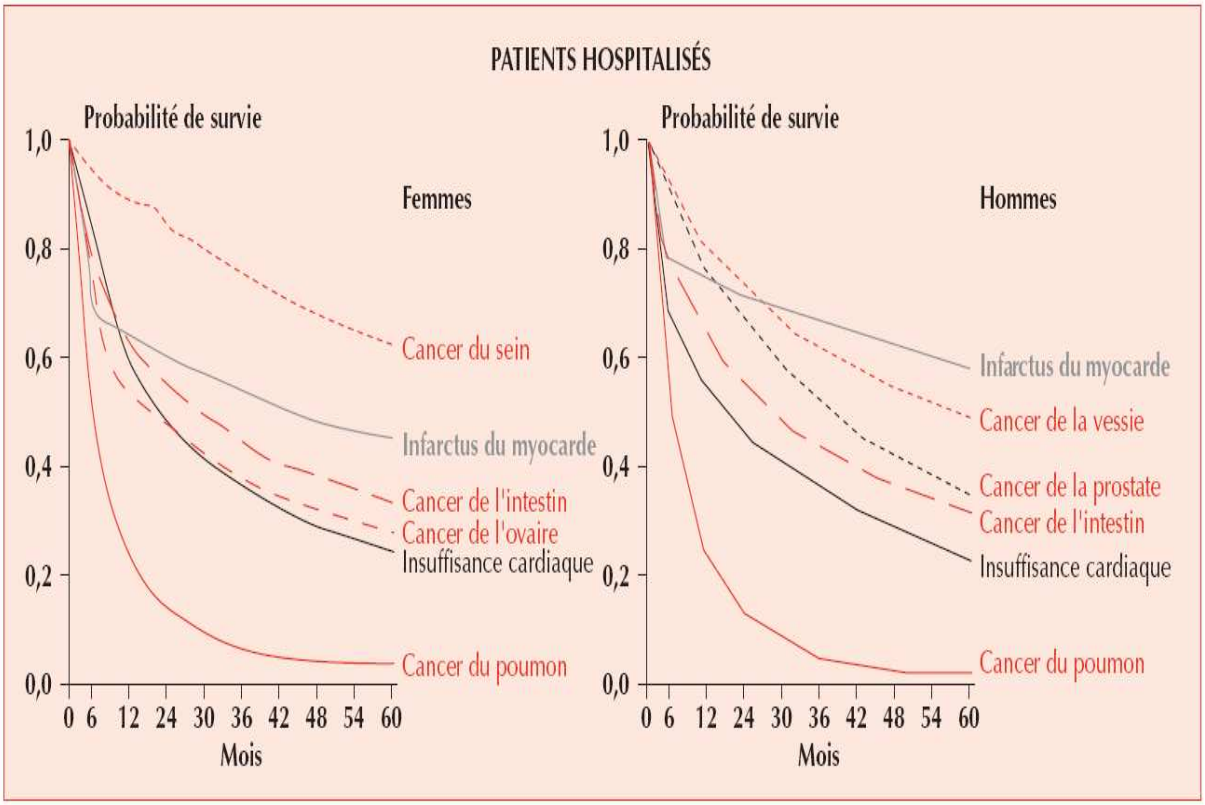


Figure 5 : Mortalité de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde et de plusieurs sortes de cancers chez des patients hospitalisés (d'après (8))

B) Conséquences de l'insuffisance cardiaque préopératoire sur les complications cardiovasculaires péri-opératoires

Depuis plus de trente ans, la présence de signes d'insuffisance cardiaque est associée avec un risque cardio-vasculaire accru en chirurgie générale. Dans le score de Goldman (17) (« multifactorial cardiac risk index ») publié en 1977, 11 points sont attribués (11) à la présence d'un galop avec B3 surajouté à l'auscultation. C'est plus que n'importe quel autre facteur de risque. Plus récemment, avec la publication du « Revised Cardiac Risk Index » (18), Lee et al. ont retenu l'insuffisance cardiaque préopératoire comme un facteur indépendant d'évènements cardio-vasculaires péri-opératoires. Depuis 1996, l'AHA (American Heart Association) recommande le dépistage de l'IC lors de l'évaluation cardio-vasculaire préopératoire en chirurgie générale (19,20).

Malgré ces données, les avancées récentes en médecine péri-opératoire ont surtout bénéficié aux patients coronariens et à risque important d'évènements ischémiques.
Au moins trois éléments soulignent la nécessité d'une évaluation des complications péri-opératoires chez les insuffisants cardiaques en chirurgie générale.
Premièrement, le nombre d'interventions chirurgicales croît régulièrement. Plus de 10 millions d'opérations en chirurgie lourde non-cardiaque sont pratiquées chaque année. Plus de 4 millions le sont chez des patients de 65 ans et plus. Dans les 20 prochaines années, ce chiffre devrait augmenter de 20% (21-23). Deuxièmement, sur la même période, la population des plus de 65 ans devrait augmenter de 50%. Enfin, la prévalence de l'insuffisance cardiaque continue de croître dans la population générale (24). Ces données combinées laissent penser que le volume d'actes chirurgicaux lourds chez les insuffisants cardiaques va en augmentant. Leur gestion devient donc un enjeu sanitaire et économique majeur.

Dans l'étude d'Hammill et al. (21), les auteurs se sont intéressés à la mortalité péri-opératoire (définie par le décès du patient dans les 30 jours post-chirurgie) et le taux de réadmission à 30 jours après la sortie de l'hôpital dans un collectif de 159 327 patients

de plus de 65 ans. Treize interventions de chirurgie non cardiaque lourde les plus fréquemment pratiquées dans cette population ont été étudiées ; 18,4% des procédures étaient réalisées chez des patients insuffisants cardiaques. La mortalité opératoire était de 8% alors qu'elle était de 3,1% chez les coronariens et de 2,4% dans la population contrôle. Le taux de réadmission à 30 jours était de 17,1% dans la population avec IC, 10,8% chez les coronariens et 8,1% dans le groupe contrôle. Pour les auteurs, il existait donc un risque de mortalité et de réadmission à 30 jours plus important chez les IC par rapport à la population contrôle mais aussi par rapport au groupe coronarien.

Dans l'étude d'Hernandez et al. (25), plus ancienne, la mortalité opératoire en chirurgie non cardiaque lourde était de 11,7% dans une cohorte de 1532 insuffisants cardiaques. Ce chiffre était statistiquement significatif versus la mortalité chez les coronariens (6,6%) et dans le groupe contrôle (6,2%). En revanche, il n'y avait pas de différence entre le groupe coronarien et le groupe contrôle (p=0,518).

Ainsi, malgré les avancées récentes dans la prise en charge péri-opératoire et au long cours des insuffisants cardiaques, la mortalité à 30 jours et le taux de complications restent élevés dans cette population. Des progrès dans la gestion péri-opératoire de cette population croissante sont donc nécessaires.

1 Insuffisance cardiaque et implications anesthésiques

A) Caractérisation clinique de l'insuffisance cardiaque

1. Un syndrome complexe

L'IC est un syndrome clinique complexe résultant de n'importe quel désordre cardiaque structurel ou fonctionnel. Sa conséquence est un obstacle au remplissage ou à l'éjection du sang par le ventricule. Les manifestations cliniques cardinales sont la dyspnée, la fatigue qui limitent la tolérance à l'effort et la rétention hydro-sodée qui aboutit à la congestion pulmonaire et aux œdèmes périphériques. Ces symptômes altèrent la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des malades mais n'apparaissent pas forcément au premier plan simultanément. Certains patients ont une intolérance à l'effort mais n'ont pas de signes congestifs. D'autres présentent une rétention hydro-sodée majeure mais n'éprouvent ni dyspnée ni fatigue.

L'IC peut être la conséquence d'une atteinte péricardique, myocardique, endocardique ou d'une atteinte des gros vaisseaux. Toutefois, la majorité des patients insuffisants cardiaques ont une symptomatologie secondaire à une dysfonction ventriculaire gauche. L'IC est associée à un large spectre d'anomalies de la fonction ventriculaire gauche qui peuvent aller d'un VG (Ventricule Gauche) de taille normale à FE (Fraction d'Ejection) préservée à un VG sévèrement dilaté avec une FE effondrée. Chez la plupart des patients, les anomalies de la fonction systolique et diastolique coexistent, indépendamment de la FE. La préservation ou non de la FE conditionne l'évolution de la pathologie et sa prise en charge.

La coronaropathie, l'hypertension artérielle et les cardiomyopathies dilatées sont les principales causes d'IC dans la population occidentale. Les valvulopathies occupent encore une place importante parmi les étiologies de l'IC. En fait, presque toutes les maladies peuvent évoluer vers l'IC.

2. Approche symptomatique

L'approche communément utilisée est la quantification du degré de limitation fonctionnelle due à l'IC (classification NYHA (New York Heart Association), annexe A). Même s'il existe une altération fonctionnelle au cours du temps, la plupart des patients ne connaissent pas une dégradation ininterrompue et inexorable de la symptomatologie. En effet, la sévérité des symptômes fluctue même en l'absence de modifications thérapeutiques. De plus, la modification du traitement ou la non observance des règles hygiéno-diététiques peut avoir des effets favorables ou délétères sur la capacité fonctionnelle sans pour autant modifier la fonction du VG. Parfois, les patients bénéficient d'une récupération remarquable associée à une amélioration des anomalies structurelles ou fonctionnelles. Généralement ceci est la conséquence de l'introduction d'une nouvelle thérapeutique qui sera alors poursuivie indéfiniment.

Les mécanismes responsables de l'intolérance à l'effort ne sont pas clairement élucidés. Si l'IC est généralement regardée comme un désordre hémodynamique, il existe une faible corrélation entre qualité de la performance myocardique et symptomatologie (26). Ceci peut être expliqué en partie par des anomalies de la « distensibilité » ventriculaire, la régurgitation valvulaire (essentiellement mitrale), les anomalies du rythme ou de la conduction intra-ventriculaire, l'atteinte de la fonction VG ou les modifications péricardiques observées au cours de l'IC (27). Par ailleurs, beaucoup de facteurs non cardiaques contribuent à l'altération de la capacité à l'effort. Ces facteurs incluent mais ne se limitent pas à la fonction vasculaire périphérique, à la physiologie du muscle squelettique, à la dynamique pulmonaire, aux modifications neuro-hormonales, aux modifications de l'activité du système nerveux autonome ou à celles du métabolisme rénal du sodium. La participation de ces facteurs extra cardiaques explique l'absence d'amélioration fonctionnelle immédiate lorsque l'hémodynamique est optimisée par un traitement médicamenteux.

3. Histoire naturelle de la pathologie

3.1 Dysfonction ventriculaire

La dysfonction ventriculaire commence lors d'un stress ou d'une atteinte myocardique directe. L'évolution est ensuite progressive même si aucune nouvelle atteinte myocardique n'est observée (28). La manifestation principale est un changement progressif dans la géométrie et la structure du ventricule : la chambre se dilate, s'hypertrophie et devient sphérique : c'est le remodelage ventriculaire (29). Ce phénomène n'aboutit pas seulement à l'augmentation du stress hémodynamique sur les parois myocardiques et à la diminution de la performance mécanique ; il accroît aussi la régurgitation mitrale (30-32). Un cercle vicieux s'installe, pérennisant ainsi le remodelage ventriculaire (33,34). Il précède en général de plusieurs mois les symptômes. Il continue après leur apparition et contribue à la dégradation fonctionnelle malgré le traitement. L'apparition d'une coronaropathie, d'un diabète ou d'une fibrillation auriculaire participe à la progression de l'IC (35). Le développement d'anomalies structurales peut avoir plusieurs issues :

- le décès du patient survient avant l'apparition des symptômes,
- le patient développe une symptomatologie contrôlée par le traitement,
- la progression de l'IC aboutit au décès du patient malgré le traitement.

Il faut noter que la mort subite du patient peut interrompre l'évolution de la pathologie à tout moment.

Même si plusieurs facteurs peuvent accélérer le remodelage myocardique, l'activation du système endogène neuro-hormonal joue un rôle important. Les patients insuffisants cardiaques ont des taux plasmatiques élevés de noradrénaline (36), d'angiotensine II, d'aldostérone, d'endothéline, de vasopressine et de cytokines pro-inflammatoires pouvant altérer la structure et la fonction cardiaque (37-40). Ces facteurs neuro-hormonaux n'augmentent pas seulement le stress hémodynamique sur le ventricule en favorisant la rétention hydro-sodée et la vasoconstriction périphérique. Ils peuvent avoir également des effets toxiques directs sur les cardiomyocytes en stimulant la fibrose myocardique (37,41,42). Par ailleurs, les anomalies de l'hémodynamique

coronaire sont fréquentes au cours de l'IC. La consommation myocardique en oxygène augmente et la perfusion myocardique est diminuée (43). En effet, indépendamment de toute maladie coronaire, la perfusion myocardique est limitée par l'augmentation de la durée de la relaxation et par la persistance d'une tension pariétale élevée en diastole. La perfusion coronaire étant maximale en protodiastole, si la pression aortique est faible et la pression ventriculaire gauche élevée, le gradient de pression au niveau des couches sous-endocardiques est insuffisant. Or le myocarde des patients IC consomme beaucoup plus d'oxygène, à débit égal, qu'un myocarde normal en raison de l'augmentation de la précharge. Ceci peut entraîner ischémie, nécrose et/ou apoptose myocardique et contribuer ainsi à la progression de l'IC (43,44).

3.2 Retentissement sur les autres organes

- Les poumons (45)

Le développement d'une surcharge en pression ou en volume au sein de la microcirculation pulmonaire entraîne une série d'adaptations structurelles dont la traduction fonctionnelle est une résistance augmentée à la diffusion alvéolo-capillaire des gaz.

Durant un épisode aigu, l'agression mécanique due à l'augmentation de pression hydrostatique entraîne une lésion des cellules endothéliales et alvéolaires ainsi qu'une altération des mécanismes cellulaires nécessaires au drainage et à la réabsorption du liquide interstitiel. La réaction inflammatoire générée induit une résistance à la diffusion des gaz au travers de la membrane alvéolo-capillaire. Ce processus est en général réversible.

Lorsque la membrane alvéolaire est chroniquement « stressée », des lésions tissulaires apparaissent et un processus de remodelage s'installe. Ce remodelage est caractérisé par une prolifération de la matrice extracellulaire riche en collagène et par la réexpression de gènes fœtaux. La conséquence est une réduction persistante de la perméabilité alvéolo-capillaire et de la capacité de diffusion pulmonaire.

Ces modifications des échanges gazeux ne reflètent pas seulement l'atteinte du tissu pulmonaire mais sont aussi un facteur indépendant de mauvais pronostic. Par ailleurs,

l'altération des échanges gazeux joue un rôle dans la pathogenèse de la limitation fonctionnelle à l'effort et des anomalies de la ventilation.

- Les reins (46)

Le syndrome cardio-rénal peut être considéré comme un état avancé de dysrégulation cardio-rénale. Il se manifeste par au moins un des trois critères suivants :

- IC avec insuffisance rénale concomitante (défaillance cardio-rénale),
- dégradation de la fonction rénale durant le traitement d'un épisode d'insuffisance cardiaque aigue,
- résistance au traitement diurétique.

L'insuffisance rénale chez les patients IC est courante. Elle est un facteur indépendant de morbi-mortalité. Son apparition ou son aggravation au décours d'un épisode de décompensation aigue est un « tournant » dans la progression vers l'IC terminale.

La physiopathologie du syndrome cardio-rénal est complexe et jusqu'à présent mal comprise. Les différents mécanismes impliqués sont intriqués. Il s'agit principalement d'une diminution du débit cardiaque, du volume d'éjection et de la volémie efficace aboutissant à une diminution du débit sanguin rénal. Parallèlement, les mécanismes compensateurs de l'IC aboutissent à une hypoxie rénale chronique. La résultante est une diminution de la diurèse et de la natriurèse avec perte de potassium ce qui entraîne une rétention d'eau et de sodium dans l'organisme. La rétention hydro-sodée et la surcharge volumique jouent aussi un rôle important (47,48). En augmentant la pression en aval des veines rénales, elles diminuent la pression de perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire. Enfin, le diabète, l'hypertension artérielle et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire fréquents chez les insuffisants cardiaques sont des facteurs participant à la dégradation rénale par des phénomènes de micro et macro-angiopathie.

Le syndrome cardio-rénal pourrait avoir une influence sur le métabolisme de la quasi-totalité des médicaments utilisés en anesthésie en diminuant leur élimination urinaire d'une part et en modifiant leur volume de distribution d'autre part.

- Le foie (49)

L'élévation de la pression veineuse centrale entraîne une augmentation de pression dans les veines sus-hépatiques et les capillaires sinusoïdes. Le foie est ainsi le siège d'une stase sanguine (foie de stase ou foie congestif avec égalisation des pressions dans les territoires pré et post-sinusoïdaux) produisant une hépatomégalie. Le foie séquestre une quantité non négligeable du sang intra-vasculaire (ce qui est également le cas du secteur splanchnique). Ceci contribue efficacement à la baisse de la volémie circulante aboutissant au développement de l'hyper-aldostéronisme secondaire.

L'hypoxie hépatique aboutit à une nécrose centrolobulaire dans les formes terminales. À un stade plus avancé, la fonction hépatique se détériore avec diminution du pouvoir de dégradation de certaines molécules, diminution de la synthèse protéique (en particulier diminution de la formation des facteurs de coagulation). Par ailleurs, la redistribution du débit cardiaque diminue le débit hépatique ce qui peut influencer le métabolisme de certains médicaments, en particulier les hypnotiques (50-52).

- Le cerveau (11,27,53)

Au cours de l'insuffisance cardiaque, la défaillance de la fonction pompe s'accompagne d'un certain nombre de réactions vasomotrices dont le but est le maintien de la perfusion encéphalique. Dans les stades peu évolués, la conservation du débit cardiaque au repos permet une perfusion normale de tous les organes. Il n'est donc pas étonnant de voir les différents débits régionaux s'inscrire dans les limites de la normale. En revanche, dans les stades plus évolués de la détérioration cardiaque apparaît une redistribution des débits. La vasoconstriction observée dans de nombreux territoires s'effectue donc au profit des territoires vitaux comme le cerveau. Ceci explique pourquoi les signes de bas débit cérébral (syndrome confusionnel, ralentissement psychomoteur, perte de mémoire) ne s'observent que chez les patients les plus sévères et sont donc des éléments indirects de gravité.

Ainsi, la pharmacocinétique des médicaments à tropisme cérébral (les hypnotiques et les morphiniques, par exemple) peut donc être modifiée chez les patients IC les plus graves. Le pourcentage plus important du débit cardiaque qui est dirigé vers le cerveau modifie de manière complexe, et pas toujours prévisible, la modélisation PK-PD.

- Le muscle strié squelettique (54,55)

Le premier signe clinique de l'insuffisance cardiaque est la diminution de la tolérance fonctionnelle, c'est-à-dire l'incapacité pour le patient de faire un effort important. Or il est maintenant bien établi que la tolérance fonctionnelle des patients dépend peu du degré d'altération de la fonction ventriculaire (56). Ceci est apparemment paradoxal. En effet, chez le sujet sain, c'est le débit cardiaque qui limite l'effort maximal. L'insuffisance cardiaque est la conséquence de la diminution du débit cardiaque d'abord à l'effort et ensuite au repos. Cet apparent paradoxe met en évidence que l'insuffisance cardiaque s'accompagne de modifications d'autres organes que le cœur. Elle entraîne aussi des altérations des vaisseaux et des cellules musculaires squelettiques. Ces modifications peuvent limiter la transformation de l'oxygène en énergie par l'organisme, c'est-à-dire participer à la limitation fonctionnelle de ces patients (57). Le transport de l'oxygène à partir de l'air ambiant jusqu'aux cellules musculaires squelettiques et sa transformation en énergie sont regroupés en 3 grandes étapes (54) :

- une étape centrale qui correspond à la capacité du cœur et des poumons à oxygéner un grand volume de sang (le débit cardiaque),
- une étape vasculaire qui correspond à la capacité des vaisseaux à bien diriger le débit cardiaque vers le muscle qui effectue l'effort et qui en a besoin, plutôt que vers des territoires inactifs,
- une étape cellulaire qui correspond à la capacité du muscle squelettique à extraire l'oxygène qui lui est apporté du sang et à le transformer en énergie.

Outre la diminution du débit cardiaque à l'effort qui caractérise l'insuffisance cardiaque, les facteurs périphériques jouent également un rôle important dans la limitation fonctionnelle des patients en insuffisance cardiaque et reflètent au moins en partie l'effet du déconditionnement physique (58,59). Finalement, une hypotrophie musculaire se développe ainsi que des anomalies de la répartition des fibres musculaires (augmentation du pourcentage des fibres IIb) (58,60-62).

3.3 Insuffisance cardiaque et inflammation

IL-1 (Interleukine 1), IL-6 (Interleukine 6) et TNFα (Tumour Necrosis Factor α) sont des cytokines pro-inflammatoires exprimées au sein de tous les tissus de l'organisme incluant ainsi le myocarde et à l'échelle cellulaire, le cardiomyocyte. Lorsque ces médiateurs sont exprimés à de suffisamment hautes concentrations suite à une agression, ils peuvent induire les composantes du phénotype de l'IC (dysfonction ventriculaire, endothéliale, œdème pulmonaire et remodelage ventriculaire principalement). De plus, chez des patients IC de classe NYHA III ou IV, les concentrations de cytokines sont anormalement élevées. Il existe donc une corrélation entre concentrations cytokiniques et classe NYHA. Ainsi, si les médiateurs de l'inflammation ne sont pas forcément la cause de l'IC, ils participent à la dégradation ventriculaire et à la progression de la maladie (39).

Cette réaction inflammatoire entraîne des modifications de la pharmacocinétique des médicaments pouvant être utilisés chez l'IC, particulièrement les anesthésiques. Les hypnotiques et les morphiniques sont des molécules avec un haut coefficient de fixation protéique, pour la plupart, métabolisées par le rein et/ou le foie. Les conditions inflammatoires et les modifications physiopathologiques qu'elles induisent diminuent la clairance de ces médicaments et augmentent leur concentration plasmatique. Les explications les plus probables sont une plus grande fixation protéique secondaire à l'augmentation de la concentration plasmatique de glycoprotéine α-1 acide et à une diminution de la métabolisation dépendante des cytochromes P450 secondaire à l'action du NO (monoxyde d'azote) et de ses dérivés (63).

B) Mécanismes d'adaptation des insuffisances ventriculaires gauches: bénéfices et effets délétères (11,64)

Au cours de l'évolution d'une insuffisance ventriculaire gauche, toute une série de mécanismes compensateurs, artériels et périphériques, neuro-hormonaux et métaboliques, interviennent, responsables pour l'essentiel de l'expression clinique de la maladie. Chacun a ses effets. Il faut séparer les mécanismes d'adaptation précoces faisant suite à l'installation d'une insuffisance ventriculaire aiguë et les mécanismes d'adaptation retardés, observés dans l'insuffisance ventriculaire chronique. Beaucoup d'entre eux, initialement bénéfiques, se sont révélés souvent délétères au long cours.

1. Mécanismes d'adaptation précoces

1.1 La stimulation neurohormonale

A ce stade, il s'agit essentiellement de la stimulation adrénergique (36). Elle a une triple action.

L'action chronotrope positive est responsable d'une accélération de la fréquence sinusale qui contribue au maintien du débit cardiaque, au regard d'un volume d'éjection systolique diminué. Cette tachycardie, dans certaines limites de fréquence, joue un rôle efficace, ne supprimant que la partie de la diastole inutile au remplissage ventriculaire. De plus, l'accélération de la fréquence est responsable d'une action inotrope positive modérée (effet Bowditch) (65).

L'amélioration de la contractilité permet l'augmentation du volume d'éjection systolique. Ces phénomènes ont un effet délétère majeur : leur coût énergétique ; l'augmentation de la consommation d'oxygène exposant à la survenue d'une ischémie myocardique et/ou d'un trouble du rythme qui peut, à terme, "épuiser" le ventricule gauche (66,67).

La stimulation sympathique entraîne également une vasoconstriction artériolaire qui a pour double but de maintenir une pression aortique suffisante à la vascularisation des

territoires dits privilégiés (essentiellement coronaire et cérébral). Toutefois, chez le patient IC, la dysfonction ventriculaire avec pour corollaire l'activation de mécanismes compensateurs neuro-hormonaux aboutit à un niveau si élevé de résistances que la pression artérielle dépend plus du volume d'éjection systolique que des résistances vasculaires (68, 69). Ainsi, lorsque le volume d'éjection systolique diminue avec la dégradation progressive de la FEVG, la pression artérielle diminue d'autant.

Le débit sanguin parvenant à un organe est directement proportionnel à la pression de perfusion et inversement proportionnel aux résistances vasculaires (loi d'Ohm). Chez les sujets normaux, à l'échelle de l'organe, le mécanisme intrinsèque d'autorégulation du débit permet de maintenir une perfusion même pour de bas niveaux de pression en augmentant les résistances. Chez les patients IC, ce mécanisme d'autorégulation ne fonctionne que pour des niveaux faiblement diminués de pression. Ainsi, avec la diminution de pression artérielle accompagnant l'évolution de l'IC, le mécanisme d'autorégulation peut être perdu. Les mécanismes expliquant ce phénomène sont encore peu connus. Finalement le débit sanguin au niveau de l'organe devient directement dépendant de la pression d'entrée. A un stade évolué de la maladie, il y a donc une diminution de la perfusion des organes vitaux (cœur, rein, cerveau) (44,70).

1.2 La dilatation aiguë du ventricule gauche

La dilatation aiguë du ventricule gauche est un mécanisme d'adaptation précocement mis en jeu. Dénommée régulation hétérométrique de Frank-Starling ou réserve de précharge, elle correspond à l'augmentation de la force de contraction des sarcomères secondaire à leur étirement. Cette augmentation de la performance myocardique peut être expliquée par plusieurs mécanismes à l'échelle ultra-structurale (71). Selon la théorie des filaments glissants décrite par Huxley, la longueur optimale du muscle correspondrait au meilleur affrontement possible entre les têtes de myosine et les filaments d'actine sarcomériques. Cette superposition des myofilaments correspond à une longueur des sarcomères d'environ 2.2 µm et permettrait la réalisation du nombre maximum de ponts actine-myosine. Cependant, cette théorie ne permet pas d'expliquer qu'un changement relativement faible de longueur induise une augmentation importante de la force développée. Le mécanisme principal est en fait une augmentation « longueur-dépendante » de la sensibilité des myofilaments au calcium. Ainsi, pour une même quantité de calcium disponible pour se fixer sur la troponine C, la contraction produite par le sarcomère varie avec la longueur de ce dernier. Ceci résulte de mécanismes encore incomplètement identifiés et probablement multiples au niveau des interactions entre protéines contractiles. Une diminution de l'espace entre filaments fins et épais (directement liée à l'étirement), une accentuation des phénomènes de coopération (contrôle de 12 à 14 molécules d'actine par un seul complexe troponine-tropomyosine ou augmentation de l'affinité de la troponine C pour le calcium en cas de liaison forte des ponts actine-myosine) ou encore une implication de la titine (protéine de stabilisation des filaments épais) sont autant d'hypothèses partiellement validées (72-74). La dilatation aiguë a un corollaire délétère. L'augmentation importante et aiguë de la pression télédiastolique du ventricule gauche (par réduction de la distensibilité des fibres étirées) et donc des pressions pulmonaires, favorisent les signes congestifs.

2. Mécanismes d'adaptation retardés: le syndrome d'insuffisance cardiaque chronique, maladie générale

2.1 Le remodelage ventriculaire gauche (75)

Le remodelage ventriculaire gauche correspond aux modifications de masse et de géométrie du ventricule gauche qui s'observent dans l'insuffisance ventriculaire gauche chronique. Il s'agit d'un mécanisme spécifique d'adaptation, compensateur d'une insuffisance ventriculaire gauche aiguë dont les mécanismes initiateurs persistent.

Dans les surcharges mécaniques, la finalité de ce remodelage est de permettre un accroissement du travail cardiaque tout en maintenant normales les contraintes développées.

Dans les surcharges dites de pression, l'hypertrophie est essentiellement de type concentrique, c'est-à-dire avec une augmentation prédominante de l'épaisseur et une augmentation du rapport épaisseur/rayon. Dans les augmentations de volume (régurgitations aortiques ou mitrales, communication inter-ventriculaire, fistule artério-veineuse des insuffisants rénaux chroniques…), ou encore dans les cardiomyopathies primitives ou ischémiques, l'hypertrophie-dilatation est plus harmonieuse avec une augmentation prépondérante du diamètre au prorata de l'épaisseur et une diminution du rapport épaisseur/rayon.

Dans les surcharges de pression, l'hypertrophie est secondaire à une multiplication des sarcomères en parallèle aboutissant à des myocytes plus épais mais pas nécessairement plus longs.

Dans les surcharges de volume, la multiplication des sarcomères se fait plus en série qu'en parallèle, aboutissant à des myocytes plus longs qu'épais. La distensibilité de la chambre ventriculaire est réduite dans le premier cas et augmentée dans le second.

2.2 Les modifications neuro-hormonales (53)

L'insuffisance cardiaque chronique s'accompagne d'une hyperactivité de divers systèmes neurohormonaux, globalement corrélée au degré d'insuffisance circulatoire et au pronostic de la maladie.
Dans l'ensemble, ces systèmes ont pour but de maintenir une pression artérielle systémique par le biais d'une vasoconstriction généralisée et d'augmenter la volémie. Il existe un déséquilibre entre les systèmes vasodilatateurs et vasoconstricteurs avec, classiquement, une activation plus précoce des systèmes vasodilatateurs et une prépondérance, au moins dans les stades évolués, des systèmes vasoconstricteurs.

L'activation noradrénergique se poursuit tout au long de la maladie. A terme, elle perd son efficacité lorsque la réserve contractile est virtuelle du fait de la raréfaction myocytaire et lorsque la réponse chronotrope est altérée du fait d'une réduction du nombre et/ou de la sensibilité des bêtarécepteurs adrénergiques myocardiques.
La vasoconstriction artérielle systémique augmente la post-charge cardiaque, le travail ventriculaire et peut donc favoriser l'épuisement myocardique. L'augmentation des catécholamines circulantes entraîne une surcharge calcique intracellulaire favorisant la mort cellulaire (apoptose, nécrose) et les troubles du rythme. Ainsi, le taux plasmatique de noradrénaline a une bonne valeur pronostique dans la maladie. C'est la meilleure compréhension du rôle délétère de cette stimulation noradrénergique chronique qui est à la base du traitement par les bêtabloquants de l'insuffisance cardiaque chronique.

Les peptides natriurétiques auriculaires sont augmentés précocement. Ils ont une action vasodilatatrice et surtout natriurétique qui, malheureusement, s'altère progressivement. Leur stimulus est essentiellement l'augmentation de la pression de distension des oreillettes, mais également des ventricules. De fait, les taux plasmatiques des facteurs natriurétiques auriculaires sont un reflet assez fidèle du degré d'étirement des fibres myocardiques en télédiastole. Ils sont également étroitement liés au pronostic de la maladie (76). Des valeurs normales ont une bonne

valeur prédictive négative et ces dosages sont utilisés comme outils de détection de l'insuffisance cardiaque en médecine générale (76).

L'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est cyclique. Elle est marquée à chaque poussée congestive de la maladie et dans l'insuffisance cardiaque terminale. Elle est freinée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif dès lors qu'une rétention hydro-sodée diminue la sécrétion de rénine. Le traitement diurétique est un puissant activateur de ce système. L'augmentation de la rénine plasmatique entraîne une augmentation de la formation de l'angiotensine II (AT II) à partir de l'angiotensine I. L'angiotensine II a des actions nombreuses et encore incomplètement connues. Elle est en particulier responsable d'une vasoconstriction artérielle et de la sécrétion d'aldostérone par la médullosurrénale. Elle entraîne donc directement une rétention hydrosodée et une hypokaliémie. Toutefois, le rôle du système rénine-angiotensine ne se limite probablement pas à ces actions. L'angiotensine II agit également sur la réactivité des micro-vaisseaux coronaires, facilite la transmission nerveuse sympathique, favorise l'hypertrophie des cellules musculaires lisses et des myocytes, la génération de radicaux libres oxygénés et l'apoptose (77-80).
Ce système a également des interactions avec d'autres systèmes, en particulier celui des kinines. Une augmentation de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine favorise l'accumulation de la bradykinine, substance vasodilatatrice, en particulier au niveau rénal et favorise la production d'oxyde nitrique. Ce dernier, dont le rôle est encore mal connu, est très certainement important dans la vasodilatation artérielle, la relaxation des fibres myocardiques et le processus d'hypertrophie myocytaire.

L'aldostérone, dont les taux sont augmentés, a une action fibrosante et hypokaliémiante, au moins chez l'animal et dans certaines situations expérimentales (37,42).

Le rôle du système arginine-vasopressine dans l'ICC est plus mal connu. Son rôle physiopathologique est moins clair mais semble moindre que celui joué par les

systèmes précédents. Il entraîne une rétention d'eau et son activation exagérée est à l'origine des hyponatrémies des insuffisances cardiaques sévères.

L'endothéline, vasoconstricteur très puissant sécrété par les cellules endothéliales, est augmentée dans l'insuffisance cardiaque chronique et semble un très puissant facteur pronostique (38). Elle joue un rôle paracrine et intervient probablement dans la vasoconstriction artérielle systémique et dans les anomalies de la répartition du débit systémique par son action vasoconstrictrice au niveau de la microcirculation. Des médicaments bloqueurs spécifiques des récepteurs de l'endothéline ont été récemment mis sur le marché.

De nombreuses autres substances neurohormonales sont aussi augmentées dans l'insuffisance cardiaque. Citons le neuropeptide Y et l'adrénomédulline.
De façon générale, ces divers systèmes neurohormonaux sont étroitement intriqués avec des régulations croisées. Ils jouent un rôle essentiel dans la pérennisation de la maladie et sont la principale cible des traitements modernes de l'insuffisance cardiaque.

En synthèse, le tableau II récapitule les différents mécanismes d'adaptation cardiaque, leurs bénéfices et leurs effets délétères.

Tableau II : Mécanismes de compensation dans l'insuffisance cardiaque et retentissement (d'après (16))

Mécanisme	**Bénéfice**	**Effet délétère**
Rétention hydro-sodée	Augmente la précharge	Signes de congestion
Vasoconstriction	Maintien de la pression artérielle	Augmente la dysfonction ventriculaire
Stimulation sympathique	Augmente la fréquence cardiaque et l'inotropisme	Augmente la dysfonction ventriculaire et la dépense énergétique
Hypertrophie	Réduit la tension pariétale	Augmente la dépense énergétique et altère la fonction diastolique

C) Prise en charge thérapeutique (13,81)

1. Objectifs

Les objectifs du traitement de l'IC avec diminution de la FEVG sont :

- la réduction de la morbi-mortalité
- le ralentissement de la progression de la maladie
- le contrôle de la symptomatologie
- l'amélioration de la tolérance à l'exercice.

2. Mesures hygiéno-diététiques

Elles doivent être systématiquement prescrites. Il s'agit principalement du contrôle du poids, de la réduction des ingestas sodés, de l'arrêt du tabac, de la modération de la prise d'alcool, du maintien d'une activité physique régulière.

3. Traitements pharmacologiques

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Ils sont indiqués chez tous les patients avec une FEVG<40% dans la limite des contre-indications et de la tolérance clinique. Les IEC améliorent la fonction ventriculaire et la symptomatologie, réduisent la mortalité et la fréquence des épisodes d'ICA. Ils améliorent la tolérance à l'effort.

Ils limitent les effets délétères de l'angiotensine II. Les IEC diminuent la production d'AT II.

Les IEC sont à l'origine d'effets secondaires qui limitent leur prescription. Citons la dégradation de la fonction rénale, l'hypotension artérielle, la toux, l'hyperkaliémie et plus rarement un angio-œdème. Les IEC ne doivent être utilisés que chez les patients avec fonction rénale conservée et kaliémie normale.

Le SRAA, le système sympathique et la vasopressine sont les principaux mécanismes d'adaptation et de régulation de la pression de perfusion sanguine. L'anesthésie

pouvant s'apparenter à une dénervation autonome, l'inhibition concomitante du SRAA est potentiellement délétère puisque la pression de perfusion devient dramatiquement dépendante de la volémie. Une seule étude compare chez ces patients le comportement hémodynamique à l'induction selon la présence ou non d'un traitement chronique par IEC. Bien que l'effectif soit restreint (n = 9 par groupe), les patients traités présentent une diminution significative de la pression artérielle, de l'index cardiaque et des résistances vasculaires systémiques comparés aux patients non-traités. Toutefois, la fréquence des épisodes hypotensifs sévères n'est pas différente. La même équipe, sur la même population, démontre que l'introduction d'un traitement par IEC pendant les 48 premières heures d'un pontage coronarien améliore l'index cardiaque (82,83). Chez les patients en insuffisance cardiaque, le maintien des antagonistes du SRAA avant une anesthésie apparaît souhaitable compte tenu de leurs effets bénéfiques sur la fonction ventriculaire gauche. Toutefois, les études sont encore trop peu nombreuses à ce jour pour conclure définitivement sur l'attitude à adopter.

- β-bloquants (84)

Ils ont été longtemps utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de la maladie coronarienne. Ils ont aussi des effets remarquables dans le traitement de l'IC. Ils limitent les effets délétères de l'activation du système nerveux sympathique.

Un β-bloquant est indiqué chez tous les patients avec une IC symptomatique, avec FEVG<40%, sous traitement optimal par un IEC. Ils améliorent la fonction ventriculaire, la survie, le contrôle des symptômes et réduisent la fréquence des hospitalisations.

Les principaux effets secondaires sont une hypotension artérielle, une dégradation de la fonction cardiaque et une bradycardie excessive. Pour ces raisons, le traitement doit être débuté au cours d'une hospitalisation à de faibles doses progressivement augmentées à distance d'un épisode d'ICA.

- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Ils sont indiqués chez les patients avec une FEVG<40% qui restent symptomatiques malgré un traitement optimal par IEC et β-bloquant. Ils inhibent les effets de l'AT II.

Ils sont contre-indiqués en cas d'association avec les antagonistes de l'aldostérone. Un ARA II est recommandé en alternative chez les patients intolérants aux IEC.
Ils améliorent la fonction ventriculaire et les symptômes, diminuent la fréquence des hospitalisations et la mortalité d'origine cardio-vasculaire. Hormis la toux, les effets secondaires sont similaires à ceux des IEC.

- Antagonistes de l'aldostérone

Sous réserve du respect des contre-indications et d'une bonne tolérance, ils sont indiqués chez tous les patients avec une FEVG<35%, de classe NYHA III ou IV avec fonction rénale conservée et kaliémie normale. Ils sont ajoutés si le patient reste symptomatique lorsque le dosage optimal du traitement par IEC et β-bloquant a été trouvé. Ils diminuent la fréquence des hospitalisations et la mortalité lorsqu'ils sont associés à un IEC. Les effets secondaires potentiels sont une hyperkaliémie, une dégradation de la fonction rénale ou une gynécomastie avec la spironolactone.

- Diurétiques

Ils sont recommandés chez les patients IC avec des signes congestifs. Ils améliorent les signes de congestion pulmonaire et veineuse périphérique. Ils entraînent une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et doivent donc être utilisés en association avec un IEC ou un ARA II. Le dosage doit être titré sur la régression des signes congestifs. En général, un diurétique de l'anse suffit dans les formes modérées mais un diurétique thiazidique peut être associé en cas d'œdèmes réfractaires.
Les effets secondaires du traitement diurétique sont une déshydratation avec hypovolémie, hyponatrémie et hypokaliémie, une hypotension artérielle et une dégradation de la fonction rénale. Ils sont majorés en cas d'association avec un IEC ou un ARA II.

4. Traitements non pharmacologiques

- Revascularisation myocardique.

Chez les patients IC avec cardiopathie ischémique (environ 60% des cas), une revascularisation par pontage aorto-coronarien ou angioplastie percutanée peut être envisagée. Des études mono-centriques ont montré que la revascularisation permet une amélioration de la symptomatologie et de la fonction ventriculaire (85). Des études de plus haut niveau de preuve sont en cours de réalisation.

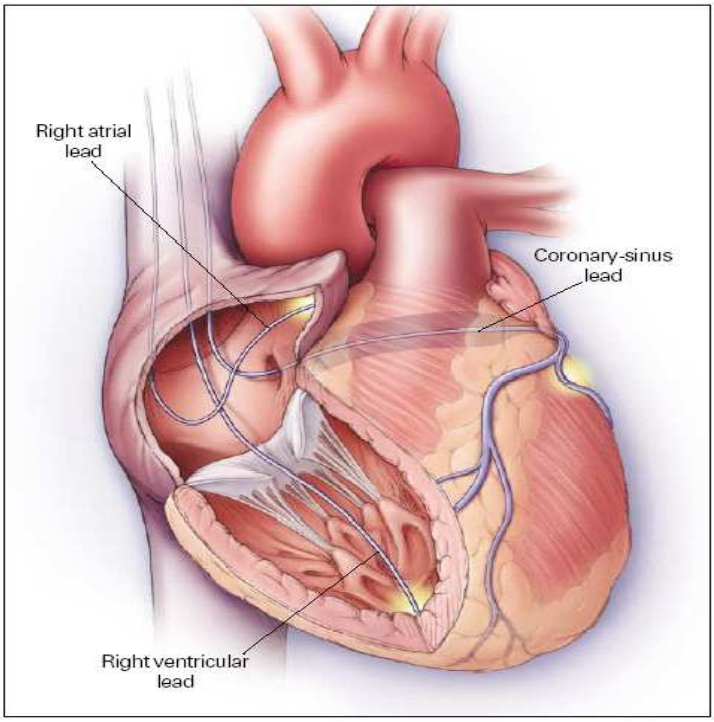
- Resynchronisation ventriculaire (RV) et défibrillateur implantable (DI) (86)

Le rationnel de la RV est basé sur la fréquence importante des troubles de la conduction cardiaque chez les patients ICC secondaires à la dysfonction ventriculaire.
Les retards de conduction atrio-ventriculaires et intra-ventriculaires aggravent la dysfonction ventriculaire au cours de l'IC. Un bloc de branche gauche entraîne une dys-synchronie dans la contraction des différents segments ventriculaires conduisant à une redistribution du débit sanguin coronaire et à une ischémie de certaines zones myocardiques. Cet asynchronisme intra-ventriculaire favorise aussi la régurgitation mitrale et raccourcit le temps de remplissage du VG. De plus, le retard de conduction auriculo-ventriculaire influence la mécanique cardiaque. En effet, un timing optimal de la systole auriculaire permet l'augmentation du débit cardiaque, l'amélioration du remplissage ventriculaire et la diminution de la régurgitation mitrale fonctionnelle. Ainsi, l'asynchronisme ventriculaire est un mécanisme physiopathologique déprimant directement la fonction ventriculaire, aggravant le remodelage ventriculaire et accroît le risque de morbi-mortalité chez les patients ICC.
De multiples travaux ont été menés pour évaluer le bénéfice clinique de la RV avec ou sans DI chez les patients ICC (87-94). Les critères d'inclusion usuels retenus sont : une classe III ou IV de la classification NYHA, un diamètre télédiastolique du VG supérieur à 55 mm et une durée de QRS supérieure ou égale à 120 ms. Ces études de haut niveau de preuve montrent que la RV améliore significativement la FEVG, la qualité de vie, le contrôle des symptômes et la capacité à l'effort. De plus, en 2007, une revue systématique retrouvait une diminution de la mortalité de 22% toutes causes

confondues chez les patients IC (95). Plus récemment, en 2009, l'étude MADIT-CRT retrouvait également un bénéfice de la RV associée à un DI en terme de mortalité chez les patients NYHA I et II avec durée du QRS>120 ms et FEVG<30% (93).

Finalement, l'ESC retient comme indication de la RV avec DI une insuffisance cardiaque restant symptomatique (NYHA III ou IV) malgré un traitement médical optimal avec une FEVG<35%, un DTDVG (Diamètre Télédiastolique Ventriculaire Gauche) >55mm, un rythme sinusal avec une durée de QRS>120 ms chez des patients ayant une espérance de vie estimée supérieure à un an (86).

La procédure d'implantation se réalise au bloc opératoire sous anesthésie générale. Après la réalisation d'un abord veineux sous-clavier par voie percutanée, trois sondes sont introduites : une dans l'oreillette droite, une à l'apex du ventricule droit et une dans la paroi du ventricule gauche via le sinus coronaire (figure 6). Le placement correct des sondes sous contrôle radioscopique peut être long ; particulièrement lorsque le cathétérisme du sinus coronaire s'avère difficile. Ce temps opératoire est peu douloureux et nécessite une adaptation fine de l'anesthésie pour maintenir une pression de perfusion suffisante. Lorsque les sondes sont correctement mises en place, la fonction défibrillateur est testée et le seuil de défibrillation minimale est déterminé en réalisant des chocs électriques internes ou externes en fin de procédure. Il s'agit pour l'anesthésiste d'assurer un niveau hypnotique et analgésique suffisant pour éviter une réaction d'éveil cortical et un pic hypertensif. Comme la réalisation du/des chocs se fait en fin de procédure, il faut également éviter tout surdosage qui pourrait compromettre le sevrage de la ventilation mécanique et l'extubation orotrachéale sur table.



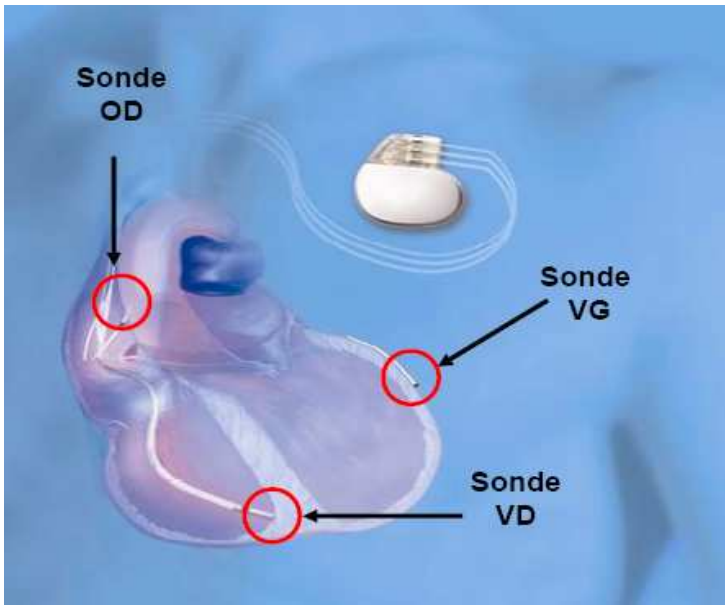


Figure 6 : Positionnement des sondes de resynchronisation ventriculaire dans les parois myocardiques (modifié d'après (96))
OD : oreillette droite. VD : ventricule droit. VG : ventricule gauche

- Transplantation cardiaque

La greffe cardiaque est le traitement de l'IC terminale. Malgré l'absence d'essais contrôlés, il existe un consensus en faveur du bénéfice de la transplantation chez des patients sélectionnés. Elle améliore la survie, la capacité à l'effort et la qualité de vie comparée au traitement conventionnel.

La figure 7 résume les principes qui gouvernent la prise en charge de l'IC en fonction de l'évolution de la maladie.

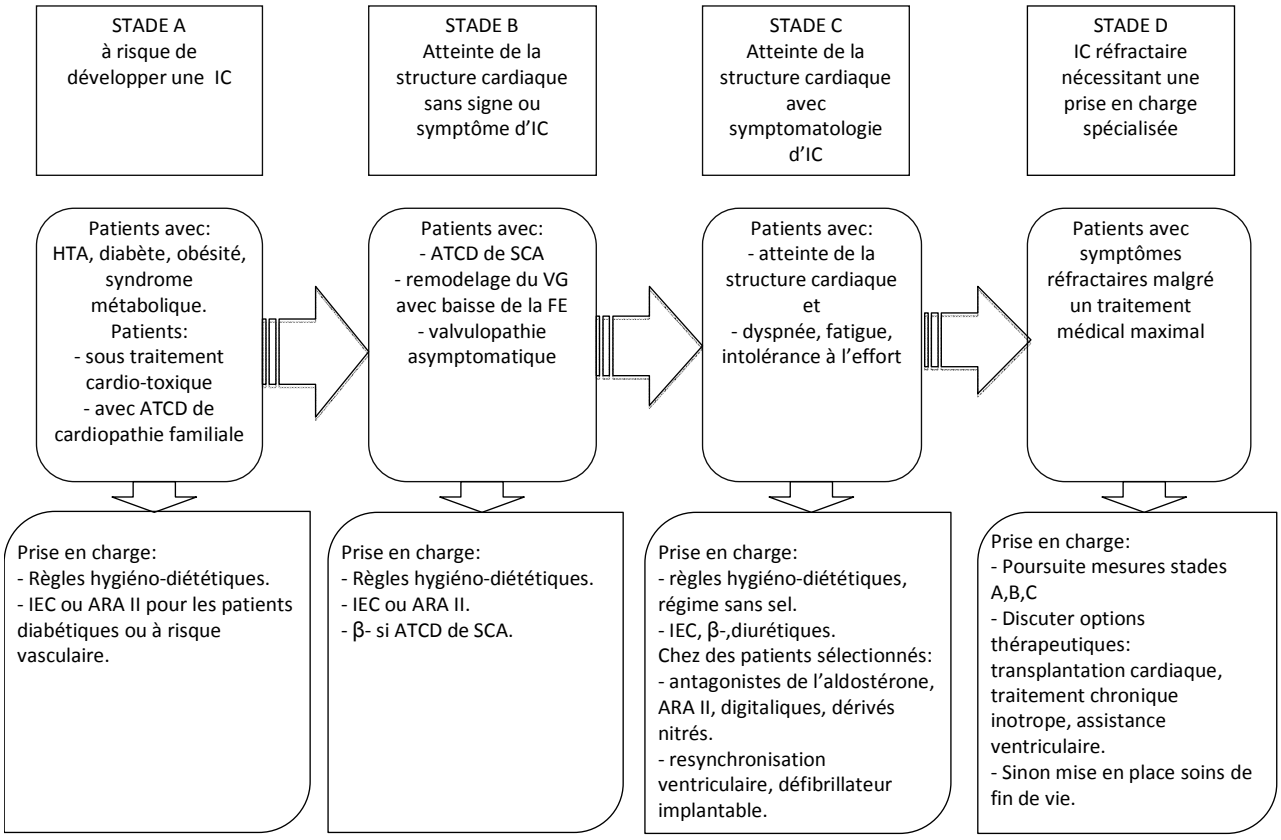


Figure 7 : Evolution clinique et principes thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque. Modifié d'après (26).

En synthèse :

Le nombre de patients IC augmente, le médecin anesthésiste-réanimateur doit donc se préparer à rencontrer de plus en plus fréquemment ce type de patients. Toutes manifestations cliniques confondues, les patients IC ont plus de risque de développer une complication cardio-vasculaire grave en péri-opératoire immédiat qu'un patient sain. Ce risque est probablement encore plus élevé au cours d'un épisode de décompensation ou d'instabilité de la pathologie. Ainsi, la consultation anesthésique préopératoire est le moment privilégié pour évaluer le risque opératoire et pour anticiper les conséquences potentiellement délétères de l'anesthésie chez ces patients. Elle doit être centrée sur :

- la détection des patients « en cours de décompensation ». Cette démarche repose sur un interrogatoire, un examen clinique et des examens para-cliniques ciblés. En dehors d'une intervention chirurgicale pouvant modifier le pronostic vital à court terme, il est nécessaire de stabiliser ces patients en retrouvant la ou les causes de décompensation et en faisant appel au traitement symptomatique classique associant inotropes et/ou diurétiques et/ou vasodilatateurs. Il faut alors surseoir à l'intervention pour au moins une semaine.
- l'estimation de la capacité à l'effort chez les patients IC « stables ». Il est important de rechercher les modifications récentes de la symptomatologie et l'histoire thérapeutique en fonction des principes actuels de traitement. En cas d'aggravation de la symptomatologie et lorsque l'arsenal thérapeutique n'est pas complet ou indique un sous-dosage (typiquement absence de traitement par un IEC ou un β-bloquant), il est nécessaire d'adresser le patient au cardiologue. Il faut alors reporter l'intervention de plusieurs semaines pour pouvoir observer une amélioration. Par ailleurs, le cardiologue doit identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement étiologique (revascularisation myocardique, correction d'une valvulopathie, resynchronisation ventriculaire…)
- l'évaluation des interactions potentielles entre traitement chronique du patient et médicaments anesthésiques. Il est alors important de garder à l'esprit que, chez les patients IC, le rapport bénéfice/risque est en faveur de la poursuite du traitement à visée cardiotrope en péri-opératoire.

2 Conséquences de l'anesthésie et de la chirurgie chez l'insuffisant cardiaque (24)

Au cours de l'anesthésie, les mécanismes compensateurs de l'insuffisance cardiaque sont moins efficaces. Si les conséquences de l'altération de ces mécanismes sont généralement minimes au cours de l'anesthésie, elles peuvent devenir importantes en cas d'instabilité hémodynamique qu'elle soit d'origine anesthésique ou chirurgicale.

A) Effets de l'anesthésie

Ils s'expliquent à la fois par les effets de la ventilation mécanique, par les conséquences de l'anesthésie générale elle-même et par les effets cardio-vasculaires des agents anesthésiques.

1 Effets de la ventilation mécanique

Les effets de la ventilation mécanique sont essentiels en raison de l'importance de l'interaction cœur/poumon chez ces patients. La ventilation mécanique entraîne une diminution de la précharge du ventricule gauche par augmentation des pressions intra-thoraciques et baisse du retour veineux. La diminution de la pression transmurale du ventricule gauche entraîne une diminution de sa postcharge et favorise son éjection systolique (97,98).

2 Effets de l'anesthésie générale et des médicaments de l'anesthésie (99)

- Effets de l'anesthésie générale

L'anesthésie générale entraîne une diminution de la consommation d'oxygène du myocarde par baisse de la fréquence cardiaque, baisse de l'inotropisme et baisse des conditions de charge. Ceci s'explique par la sympatholyse centrale et l'altération du baroréflexe qui accompagne de manière plus ou moins importante toute anesthésie générale. Le sevrage brutal de l'hyperactivité sympathique compensatrice à l'induction

anesthésique peut s'accompagner d'un bas débit cardiaque important et d'une hypotension artérielle. À l'inverse, toute stimulation nociceptive per-opératoire, mal contrôlée par une profondeur d'anesthésie suffisante, peut être délétère par le biais de la stimulation sympathique et de l'élévation de la post-charge qu'elle entraîne. En effet, le débit sanguin coronaire, rénal ou cérébral est directement proportionnel à la pression de perfusion et inversement proportionnel aux résistances vasculaires. Au niveau coronaire, chez les patients IC, les pressions de remplissage cardiaques sont augmentées diminuant d'autant la pression de perfusion et le débit coronaire. En cas de stimulation sympathique surajoutée (douleur) ou de sevrage brutal de l'hyperactivité sympathique (induction anesthésique), une diminution minime de la pression aortique peut se traduire par une réduction majeure du débit coronaire. Le phénomène est similaire au niveau de la circulation cérébrale ou rénale. La pression de perfusion est diminuée du fait de la dysfonction ventriculaire, de l'altération de l'autorégulation et des effets des médicaments inhibiteurs du SRAA ou β bloquants. Ceci entraîne une diminution du débit rénal et cérébral qui, associée à la perte de l'autorégulation, peut dégrader la fonction rénale et cérébrale (43,70).

- Effets des médicaments de l'anesthésie

Les benzodiazépines sont encore utilisées en raison de leurs effets cardiovasculaires mineurs, en particulier pour leur absence d'effet inotrope négatif. C'est le cas par exemple en chirurgie cardiaque. Elles s'accompagnent néanmoins d'une augmentation, certes modérée, de la capacitance veineuse et restent peu maniables en pratique (16).

Les barbituriques sont utilisables chez l'insuffisant cardiaque compensé à condition d'en titrer les effets. Ils ont une action dépressive sur la contractilité myocardique (16, 24).

L'étomidate déprime peu le baroréflexe et favorise ainsi le maintien relatif du tonus sympathique. Néanmoins, il a un effet inotrope négatif et vasodilatateur direct sur organes isolés pouvant se démasquer dans certaines situations (99).

Le propofol peut être utilisé chez l'insuffisant cardiaque compensé à condition d'en titrer les effets, ou mieux de l'administrer en objectif de concentration (100-103). L'administration combinée de propofol et de remifentanil en objectif de concentration pourrait être intéressante dans ce groupe de patients (104). En effet, la perfusion continue des anesthésiques plutôt que des injections discontinues permet d'éviter les à-coups de concentration en les maintenant dans une fenêtre thérapeutique efficace (105,106). Par ailleurs le mode AIVOC pourrait améliorer la stabilité hémodynamique et diminuer les épisodes d'anesthésie inadéquate (107).

Les anesthésiques volatils halogénés sont inotrope négatifs par altération des mouvements calciques intracellulaires. L'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane le sont moins que l'halothane (108, 109). Cet effet est en partie compensé par une baisse de la postcharge du ventricule gauche liée la vasodilatation artérielle qu'ils induisent. L'augmentation rapide du pourcentage inspiré de desflurane entraîne une stimulation sympathique transitoire qui doit être évitée chez l'insuffisant cardiaque. L'effet protecteur des halogénés sur le cœur ischémique, ou pré-conditionnement, semble de plus en plus démontré (110-113).

Les morphiniques à forte dose, comme base de l'anesthésie, ont longtemps été considérés comme bénéfiques en chirurgie cardiaque et plus généralement pour l'anesthésie de l'insuffisant cardiaque, toute chirurgie confondue (100,114-117). Même si cette stratégie tend à disparaître, en raison des durées de ventilation postopératoires qu'elle entraînait, il reste que les morphiniques ont peu d'effets vasculaires, pas d'effet inotrope négatif et qu'ils ralentissent la fréquence cardiaque par effet parasympatholytique. Utilisés à forte dose, ils limitent efficacement les conséquences cardiovasculaires d'une stimulation nociceptive (16,118,119).

Le pancuronium est à l'origine d'une augmentation de la fréquence cardiaque par effet vagolytique. L'atracurium, en cas d'injection rapide, s'accompagne d'une hypotension artérielle par histaminolibération non spécifique. La célocurine augmente

transitoirement la fréquence cardiaque mais reste le curare de choix lors d'induction à séquence rapide.

3 Effets de l'anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale est parfois considérée comme particulièrement adaptée à la prise en charge des patients insuffisants cardiaques. L'analgésie continue qu'elle procure et surtout l'absence de phase de réveil sembleraient bénéfiques d'un point de vue cardio-vasculaire.

Néanmoins, l'anesthésie médullaire peut avoir des conséquences cardio-vasculaires importantes. Elle entraîne une sympatholyse dans le territoire bloqué, s'accompagnant d'une vasodilatation artérielle et veineuse d'autant plus importante que le blocage est étendu (120,121). Cette vasodilatation peut être bénéfique lorsqu'elle reste contrôlée, abaissant la postcharge du ventricule gauche (122) (123). Toutefois, des modifications rapides des conditions de charge, associées au blocage éventuel du sympathique cardiaque en cas d'anesthésie médullaire haute, peuvent aboutir à la décompensation d'une insuffisance cardiaque. La péridurale, dont les effets sont assez facilement « titrables », semble de ce point de vue moins délétère que la rachianesthésie.

Les risques d'échec de la technique ou de mauvaise tolérance psychologique du patient peuvent imposer une sédation complémentaire, voire une anesthésie générale. Cette situation est alors particulièrement à risque chez l'insuffisant cardiaque.

Enfin, l'utilisation de plus en plus fréquente d'agents antiplaquettaires ou d'anticoagulants chez l'insuffisant cardiaque rend extrêmement difficile la gestion périopératoire de ces techniques.

B) Effets de la chirurgie

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les conséquences cardio-vasculaires de la chirurgie.

La stimulation douloureuse entraîne une tachycardie et une augmentation de la postcharge du ventricule gauche.

L'hypovolémie vraie (par saignement) ou relative (par obstacle au retour veineux) s'accompagne d'une tachycardie et d'une hypotension artérielle. Elle peut être rapidement mal tolérée, en particulier chez les patients porteurs d'une cardiopathie dilatée.

L'obstacle au retour veineux (lié à certaines positions sur la table d'opération, à la mise en place d'un billot ou à certaines manœuvres chirurgicales) modifie les précharges ventriculaires.

Les clampages vasculaires (clampage aortique, clampage du pédicule hépatique) entraînent des variations brutales des conditions de charge.

Ainsi, la connaissance parfaite du déroulement de l'acte chirurgical et son suivi permanent sont indispensables à une prise en charge optimale de ces patients.

En résumé :

La prise en charge per-opératoire de l'insuffisant cardiaque repose sur certains principes généraux auxquels s'ajoutent quelques spécificités en fonction de l'étiologie :

- Le maintien de la volémie est essentiel. Une volémie suffisante permet un retour veineux adapté, en particulier en présence d'une cardiopathie hypertrophique. L'hypervolémie vraie ou relative (transfusion rapide, sevrage de la ventilation mécanique, stimulation nociceptive) doit être évitée pour limiter le risque d'œdème pulmonaire périopératoire,
- L'activité du sympathique cardiaque doit être maintenue dans la mesure du possible (99,124). Une sympatholyse brutale peut s'accompagner d'un arrêt cardiaque. L'induction est donc une période à risque en raison d'une inhibition brutale de l'hyperactivité sympathique compensatrice,
- Une fréquence cardiaque relativement élevée peut être bénéfique par l'effet inotrope positif qu'elle génère (11). Ce bénéfice est à mettre en balance avec l'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde, en particulier dans l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique. Au-delà de 120 b/min, la diminution du temps de diastole compromet le remplissage ventriculaire. Les troubles du rythme, par la perte du couplage auriculo-ventriculaire qu'ils induisent, sont très mal tolérés et nécessitent un traitement immédiat,
- Il faut limiter tout risque d'élévation brutale de la postcharge du ventricule gauche, source d'œdème pulmonaire par altération brutale de l'éjection ventriculaire (125).

On comprend ainsi le challenge que doit relever l'anesthésiste. D'une part, il doit assurer une hypnose correcte et l'absence de réponse aux stimuli nociceptifs et d'autre part, il doit préserver le fragile équilibre hémodynamique de l'insuffisant cardiaque.
Une titration fine des médicaments anesthésiques grâce à une mesure de leur effet au sein d'un monitorage pharmacodynamique multimodal de la profondeur de l'anesthésie pourrait être un moyen d'y parvenir.

MONITORAGE PHARMACODYNAMIQUE MULTIMODAL ET EVALUATION DE LA PROFONDEUR DE L'ANESTHESIE, CONCEPT ET APPLICATION PRATIQUE

1 Rappel des éléments cliniques et paracliniques de la surveillance de la profondeur de l'anesthésie (125,126)

L'anesthésie générale pourrait être définie comme un état, induit pharmacologiquement, donc réversible, caractérisé par la perte de conscience et l'absence de réponse à des stimuli nociceptifs. Cette définition volontairement large montre la difficulté pour le praticien d'appréhender l'état d'anesthésie et les mécanismes neurobiologiques complexes qui le gouvernent.

Si la compréhension de ces phénomènes relève essentiellement de la recherche fondamentale (127), évaluer la profondeur de l'anesthésie au cours de l'intervention est la préoccupation quotidienne du clinicien.

La profondeur de l'anesthésie ne peut être définie que par rapport à l'intensité et à la durée des stimuli nociceptifs (non pas appliqués mais perçus par le cortex) et pour des valeurs définies de concentrations au site effet des médicaments anesthésiques. Classiquement, deux approches de l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie sont proposées.

A) Concept neurobiologique (Prys-roberts, 1987)

Il définit l'anesthésie générale comme un état dans lequel le patient ne perçoit pas et ne se souvient pas des stimuli nociceptifs qui lui sont appliqués suite à la perte de conscience induite par les médicaments anesthésiques. La surveillance d'autres signes cliniques (fréquence respiratoire et ventilation, mouvements en réponse aux stimulations, fréquence cardiaque) permet d'estimer des niveaux d'anesthésie différents après l'obtention de la perte de conscience.

B) Concept « pharmaco-neurobiologique » (Kissin 1993)

Les différentes composantes de l'anesthésie générale (anxiolyse, amnésie, perte de conscience, suppression des réponses motrices, cardiovasculaires et hormonales) sont le résultat de l'action des médicaments au niveau de sites identifiés du système nerveux central.

Ainsi, un seul médicament anesthésique, administré à haute concentration, peut fournir l'ensemble ou la majorité des effets cités. De même, différents effets peuvent être obtenus en utilisant une combinaison de médicaments (hypnotique, morphinique et curare par exemple).

C) Limites de ces concepts pour la pratique clinique courante

Les interactions entre les différents anesthésiques et leur éventuelle synergie ne sont pas ou peu prises en compte (interaction hypnotique/morphinique par exemple).

L'utilisation de certains médicaments peut « effacer » certaines composantes de l'anesthésie (les curares limitent la pertinence de la réponse motrice ou respiratoire à une stimulation nociceptive).

Ces deux cadres conceptuels sont asymétriques par rapport à la profondeur de l'anesthésie : ils analysent la présence des différentes réponses comme une anesthésie insuffisamment « profonde » par rapport au niveau de stimulation nociceptive ; l'absence de réponse peut correspondre soit à une anesthésie de « profondeur » adaptée soit à un surdosage anesthésique (anesthésie trop « profonde »).

Ils n'intègrent pas les informations fournies par les différents types de moniteurs (analyse de l'EEG (électroencéphalogramme), hémodynamique, curamètre..).

Enfin, ces deux cadres conceptuels ne sont pas opérationnels : ils ne permettent pas une conduite pratique de l'anesthésie. Dans le trio « médicaments, neurobiologie de l'anesthésie, effets pharmacodynamiques mesurables », la partie neurobiologie de l'anesthésie est favorisée au détriment de ce qui est accessible au clinicien (concentrations mesurées ou prédites des médicaments anesthésiques, effets pharmacodynamiques mesurables par le monitorage).

2 Concept de monitorage pharmacodynamique multimodal (figure 8) (126)

De ces limites est issu un autre cadre conceptuel, que l'on peut qualifier d'opérationnel : « le monitorage pharmacodynamique multimodal ».

Ce cadre conceptuel comporte :

- les agents anesthésiques, la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK-PD) avec la notion de concentration au site effet (Ce prédites ou concentrations télé-expiratoires mesurées) ;
- des interactions médicamenteuses (hypnotiques-morphiniques) ;
- le niveau de stimulation nociceptive appliqué et perçu par le cortex (diminué en cas d'anesthésie locorégionale) ;
- les informations cliniques et celles fournies par les moniteurs ;
- les valeurs de Ce pour l'hypnotique intraveineux et les morphiniques ou de concentrations télé-expiratoires (Cte) pour les hypnotiques inhalés « calibrées » par rapport à des « repères » cliniques : niveaux d'anesthésie (perte de conscience par exemple) et de stimulation nociceptive (absence de réaction à l'intubation trachéale).

Ce cadre conceptuel opérationnel a plusieurs avantages théoriques :

- Il est centré sur les paramètres d'entrée (pharmacologie) et de sortie du modèle, par l'intégration des informations cliniques et de celles fournies par les différents moniteurs (cardiovasculaires, ventilation/respiration, curarisation, profondeur de l'anesthésie). Ceci permet non seulement de mettre en évidence la présence d'une réponse à une stimulation nociceptive (anesthésie insuffisamment profonde) mais il permet également de définir lors de l'absence d'une réponse, deux états distincts : l'anesthésie adaptée et l'anesthésie trop profonde (surdosage anesthésique),
- Il fournit aux cliniciens des outils objectifs de titration de l'anesthésie pour un patient donné pour obtenir l'effet souhaité (niveau d'anesthésie adapté aux

niveaux de stimulation nociceptive) et pour éviter les effets indésirables de l'anesthésie inadaptée (sous- et surdosage),

- Enfin, en privilégiant la mesure en temps réel des effets pharmacodynamiques, il s'affranchit de la nécessité de raisonner à l'état d'équilibre pour les médicaments anesthésiques.

Toutefois, plusieurs éléments doivent être précisés :

- Lorsqu'un appareil de monitorage est utilisé, les contraintes techniques doivent être connues de l'utilisateur (fréquence de réactualisation, fiabilité, algorithme de traitement du signal,…),
- Pour chaque variable PD utilisée, après validation de sa valeur, la relation entre Ce et effet a le plus souvent la forme d'une sigmoïde et non d'une relation linéaire (figure 9),
- La performance diagnostique d'un paramètre PD est différente suivant l'effet auquel on s'intéresse.

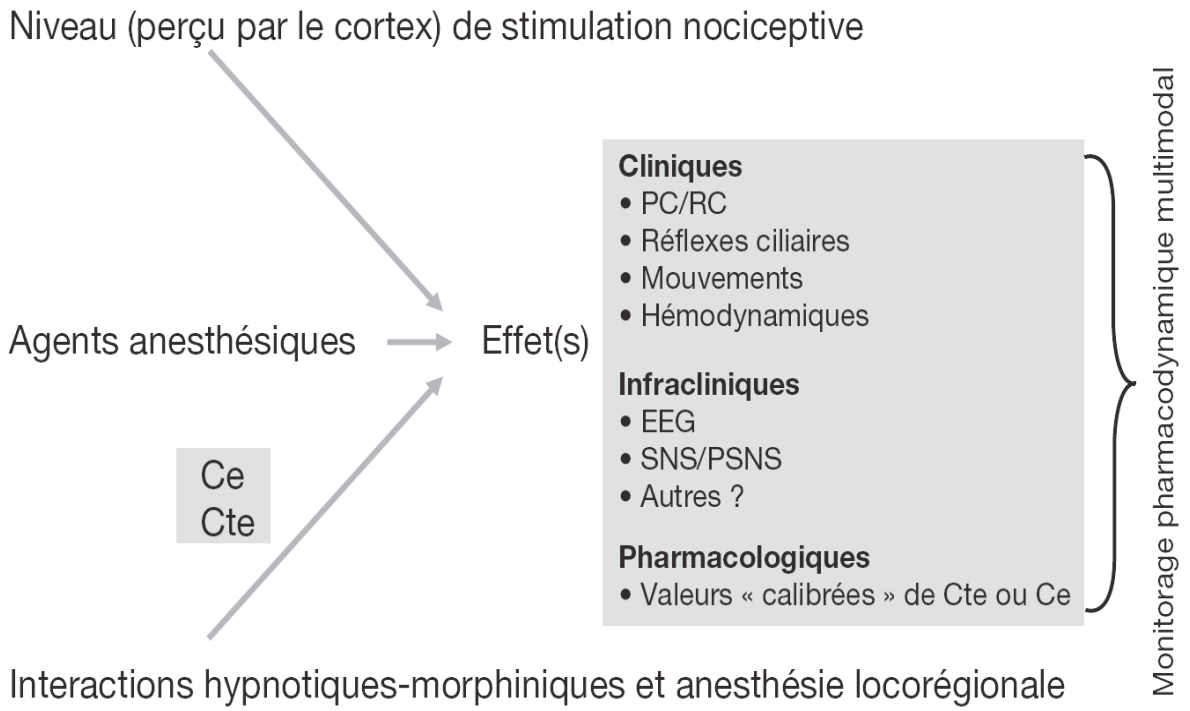


Figure 8: cadre conceptuel du « monitorage pharmacodynamique multimodal » de la profondeur de l'anesthésie. **Ce** : concentrations prédites au site effet des hypnotiques intraveineux. **Cte** : concentrations télé-expiratoires mesurées des hypnotiques administrés par inhalation. **PC** : perte de conscience. **RC**: retour à l'état de conscience. **EEG :** désigne les paramètres de monitorage fondés sur l'analyse mathématique et statistique de l'électroencéphalogramme. **SNS** : système nerveux sympathique. **SNPS** : système nerveux parasympathique (d'après (126))

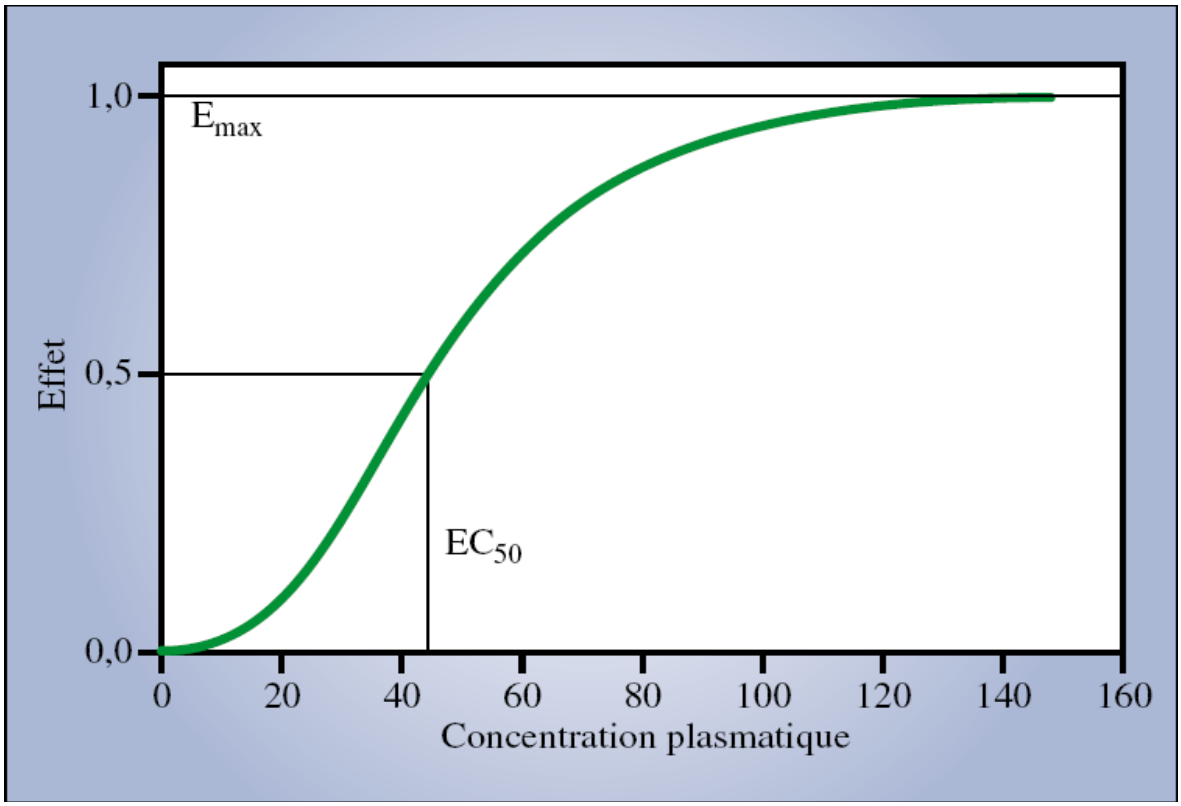


Figure 9: relation concentration effet.

Emax : effet maximal obtenu. **EC50** : concentration plasmatique du médicament permettant d'obtenir 50% de l'effet maximal (d'après (128))

3 Monitorage pharmacodynamique multimodal et paramètres dérivés de l'analyse de l'EEG

A) Base neurophysiologique

Les moniteurs de profondeur de l'anesthésie actuellement commercialisés fonctionnent tous selon le même principe.

Ces appareils réalisent une analyse de l'EEG spontané ou évoqué. Ils explorent seulement l'EEG frontal. Toutefois, à l'état d'équilibre entre concentrations plasmatiques et cérébrales, les modifications de l'EEG frontal sont celles observées pour l'ensemble des structures corticales et sous corticales. Ainsi, l'analyse de l'EEG cortical frontal peut être utilisée comme estimateur des effets complexes des agents anesthésiques sur le cerveau.

Pour cela, il est nécessaire de connaître les effets attendus des anesthésiques sur le signal électroencéphalographique. Historiquement, il a très vite été démontré que l'analyse de l'EEG cortical frontal permet d'explorer la composante perte de conscience mais pas la composante réactivité à des stimuli nociceptifs.

C'est le monitorage de l'activité électrique des structures sous-corticales qui permet d'estimer la réactivité du patient à un stimulus douloureux (129).

B) Effets des médicaments de l'anesthésie sur les paramètres dérivés de l'analyse de l'EEG

Actuellement, les trois moniteurs de profondeur de l'anesthésie les plus répandus en France sont :

- Bispectral Index ou BIS® (Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, États-Unis) ;
- Line ARX index ou AAI® (Danmeter A/S, Odense, Danemark) ;
- State (SE) et Response Entropy (RE) (M-entropy®module ; GE Healthcare Finland Oy, Helsinki, Finlande).

Il existe une littérature abondante comparant ces trois moniteurs. Malgré quelques différences, on peut globalement considérer que leurs performances sont comparables (130-132).

Leur conception est également similaire : un algorithme complexe traite le signal EEG pour le transformer en un descripteur numérique. Ce nombre sans dimension estime la profondeur de l'anesthésie.

L'entropie de l'EEG est fondée sur l'analyse de la variation de plusieurs segments d'EEG successifs. Ainsi, lorsque les segments d'EEG s'organisent de façon aléatoire et que l'analyse de l'EEG passé ne permet pas de prédire le segment tracé à venir, l'entropie et la complexité du système sont maximales. En anesthésie, l'entropie et la complexité sont élevées au stade d'éveil et diminuent avec l'approfondissement de l'anesthésie. Avec le module M-entropy® il est mesuré le *State entropy* (SE) (valeurs comprises entre 0 et 91) dont les fréquences d'analyse reflètent l'activité corticale (fréquences de l'EEG de 0.8 à 3.2 Hz) et le *Response entropy* (RE) (valeurs comprises entre 0 et 100) dont la fréquence d'analyse inclut l'EEG et l'électromyogramme (EMG) des muscles de la face (fréquences jusque 47 Hz). Dès lors, le RE pourrait être un indicateur indirect du niveau d'analgésie en mesurant l'activité musculaire en réponse à un stimulus douloureux.

1. Hypnotiques

Le descripteur numérique est corrélé :

- aux valeurs de Ce (concentrations au site effet) /Cte (concentrations télé-expiratoires) en équilibre avec les concentrations cérébrales de la plupart des hypnotiques, à l'exception de la kétamine et du protoxyde d'azote (133) ;
- à un score clinique de sédation.

Toutefois, la relation entre la Ce des hypnotiques et ce nombre sans dimension n'est pas strictement linéaire et monotone sur toute la plage des concentrations utilisées en clinique (forme sigmoïde de la courbe) (134).

La plage (Ce basse – Ce haute) de « non-linéarité » peut être plus ou moins grande en fonction de l'algorithme de calcul spécifique à chaque type de moniteur. La conséquence est la difficulté d'élaboration d'algorithmes de titration.
Enfin, la performance diagnostique (discrimination entre présence versus perte de conscience) des moniteurs pourrait être différente pour les Ce faibles (début de l'induction ou lors du réveil), modérées (entretien de l'anesthésie) et hautes (surdosage anesthésique).
Dans de nombreux travaux, le principe de titration des hypnotiques se résume à maintenir les valeurs des différents index dérivés de l'analyse de l'EEG entre deux valeurs prédéfinies. Néanmoins, lorsque les hypnotiques sont administrés en perfusion continue (AIVOC ou inhalation), les valeurs des index permettent d'intégrer la variabilité interindividuelle à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique.
Par exemple, lors d'une infusion de propofol en objectif de concentration (AIVOC), il est important d'analyser :

- la valeur prédite de Ce pour laquelle le patient perd conscience (ne répond pas à la stimulation verbale) ;
- la valeur du BIS qui correspond à cette valeur de Ce ;
- la Ce prédite lorsque le BIS arrive à 60.

Ces informations permettent de définir, pour un patient donné, les concentrations de propofol nécessaires pour obtenir la perte de conscience. La présence d'un morphinique diminue la Ce du propofol nécessaire pour la perte de conscience (synergie de l'interaction hypnotique-morphinique) mais ne modifie pas (ou peu) la valeur des index de profondeur de l'anesthésie (135).
Des résultats similaires ont été obtenus avec le sévoflurane. Ainsi, le principe de calibration des concentrations d'hypnotiques pour l'effet « perte de conscience » s'affranchit de la présence de morphiniques.
Afin de diminuer l'incidence des phénomènes de mémorisation per-opératoire, il est souhaitable de ne pas diminuer, pendant l'entretien de l'anesthésie, les concentrations prédites au site effet des hypnotiques en dessous des concentrations qui ont permis la

perte de conscience. Cette valeur de Ce pour l'hypnotique calibrée sur la perte de conscience peut varier de 20–30 % en fonction de la présence ou non d'une prémédication et d'un morphinique.

2. Morphiniques

Classiquement, les effets des morphiniques sur le signal EEG sont considérés comme modestes par rapport aux hypnotiques.

Dans le travail de Katoh et al. (136), des doses thérapeutiques de fentanyl réduisaient de 50-80% les valeurs de CAM (Concentration Alvéolaire Minimale) en sévoflurane sans influer sur la valeur de BIS nécessaire à la perte de conscience. Il a été montré qu'en l'absence d'une stimulation nociceptive, les valeurs de BIS sont peu modifiées par l'absence ou la présence (même à des concentrations supra-thérapeutiques) de remifentanil (114,137). Ces résultats ont permis d'affirmer que les moniteurs de profondeur d'anesthésie fondés sur l'analyse de l'EEG ne détectaient pas la présence du morphinique en l'absence d'une stimulation nociceptive et étaient par conséquent des moniteurs de l'hypnose.

En fait, les phénomènes sont plus complexes et de nouvelles données ont remis en cause les principes établis. En l'absence d'une stimulation nociceptive, les morphiniques diminuent les délais nécessaires pour atteindre une valeur de BIS pour une concentration donnée d'hypnotique. Ils permettent d'atteindre, à l'état d'équilibre, les mêmes valeurs de BIS pour des concentrations significativement plus faibles d'hypnotiques (114). Les effets des morphiniques sont détectés par les moniteurs de la profondeur d'anesthésie en fonction des plages de fréquence d'analyse de l'EEG (138).

Les informations fournies par les moniteurs de la profondeur de l'anesthésie permettent d'estimer les besoins en morphiniques en réponse à une stimulation nociceptive. Guignard et al. (137) ont montré que l'adjonction de rémifentanil (administré en AIVOC), même à des concentrations élevées (16 ng/mL) ne modifiait pas la valeur du BIS pour une concentration donnée de propofol (4µg/ml) avant une

stimulation nociceptive. En revanche, la présence du rémifentanil atténuait l'augmentation du BIS (delta BIS) lors de l'intubation trachéale.

Ainsi, l'analyse du delta BIS permet d'estimer les « besoins en morphiniques » pour un stimulus nociceptif considéré comme quasi maximal (l'intubation trachéale). Ceci n'est possible que si l'on connaît la valeur prédite de Ce du morphinique. Il est plus difficile de titrer les morphiniques pour des stimulations nociceptives dont l'intensité est considérée comme étant moindre que celle de l'intubation trachéale. Lors de l'intubation, Guignard et al. ont montré que le delta BIS était corrélé au delta de pression artérielle et de fréquence cardiaque.

Il existe dans la littérature plusieurs tentatives de monitorage de « l'analgésie », en fait de l'équilibre entre niveau de stimulation nociceptive et concentrations des morphiniques, par analyse du niveau d'activation du SNS/SNPS (Système Nerveux Sympathique versus Système Nerveux Parasympathique). Le fabricant GE Healthcare Finland Oy (Helsinki, Finlande) a tenté d'utiliser la différence entre les valeurs de RE et de SE pour estimer l'adéquation entre niveau de stimulation nociceptive et concentration de morphinique, avec des résultats qui rendent son utilisation en pratique clinique difficile.

Analysés ensemble, ces résultats suggèrent que les informations fournies par les moniteurs de profondeur de l'anesthésie permettent d'estimer, dans certaines conditions, la composante analgésie/réactivité aux stimuli nociceptifs et de titrer les effets des morphiniques (114). Un algorithme, non validé, de modification des concentrations d'hypnotiques et de morphiniques en fonction des informations fournies par le BIS, de la mesure de la pression artérielle et de la présence ou non d'une stimulation nociceptive est présenté dans le tableau III.

3. Curares

L'utilisation de myorelaxants « fiabilise » les valeurs de BIS ou de SE/RE.

En effet, l'activité musculaire au niveau des muscles frontaux (évaluée par l'EMG (électromyogramme)) interfère avec l'activité EEG. Il en résulte une augmentation artificielle des valeurs des index. Le clinicien s'affranchit facilement de cet artefact en

analysant la barre EMG fournie avec le moniteur BIS. De la même façon, pour le moniteur SE/RE, des valeurs de RE supérieurs de 10 points aux valeurs de SE sont évocatrices d'une activité EMG qui pourrait être interprétée comme une activité EMG frontale.

Récemment, Ekman et al. (139) ont montré, qu'en l'absence de stimulation nociceptive, les curares ne modifiaient pas l'activité EEG. Dans le même travail, l'utilisation de myorelaxants atténuait les réactions d'éveil cortical lors d'une stimulation douloureuse. Malgré ces données nouvelles, les effets des curares restent probablement minimes sur les valeurs de BIS ou de SE/RE.

Tableau III : algorithme décisionnel proposé pour la conduite de l'anesthésie à l'aide du moniteur BIS (d'après (126))

PAM	*↑ PAM (> 20 % PAM normale)*		*PAM normale du patient*		*↓ PAM (< 20 % PAM normale)*	
BIS	*SD+*	*SD–*	*SD+*	*SD–*	*SD+*	*SD–*
					Traitement de l'hypotension	
• > 60 (> 1 min)	arrêt SD	vérif M	arrêt SD	↑ H	arrêt SD	↑ H
• ou ΔBIS) > 10	↑ M	↑ H	↑ H		↑ M	±
+ BIS > 65	± ↑ H	± M	± (M		± ↑ H	
(> 1 min)					↑ M	
40–60 (> 1 min)	arrêt SD vérif M anti-HTA	vérif M anti-HTA	Situation idéale		Traitement de l'hypotension ± réduire H ou M	
< 40 (> 1 min)	vérif M ↓ H anti-HTA		↓ H		↓ H et ± M traitement de l'hypotension	

↑, ↓ : augmentation ou diminution de la dose ou de la concentration de l'agent anesthésique. H : hypnotique ; M : morphinique ; anti-HTA : agent anti-hypertenseur. SD+ : existence d'une stimulation douloureuse nouvelle et/ou plus intense ; SD– : stimulation douloureuse à un niveau constant ou absente ; ΔBIS : augmentation des valeurs du BIS ; PAM : pression artérielle moyenne. Vérif : vérification que la concentration ou dose d'agent anesthésique correspond réellement à celle souhaitée. Pour le moniteur SE/RE, la valeur cible pourrait être 50. Pour le moniteur AAI, la valeur cible pourrait être 30 (voir le texte pour les commentaires concernant les limites conceptuelles et techniques de cet algorithme de titration). Les décisions sont indiquées par ordre de préférence. Ces propositions n'ont pas été validées.

C) Stratégie d'utilisation du monitorage de la profondeur de l'anesthésie

1. Apport des moniteurs de profondeur de l'anesthésie

Classiquement, c'est le monitorage des signes cliniques et hémodynamiques (fréquence cardiaque et pression artérielle) qui permet d'évaluer la profondeur de l'anesthésie. Pourtant, il a été montré que la probabilité de prédiction de la perte de conscience ou de la réponse à une stimulation nociceptive par le monitorage hémodynamique est inférieur à 0,7 (140). Ceci pourrait être expliqué par la multiplicité des facteurs influençant l'homéostasie cardio-vasculaire (traitement cardiotrope, pathologies cardio-vasculaires préexistantes,..).

Les moniteurs de la profondeur de l'anesthésie, par la nature même de leur information (analyse du signal EEG), sont beaucoup moins soumis à la variabilité induite par les facteurs cardio-vasculaires. Ils délivrent donc une information complémentaire au monitorage clinique et hémodynamique et fiabilisent les éléments du monitorage classique. Ces données sont confirmées par le travail de Flaishon et al. En utilisant la technique du membre isolé, les auteurs ont montré que ni la fréquence cardiaque ni la pression artérielle ne permettait de prédire le réveil alors que le BIS oui (141).

Les valeurs de BIS prédisent aussi bien la perte de conscience que la Ce de propofol à l'équilibre entre concentration plasmatique en hypnotique et concentration au site effet. Toutefois, en pratique clinique courante, cet équilibre est rarement atteint. Ainsi, les valeurs des descripteurs numériques sont les éléments les plus performants de prédiction de la perte de conscience en l'absence d'équilibre.

Dernier point, plusieurs travaux ont montré qu'il existe une variabilité interindividuelle (facteur 5 à 10) pour atteindre une valeur de BIS, de Ce ou un objectif de pression artérielle avec des doses similaires d'hypnotiques (114,142). Dans ces conditions, la valeur des descripteurs numériques de l'EEG pourrait être l'intégrateur PK/PD le plus rapide de la variabilité interindividuelle. En effet, la période de lissage de l'EEG nécessaire pour obtenir une valeur numérique peut être de 15 secondes lorsque le signal est de bonne qualité alors que l'équilibre des Ce/Cte en hypnotique nécessite plusieurs minutes.

2. Limites à l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie

Comme pour tout type de monitorage utilisant un algorithme transformant un signal brut en valeur numérique, il existe un retard au calcul. Plus le signal EEG est de mauvaise qualité et la période de lissage longue, plus ce retard est important. Ainsi, un patient peut présenter des signes de réveil alors que la valeur du BIS est inférieure à 60.

Par ailleurs, il n'existe pas de valeur des index qui discrimine dans 100 % des cas la perte de conscience (et l'absence de mémorisation explicite) (143). La seule utilisation d'un moniteur de profondeur de l'anesthésie ne suffit donc pas et il est nécessaire d'analyser un ensemble d'informations pour assurer une gestion correcte de l'anesthésie (monitorage pharmacodynamique multimodal).

Enfin, la non-linéarité de la relation concentrations d'hypnotiques - valeurs des index est une limite importante à l'utilisation (isolée des autres paramètres pharmacodynamiques) des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie (134).

En théorie, les valeurs des moniteurs de profondeur de l'anesthésie sont corrélées avec les concentrations au site effet de la plupart des hypnotiques. Néanmoins, plusieurs études ont montré que la concentration de sévoflurane ou de propofol et les valeurs de BIS était biphasique (134,144) (figure 10). Même si ce phénomène n'est pas retrouvé par tous les auteurs, le clinicien doit le garder à l'esprit lorsque l'analyse du signal EEG est le seul paramètre pharmacodynamique de monitorage utilisé.

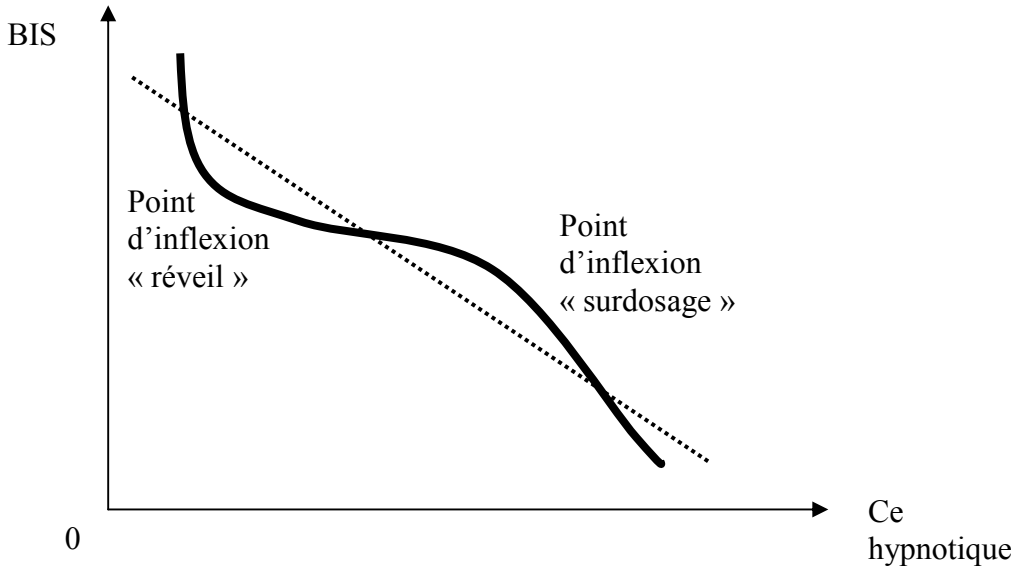


Figure 10 : Relation BIS / Concentration en hypnotique au site effet

En théorie, la relation est linéaire (pointillés), mais pour certains auteurs la relation est biphasique. Il existe alors deux points d'inflexion :

- un point d'inflexion de « réveil » ; les valeurs des index augmentent si les concentrations sont diminuées en dessous de ce seuil,
- un point d'inflexion de « surdosage » ; les valeurs du rapport de suppression deviennent >0 lorsque les concentrations d'hypnotiques augmentent.

3. Bénéfices cliniques liés à l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie.

3.1 Détection et correction du surdosage anesthésique

Quel que soit le type de moniteur utilisé, plusieurs travaux ont retrouvé une diminution de 30% des doses d'hypnotiques utilisées. En chirurgie ambulatoire, le monitorage de la profondeur de l'anesthésie a permis une durée de séjour plus brève, une diminution des doses d'hypnotiques et une diminution de l'incidence des NVPO (Nausées Vomissements Post Opératoires) (145). Toutefois, il est difficile de relier diminution des doses d'hypnotiques et bénéfice clinique (hormis la diminution de l'incidence des NVPO).

Le travail rétrospectif de Monk et al. publié en 2005 (146) est le premier à proposer le surdosage anesthésique comme élément potentiellement délétère à long terme. Les auteurs ont recherché sur un collectif de 1024 patients les facteurs prédictifs de mortalité à un an suite à une anesthésie générale. Après analyse multivariée, trois facteurs indépendants de mortalité étaient retrouvés. L'association statistique était la plus forte avec un score de comorbidités préalablement défini. Venaient ensuite chaque heure passée avec une valeur de BIS inférieure à 45 et enfin chaque minute passée avec une pression artérielle systolique inférieure à 80 mmHg. Malgré les limites méthodologiques de ce travail (cohorte rétrospective), il existe donc une association entre surdosage anesthésique et mortalité à un an post anesthésie générale sans pour autant pouvoir établir de lien de causalité.

En 2009, Lindholm et al. (147) ont analysé 5056 patients inclus prospectivement dans une étude évaluant l'impact du monitorage par BIS sur la mémorisation per-opératoire. En utilisant un ensemble de co-variables similaire à l'étude de Monk et al. , les auteurs ont retrouvé la relation statistique entre mortalité à un an et temps passé avec une valeur de BIS inférieur à 45. La force de l'association statistique est néanmoins beaucoup plus faible que celle entre mortalité et poids des comorbidités (évalué par le score ASA).

Au total, l'introduction en pratique clinique des moniteurs de profondeur de l'anesthésie a permis la détection et la correction du surdosage anesthésique. Le

manque de travaux prospectifs méthodologiquement solides ne permet pas de relier détection du surdosage et bénéfice clinique (comme une diminution de la mortalité). Par ailleurs, l'hypotension artérielle per-opératoire est aussi un facteur indépendant de risque accru de mortalité. Ainsi, en intégrant les informations fournies par les moniteurs de profondeur de l'anesthésie avec les effets hémodynamiques des anesthésiques au sein d'algorithmes de titration, la détection du surdosage pourrait aboutir à un bénéfice clinique.

3.2 Diagnostic du sous-dosage des hypnotiques et prévention de la mémorisation explicite per-opératoire

L'incidence de la mémorisation explicite per-opératoire est d'environ 1 à 2 cas pour 1000 anesthésies (148). Toutefois, si son incidence est faible, ce phénomène reste une cause majeure d'insatisfaction. Ses conséquences en terme de morbidité peuvent être importantes (état de stress post-traumatique, syndrome anxio-dépressif,…).
La littérature dans ce domaine concerne exclusivement le moniteur BIS.
En 2004, l'étude d'Ekman et al. (149) a retrouvé une diminution de l'incidence de la mémorisation per-opératoire dans une cohorte de 4945 patients « monitorés » par BIS (0,18% dans le groupe contrôle et 0.04% dans le groupe monitorage, p=0.038). Dans ce travail, le groupe contrôle est constitué de 7546 patients n'ayant pas bénéficié de monitorage de la profondeur de l'anesthésie.
Devant la nécessité de travaux prospectifs, deux études sont réalisées.
L'essai randomisé B-aware mené par Myles et al. en 2004 (150) a confirmé les résultats d'Ekman. L'utilisation du moniteur BIS a diminué de façon significative (baisse de 74%, p=0.02) l'incidence de la mémorisation explicite per-opératoire chez des patients à risque (tableau IV).

Tableau IV : patients et situations cliniques considérés comme étant à risque de mémorisation périopératoire dans l'étude de Myles et al. (150)

- Césarienne
- Chirurgie cardiaque (FEVG < 30 %, index cardiaque < 2,1 $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$)
- Rétrécissement aortique sévère
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Revascularisation myocardique à cœur battant
- Polytraumatologie avec hypovolémie
- Bronchoscopie rigide
- Diminution de la réserve cardiovasculaire
- Hypotension artérielle peropératoire nécessitant un traitement
- Insuffisance hépatique terminale
- Antécédents de mémorisation explicite peropératoire
- Intubation orotrachéale difficile anticipée (sans intubation vigile programmée)
- Intoxication alcoolique chronique documentée ou présumée
- Traitement chronique par benzodiazépines ou morphiniques
- Traitement avec inhibiteurs des protéases

L'essai B-unaware publié en mars 2008 par Avidan et al. (151) n'a pas retrouvé les résultats de Myles et al. Deux mille patients à risque selon les critères utilisés par Myles et al. étaient randomisés en deux groupes. Dans le premier groupe, l'anesthésie était menée pour maintenir une valeur de BIS comprise entre 40 et 60. Dans le deuxième groupe, l'objectif était le maintien d'une Cte en hypnotiques inhalés entre 0,8 et 1,3 CAM. Dans ce travail, plusieurs éléments sont intéressants.

En premier, l'incidence relativement faible (0,2%) de la mémorisation per-opératoire est confirmée.

En second, lorsque la gestion de l'anesthésie est basée sur des valeurs mesurées en continu (BIS ou Cte), il est difficile voire impossible de mettre en évidence une différence d'incidence de la mémorisation explicite. De plus, les valeurs de BIS et de Cte mesurées dans les deux groupes étaient presque identiques. Ainsi, le bénéfice de l'analyse EEG est remis en cause lorsque d'autres paramètres pharmacodynamiques mesurés en continu sont utilisés.

Enfin, en proposant les valeurs de Cte calibrées comme paramètre permettant la gestion de l'anesthésie, le travail d'Avidan et al. valide indirectement le cadre conceptuel du monitorage pharmacodynamique multimodal proposé plus haut.

En conclusion, le cadre conceptuel du monitorage pharmacodynamique multimodal facilite la titration des agents anesthésiques en intégrant différents paramètres. Les moniteurs de la profondeur de l'anesthésie font partie des paramètres pharmacodynamiques utilisables.
Le bénéfice clinique lié à leur emploi n'est pas retrouvé lorsque d'autres paramètres pharmacodynamiques mesurés en continu sont intégrés pour la gestion de l'anesthésie. Ainsi, le débat reste ouvert quant à la place de ces outils et à la justification de leur surcoût. Une indication potentielle pourrait être les patients à lourdes comorbidités.
En effet, pour s'affranchir des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie dans les populations à risque, il faut connaître les Ce prédites ou télé-expiratoires nécessaires pour obtenir l'effet souhaité (perte de conscience, réveil,..). Si ces concentrations sont largement diffusées dans la littérature pour les populations de patients ASA 1 et 2, peu de données sont disponibles dans les groupes de patients à haut risque périopératoire comme le sont les insuffisants cardiaques.

APPLICATION : ANESTHESIE

CHEZ L'INSUFFISANT

CARDIAQUE SEVERE GUIDEE

PAR UN MONITORAGE

PHARMACODYNAMIQUE

MULTIMODAL

1 Objectifs de l'étude

Bien que l'AIVOC soit utilisée depuis plusieurs années, il existe peu de données sur son utilisation chez les patients insuffisants cardiaques sévères.
En utilisant un monitorage pharmacodynamique multimodal de la profondeur de l'anesthésie, le but de notre étude était :

- de rapporter :
    - les concentrations prédites au site effet (Ce) de propofol et de remifentanil à la perte et au retour de la conscience,
    - les valeurs de SE/RE à la perte et au retour de la conscience.
- de les comparer aux Ce publiées dans la littérature chez les patients sans insuffisance cardiaque.

2 Matériel et méthodes

A) Sélection des patients et définition de l'échantillon

Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle, mono-centrique, approuvée par le comité local d'éthique de l'établissement. Elle a été réalisée entre mars 2007 et novembre 2008 au département d'anesthésie-réanimation, hôpital de Brabois, C.H.U de Nancy.

Tous les patients inclus étaient insuffisants cardiaques sévères (NYHA III-IV). Ils devaient bénéficier d'une stimulation cardiaque multi-site avec resynchronisation ventriculaire et implantation d'un défibrillateur interne sous anesthésie générale.

B) Procédure anesthésique

1. Définitions

- La perte de réponse à la commande verbale (PRCV) était définie par l'absence de réponse à un ordre simple (ouverture des yeux).
- Le réveil était défini par le retour de la réponse à la commande verbale (ouverture des yeux) (RRCV).
- L'hypotension artérielle était définie par une PAM (Pression artérielle Moyenne) inférieure à 60 mm Hg pendant au moins 2 minutes.

2. Protocole

Le matin de l'intervention, tous les patients recevaient leur traitement habituel. Une heure avant le début de l'anesthésie, une prémédication par hydroxyzine 1.5 mg/kg était administrée. A l'arrivée au bloc opératoire, un système de perfusion était mis en place au niveau du membre supérieur. Ce montage était standardisé. Il consistait au branchement en série de deux dispositifs d'administration I.V « trois voies ». Il permettait ainsi l'infusion de propofol, de remifentanil et d'un vasoconstricteur avec le volume mort le plus faible possible (inférieur à 0,5 ml).

Toute interférence entre les différents médicaments était impossible sur cet unique accès veineux. L'apport maximal toléré de soluté cristalloïde (Ringer lactate) était de 250 ml. Toutes les variables « monitorées » étaient enregistrées et analysées post hoc grâce au logiciel RUGLOOP II (Demed, Temse, Belgique).

Tous les patients bénéficiaient d'un monitorage hémodynamique non invasif : PANI (Pression Artérielle Non Invasive), FC (Fréquence cardiaque), SpO2 (Saturation

artérielle pulsée en oxygène), EtCO2 (Concentration télé-expiratoire en dioxyde de carbone), électrocardioscope 2 dérivations (DII et V5). La profondeur de l'hypnose était évaluée grâce aux valeurs de SE/RE du module M-Entropy® (GE Healthcare Finland). La curarisation était « monitorée » grâce à un curamètre TOF-watch XL® (Laboratoires Organon, France).

Après pré-oxygénation (FiO2=1 pour que FeO2>0,8), l'induction et le maintien de l'anesthésie étaient assurés par AIVOC de propofol (modèle de Schnider, cible plasmatique) et de rémifentanil (modèle de Minto, site effet) utilisant une base Primea® (Fresenius Vial Infusion, Brézins, France). Le propofol était administré en premier. Une fois la PRCV obtenue, la Ce de propofol était enregistrée et le remifentanil était débuté. Quand la Ce de remifentanil atteignait 4-5 ng/mL et que les valeurs de SE/RE étaient inférieures à 50, l'intubation orotrachéale (IOT) (facilitée par l'atracurium, 0,3 mg/kg) était réalisée. Ensuite, la région sous-clavière gauche était infiltrée par de la ropivacaine (15 ml de solution à 0,75%).
Pendant l'entretien, le propofol était titré pour maintenir les valeurs de SE/RE entre 40 et 50 (figure 11). La Ce de rémifentanil était maintenue à 1-1,5 ng/mL et augmentée à 4 ng/mL avant les chocs électriques internes ou externes.
Durant l'intervention, l'hypotension artérielle était corrigée par de l'éphédrine ou de la phényléphrine en bolus et/ou en perfusion continue afin de rétablir une PAM supérieure à 60 mmHg. Au début de cette activité, devant la relative bradycardie, c'était l'éphédrine qui était utilisée. Par la suite, il est apparu évident que l'éphédrine était souvent inefficace. Le choix a été fait d'utiliser la néosynéphrine. Initialement, la néosynéphrine était administré en bolus de 50 µg. Après deux bolus, une perfusion continue de néosynéphrine (dilution=100 µg/mL) était débutée. Secondairement, le protocole d'utilisation des vasopresseurs a été une nouvelle fois adapté. La perfusion continue de néosynéphrine était débutée dès l'induction anesthésique, et un bolus de 50 µg était réalisé lorsque le débit de perfusion était augmenté. La néosynéphrine était titrée pour maintenir une PAM supérieure à 60 mmHg.

Après le dernier choc, la perfusion de propofol et de rémifentanil était arrêtée. Les vasoconstricteurs étaient sevrés dès la fin de la procédure. L'extubation orotrachéale était réalisée en salle d'opération chez un patient éveillé ventilant spontanément. Il était ensuite dirigé en SSPI (Salle de Surveillance Post-Intervention) puis transféré en secteur d'hospitalisation de cardiologie.

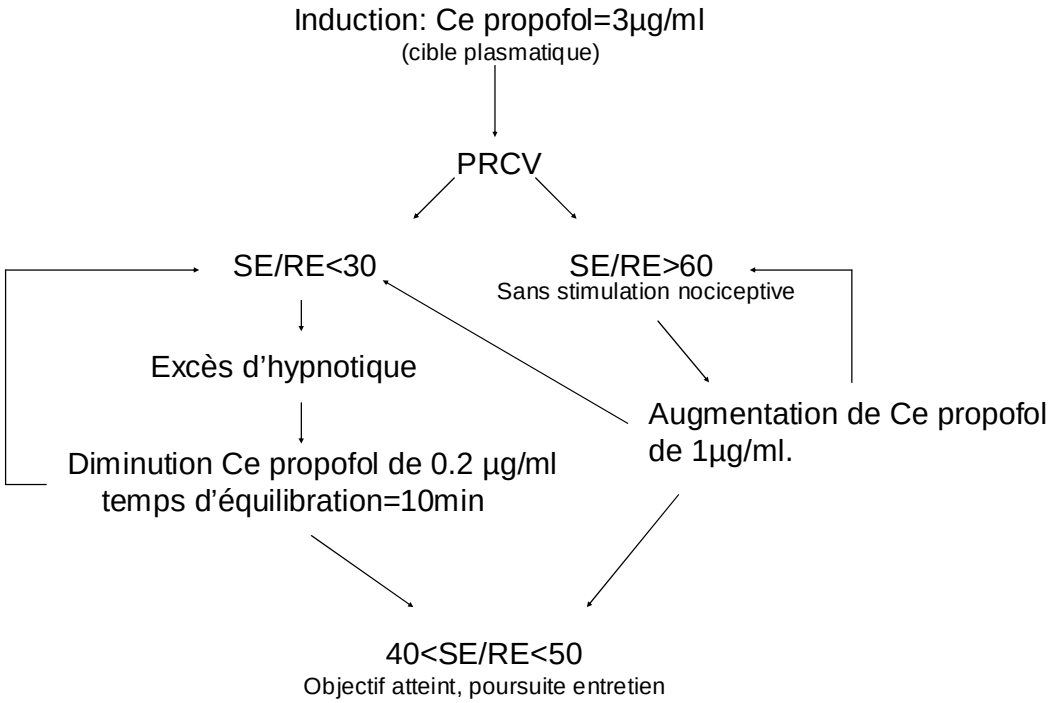


Figure 11: arbre décisionnel pour la titration du propofol guidée par les valeurs de SE/RE

C) Données observées

1. Démographie

Pour chaque patient, on relevait :

- le sexe, l'âge et le poids,
- le stade NYHA,
- les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires : diabète, hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie,
- l'existence d'une insuffisance rénale,
- la fraction d'éjection du ventricule gauche déterminée en échocardiographie 2D par méthode de Simpson biplan avant implantation,
- le type de cardiopathie,
- le traitement en cours,
- la survenue du décès sur une période de suivi de 6 mois.

2. Données per-opératoires

Pour chaque patient, on relevait :

- la Ce prédite en propofol (µg/mL) au moment de la PRCV, de l'IOT et du RRCV,
- la Ce prédite en remifentanil (ng/mL) au moment de la PRCV, de l'IOT et du RRCV,
- la dose totale en propofol (mg/kg) pour obtenir la PRCV,
- les valeurs de SE/RE au moment de la PRCV, de l'IOT et du RRCV,

- la PAM (mmHg) et la FC (b/min) au moment de la PRCV, de l'IOT et du RRCV,
- Les valeurs de SE/RE au moment de la PRCV, de l'IOT et du RRCV,
- Les doses totales administrées d'éphédrine (mg/kg) et/ou de néosynéphrine (µg/kg).

D) Méthodes d'évaluation

L'évaluation de ce protocole anesthésique reposait sur :

- la comparaison de la dose totale de propofol à la PRCV aux posologies usuelles,
- la comparaison des Ce prédites en propofol et en remifentanil à celles publiées dans la littérature dans d'autres groupes de patients,
- la réussite du sevrage des vasoconstricteurs à la fin de l'intervention,
- les doses totales d'éphédrine et ou de néosynéphrine perfusées,
- les complications postopératoires immédiates en SSPI,
- la survenue du décès du patient sur une période de suivi de 6 mois.

E) Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de médiane et de range interquartile.

3 Résultats

A) Population

Nous avons analysé 32 patients (dont 27 hommes), âgés de 65 ans (55-73) pesant 80 kg (68-92) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 0,25 (0.18-0.3). L'étiologie des cardiopathies observées est présentée dans la figure 12, la répartition des classes NYHA (annexe A) dans la figure 13. Les différents facteurs de risque cardio-vasculaires sont présentés dans le tableau V. La répartition du nombre de facteurs de risque au sein de la population étudiée est présentée dans la figure 14. L'index de Lee (annexe B) était utilisé pour quantifier le risque cardio-vasculaire périopératoire. Les résultats sont présentés dans le tableau VI.

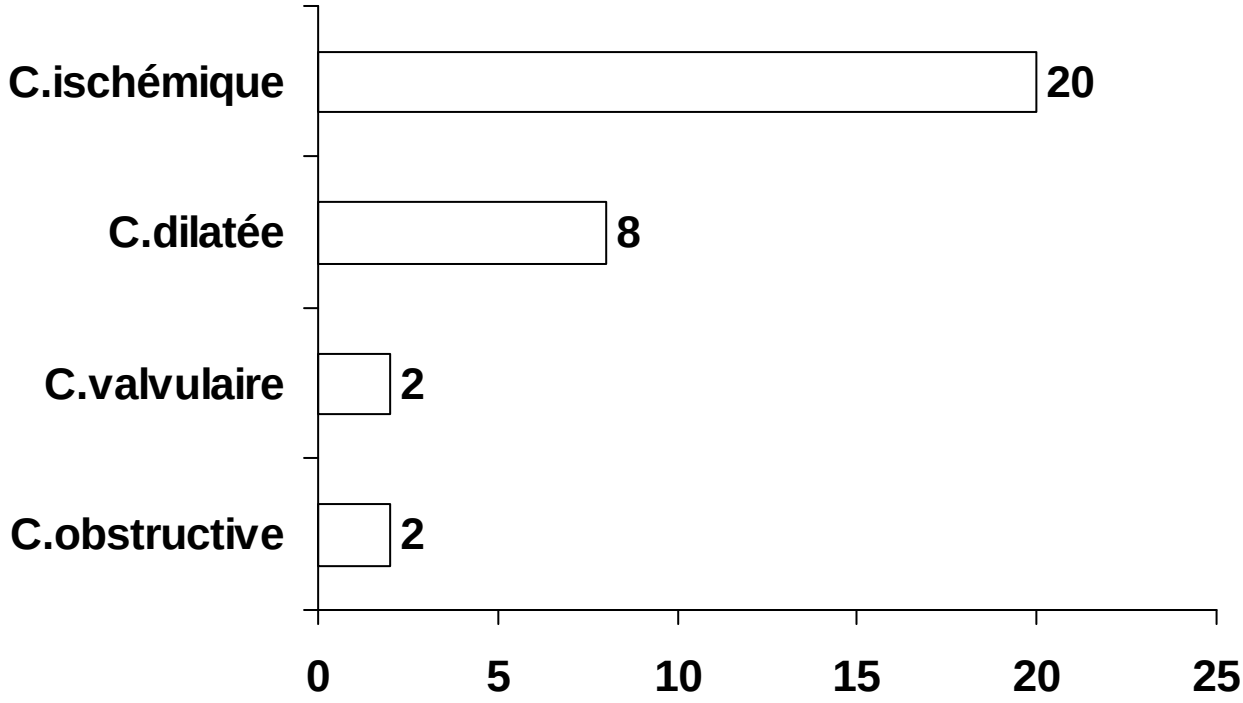


Figure 12 : répartition du nombre de patients (n=32) en fonction de l'étiologie de la cardiopathie

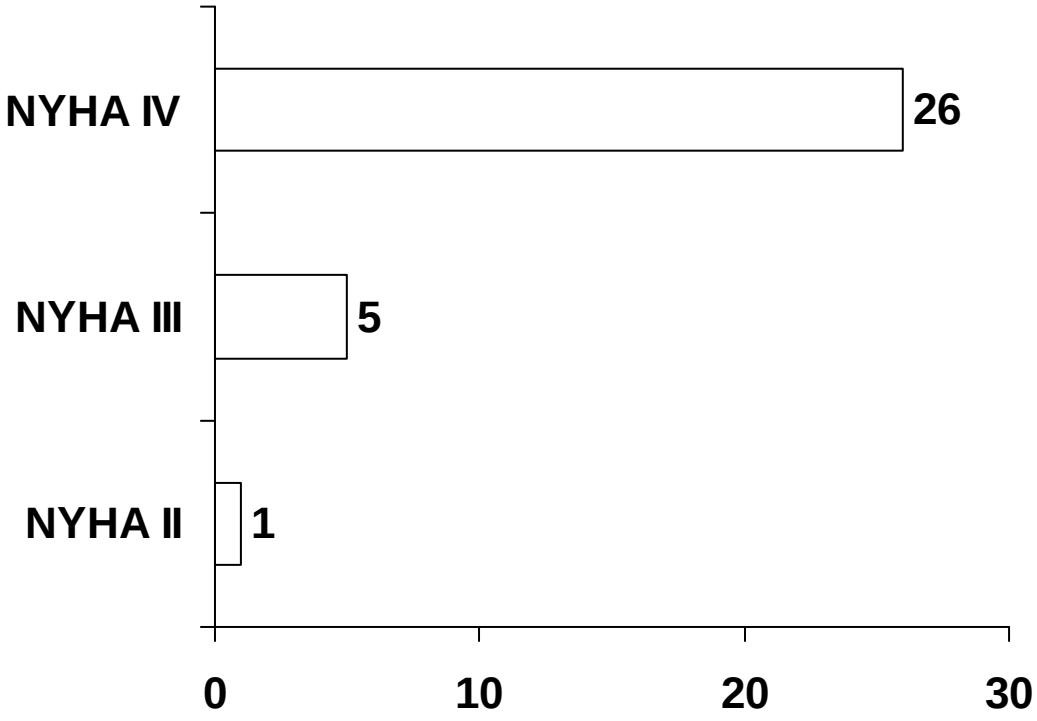


Figure 13 : répartition du nombre de patients (n=32) en fonction de la classe NYHA

Tableau V : répartition et fréquence des différents facteurs de risques cardio-vasculaires recensés dans la population étudiée

	N	%
HTA	14	44%
Diabète	13	41%
Tabac	21	66%
dyslipidémie	14	44%

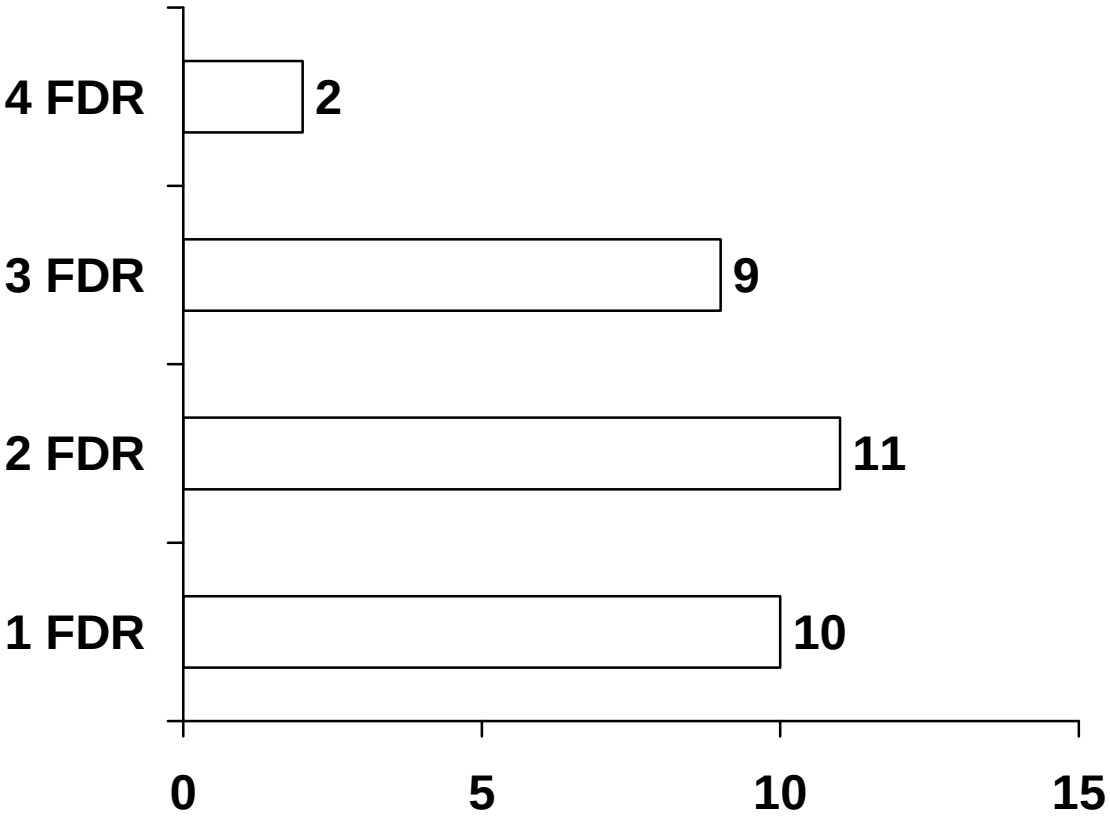


Figure 14 : répartition du nombre de facteurs de risque cardio-vasculaires au sein de la population étudiée (n=32)

Tableau VI : évaluation du risque d'évènements cardio-vasculaires périopératoires par le score de Lee au sein de la population étudiée (n=32)

Score de Lee (Revised Cardiac Risk Index)	N	%
Classe I : 0 point	0	0%
Classe II : 1 point	6	19%
Classe III : 2 points	16	50%
Classe IV : ≥ 3 points	10	31%

Les traitements habituels comportaient: bétabloquants (72% des patients), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (88% des patients), diurétiques (91% des patients), statines (44% des patients).

B) Evolution de la population étudiée

Aucun problème clinique majeur n'est survenu en post-opératoire immédiat : le sevrage ventilatoire était réalisé avec succès chez tous les patients dès la fin de l'intervention. Tous ont pu être transférés en secteur de cardiologie dans les 3 heures qui suivaient la fin de la procédure. 30 patients étaient vivants à 6 mois (1 décès, 1 perdu de vue).

C) Données per-opératoires

Les valeurs de Ce pour le propofol, le remifentanil, ainsi que les valeurs de SE et RE, de fréquence cardiaque (FC), de pression artérielle moyenne (PAM) sont présentées dans le tableau VII.

Tableau VII : données per-opératoires observées au sein de la population étudiée
DC: dose cumulée. Ce: concentration au site effet. PAM: Pression Artérielle Moyenne. SE: Spectral Entropy. RE: Response Entropy. FC: Fréquence Cardiaque. PRCV: Perte de la Réponse la Commande Verbale. RRCV: Retour de la Réponse à la Commande Verbale.

	PRCV	***Intubation trachéale***	***RRCV***
Ce propofol (µg/mL)	3.5 (3.0-3.9) **DC= 79 (64-92) mg soit 1 (0,8-1,15) mg/kg**	4.0 (4.0-4.8)	0.9 (0.75-1.05)
Ce remifentanil (ng/mL)	0	4.0 (3.6-5.0)	0.6 (0.45-1.35)
SE	84 (71-87)	41 (34-51)	83 (51-88)
RE	89 (78-94)	43 (37-53)	89 (65-97)
PAM (mmHg)	78 (70-92)	69 (61-78)	78 (69-86)
FC (BPM)	66 (63-85)	63 (52-72)	74 (65-83)

Les doses cumulées de propofol à la PRCV étaient de 79 (64-92) mg soit 1 (0,8 - 1,15) mg/kg. Les patients ont reçu de l'éphédrine et/ou de la phényléphrine pour maintenir les valeurs de PAM > 60 mm Hg (tableau VIII). Le sevrage des amines a été réalisé en postopératoire immédiat chez tous les patients.

Tableau VIII : doses cumulées (DC) de médicaments vasopresseurs administrées pour maintenir une PAM supérieure à 60 mmHg durant la procédure.
n : nombre de patients ayant reçu le/les vasopresseurs parmi les 32 patients inclus.

Ephédrine (mg/kg)	**Ephédrine (E) (mg/kg) et Néosynephrine (N) (µg/kg)**	**Néosynephrine (µg/kg)**
n=17	n=7	n=8
DC=1,26 (0,5-1,7)	E : DC= 1,2 (1-2,1) N : DC=26 (17-58)	DC= 52,5 (30,8-63,5)

.

4 Discussion

L'implantation d'un défibrillateur cardiaque triple chambre chez les patients insuffisants cardiaques sévères avec QRS élargis est une thérapeutique additionnelle avec des résultats encourageants (87,89,92). La longueur de la procédure et la réalisation de chocs électriques pour tester le dispositif rendent nécessaire une anesthésie générale (152).

Les défis pour l'anesthésiste dans cette population à haut risque opératoire sont d'assurer une anesthésie adéquate tout en maintenant un équilibre hémodynamique fragile. De plus, la récupération post opératoire doit être rapide.

Dans notre étude, l'AIVOC de propofol et de remifentanil est basée sur une intégration « raisonnée » des paramètres dérivés de l'EEG pour estimer la profondeur de l'anesthésie. Cette méthode peut être utilisée chez les patients insuffisants cardiaques sévères avec des cibles de propofol et de remifentanil comparables à celles publiées pour des patients sains (tableau IX).

A la PRCV, les valeurs de Ce propofol étaient comparables à celles des patients non insuffisants cardiaques. Dans l'étude d'Iselin-Chaves et al. (135), 20 volontaires sains recevaient une perfusion de propofol. La perte de conscience, définie par un score OAAS (Observer Assessment Agitation Scale) inférieur ou égal à 2, survenait lorsque la concentration plasmatique en propofol à l'équilibre était de 4,16 µg/mL. Ces résultats confirment des valeurs similaires retrouvées dans d'autres études. De plus, Keyl et al. (103) ont rapporté chez 34 patients avec une FEVG médiane de 31%, prémédiqués avec une benzodiazépine, une propofolémie à l'équilibre de 3.08 (2.97-3.22) µg/mL pour obtenir la perte de conscience chez 95% des participants (modèle de Schnider). Les valeurs élevées de SE/RE à la perte de conscience malgré l'absence d'opioïdes peuvent être attribuées au temps de réaction du dispositif. En effet, nous avons observé une baisse importante de SE/RE dans les 30 à 45 secondes qui suivaient la perte de conscience clinique.

La relation Ce propofol - SE/RE ne semble donc pas linéaire. Ceci avait déjà été décrit dans la littérature pour l'index BIS.

Dans notre travail, la dose médiane de propofol permettant la perte de conscience était de 79 (64-92) mg soit 1 (0,8-1,15) mg/kg. Cette dose est comparable à celle retrouvée par Maquaire et al. (101) chez des patients IC ASA III/IV devant bénéficier d'une chirurgie coronarienne. Toutefois, pour ces doses, la Ce en propofol calculée était de 1.9 µg/mL alors qu'elle est de 3.5µg/mL dans notre étude. Ceci peut être expliqué par le modèle pharmacologique utilisé. Dans l'étude de Macquaire et al., le modèle choisi est celui de Marsh. Nous avons utilisé le modèle de Schnider. Dans une revue récente, Absalom et al. (153) ont souligné la différence importante qu'il existe dans les sets pharmacocinétiques choisis dans ces deux modèles. Ceci pourrait aboutir à des différences dans les Ce obtenues pour une dose donnée. Cette différence pourrait être amplifiée lorsque l'on travaille avec une cible plasmatique. Quoiqu'il en soit, l'information pertinente est la perte de conscience, dans les deux études, avec des doses d'environ 1 mg/kg de propofol.

Comment expliquer une dose aussi faible pour obtenir la perte de conscience chez les patients IC ? Sur un modèle animal, Upton et al. (154) ont montré que les concentrations initiales en propofol pour une dose donnée étaient dépendantes du débit cardiaque. Ainsi, si le débit cardiaque baisse, la propofolémie augmente à dose égale. Le gradient plasma/cerveau (site effet) est plus important potentialisant les effets hypnotiques mais aussi les effets délétères hémodynamiques. Toutefois, il n'est pas possible d'affirmer avec certitude que nos patients ont un débit cardiaque diminué. En effet, FEVG et débit cardiaque ne sont pas strictement corrélés (précharge et fréquence cardiaque interviennent également dans le calcul de la FEVG).

Une autre explication pourrait être une augmentation de la propofolémie par diminution de la clairance hépatique. En effet, comme nous l'avions expliqué plus haut, le débit hépatique mais aussi l'activité des cytochromes P450 est diminuée chez les patients IC que ce soit du fait de la réaction inflammatoire accompagnant l'IC ou des interactions avec les multiples traitements de la maladie.

Par ailleurs, l'augmentation de la propofolémie pourrait être secondaire à une hypovolémie due au traitement diurétique. Enfin, il a été montré que les β-bloquants

diminuait d'environ 20% les doses d'hypnotiques nécessaires pour obtenir la perte de conscience en l'absence de stimulation nociceptive (155,156). Ces résultats ne sont pas retrouvés par tous les auteurs et ont été observés lors d'un traitement aigu par β-bloquant (perfusion d'esmolol) (155,157,158). Peu de données sont disponibles concernant un traitement chronique. Toutefois, l'absence d'effet hémodynamique de l'association β-bloquant / hypnotique est un argument contre une interaction cliniquement importante (159). Les mécanismes proposés dans la littérature pour expliquer cette épargne en hypnotique sont les suivants. Les β-bloquants pourraient se comporter comme les morphiniques au niveau central générant ainsi une interaction pharmacodynamique avec les hypnotiques (160,161). Ainsi, l'injection intra-thécale d'esmolol atténue les effets nociceptifs de la formaline chez l'animal (162). Par ailleurs, la perfusion aigue d'agonistes β-adrénergiques ont des effets inverses en induisant une réaction d'éveil cortical (163). En plus de ces interactions pharmacodynamiques, une modification de la pharmacocinétique des agents hypnotiques par les β-bloquants par diminution du débit cardiaque ou du débit sanguin hépatique a été proposée mais cette hypothèse est controversée pour d'autres hypnotiques comme les halogénés modernes (154).

Les valeurs de Ce propofol et de Ce remifentanil au moment de l'IOT étaient suffisantes pour empêcher une réaction d'éveil cortical liée à la stimulation nociceptive. Ces valeurs étaient inférieures à celles observées chez les patients à fonction cardiaque préservée.

Dans l'étude de Guignard et al. (137), 50 patients ASA 1 devant bénéficier d'une intervention autre que neurochirurgicale étaient randomisés en 5 groupes (n=10). Une perfusion de propofol était débutée pour que Ce = 4 µg/l. Une fois la perte de conscience obtenue, on perfusait le remifentanil. Dans le groupe où Ce remifentanil = 4 ng/ml à l'équilibre, 7 patients sur 10 avaient une réponse motrice au moment de l'IOT illustrant ainsi un défaut d'analgésie. De plus, 5 patients sur 10 avaient une variation de leur index BIS d'au moins 30% au moment de la laryngoscopie. Ainsi, une augmentation soudaine du BIS à régime anesthésique constant reflèterait une composante analgésique insuffisante.

Les chiffres de Ce propofol au RRCV étaient 30% inférieurs à ceux rapportés chez les patients sans insuffisance cardiaque. Dans l'étude de Hoymork et al. (144), les auteurs retrouvaient une concentration au site effet en propofol de 1,16 (+/- 0,18) µg/ml au moment du réveil. La population étudiée était composée de 20 patients ASA 1-2 programmés pour une cholécystectomie par voie coelioscopique. Dans ce travail, la perfusion de propofol était réalisée avec le système Diprifusor® utilisant le modèle de Marsh. Dans notre étude, nous utilisions le modèle de Schnider ce qui pourrait expliquer les différences obtenues. De façon surprenante, peu de données précisant les Ce en propofol prédites par le modèle de Schnider au moment du réveil sont disponibles dans la littérature.

Les interactions hypnotiques/morphiniques pourraient être une autre explication mais ceci est controversé. En effet, Wang et al. (164) ne retrouvaient pas d'effet additif du remifentanil sur l'EC50 en propofol lorsque l'objectif était une valeur de BIS inférieure ou égale à 50 dans une population de patients ASA 1-2.

Les valeurs de remifentanil au RRCV étaient sensiblement les mêmes que celles rapportées dans la littérature chez les patients ASA 1-2.

Tableau IX : Récapitulatif de nos données et de données publiées sur l'utilisation du mode AIVOC dans différentes populations de patients en fonction des paramètres pharmacodynamiques mesurés

Référence	**Modèle**	**Population Sexe H/F° Age Type de chirurgie**	**Paramètres pharmaco dynamiques mesurés**	**Ce mesurée ou prédite en propofol (µg/mL)**	**Ce mesurée ou prédite en rémifentanil (ng/mL)**
	Schnider, Minto	32 ASA 3-4 H : 27, F :5 Pose de DAI	Perte de conscience IOT Réveil	Ce prédite= 3,5 Ce prédite= 4 Ce prédite= 0,9	Ce prédite= 4 Ce prédite= 0,6
Iselin-Chaves, 1998 (135)	Marsh 91	20 ASA 1 H : 9 ; F : 11 25 à 35 ans Volontaires	Perte de conscience (score clinique et BIS)	Ce prédite= 4.16	
Wakeling, 1999 (165)	Gepts 87	20 ASA 1-2 H : 13, F :7 18 à 55 ans Chir.générale	Perte de conscience (score clinique)	Ce prédite= 4,4 à 4,7	
Struys, 2000 (166)	Marsh 91	80 ASA 1-2 F : 80, Adultes Chir.gynéco.	Perte de conscience (BIS)	Ce prédite= 4.7	
Coste, 2000 (167)	Marsh, Minto	30 ASA 1-2 H : 20, F :10 18 à 70 ans Chir.générale	Intubation (mouvements et BIS)	Ce prédite= 4	Ce prédite= 4
Hoymork, 2000 (144)	Marsh 91, Minto	20 ASA 1-2 H : 10, F :10 20 à 70 ans Chir.digestive.	Réveil (ouverture des yeux)	Ce prédite= 1,3	Ce prédite= 0,86
Macquaire, 2002 (101)	Marsh 91, Schnider 98	44 ASA 3 H : 25 ; F : 19 44 à 88 ans Chir.cardiaque	Perte de conscience (score clinique)	Ce prédite= 1,1 à 1,4	
Keyl, 2009 (103)	Schnider	34 ASA 3 H : 30 ; F : 4 32 à 84 ans pose de DAI	Perte de conscience (score clinique et BIS)	Ce prédite= 3,08	

Dans notre travail, de fortes doses de vasoconstricteurs étaient utilisées. Elles étaient nécessaires et suffisantes pour remplir les objectifs de PAM fixés. Ces doses sont justifiées par l'utilisation large de β-bloquants et de médicaments bloquant le système sympathique chez l'insuffisant cardiaque. Compte tenu du suivi post-opératoire immédiat et à 6 mois, nous pouvons considérer que les doses utilisées n'ont pas entraîné d'effets indésirables majeurs.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Lehman et al. (102) : l'AIVOC utilisant le propofol et le remifentanil chez l'insuffisant cardiaque est réalisable et bien tolérée sur le plan hémodynamique à condition que des doses importantes de vasoconstricteurs soient utilisées. Ce qui justifie cette utilisation est l'absence d'effet secondaire en post-procédure immédiat et à distance.

Toutefois, dans cette étude, les auteurs utilisaient un cathéter pulmonaire et un cathéter artériel pour guider l'administration de dobutamine ou de remplissage vasculaire afin de maintenir la stabilité hémodynamique. Nous n'avons pas choisi d'employer de monitorage invasif dans notre travail.

D'une part, l'utilisation d'un cathéter pulmonaire n'améliore pas la morbi-mortalité péri-opératoire des insuffisants cardiaques surtout si le geste prévu est peu à risque (168,169). D'autre part, l'utilisation d'un cathéter artériel chez nos premiers patients (non-inclus ici) n'apportait pas de modification sensible dans l'utilisation des vasoconstricteurs par rapport à la PANI.

Notre choix de médicaments vaso-actifs s'est porté sur des agents avec composante α principale. En effet, comme l'avait retrouvé Lehman et al. (104), l'hypotension artérielle et la baisse modérée du débit cardiaque sont essentiellement dues à une baisse des résistances vasculaires systémiques dans ce contexte anesthésique. Par ailleurs, l'effet dépresseur myocardique propre du propofol et des morphiniques est faible voir absent.

Plusieurs éléments guident notre choix entre éphédrine et/ou phényléphrine. L'éphédrine produit des effets α1-adrénergiques prédominants par action indirecte (libération de la noradrénaline présente dans les terminaisons sympathiques périphériques) (170). Il existe également des effets β1-adrénergiques moins marqués. L'éphédrine induit donc principalement une vasoconstriction. Il apparaît nécessaire

d'augmenter les doses chez les patients IC et âgés car les stocks de noradrénaline dans les terminaisons sympathiques y sont moins importants (170). La principale limite de l'éphédrine est son action indirecte. Ainsi, une tachyphylaxie s'installe lorsque le stock de noradrénaline est épuisé. Par ailleurs, un β blocage efficace (comme chez les IC) limite les effets tachycardisants de la molécule et la prive d'une partie de son efficacité sur le débit cardiaque. Enfin, il a été rapporté une plus faible efficacité de l'éphédrine pour traiter les hypotensions per-opératoires sous IEC ou sous ARA II (171,172). Cependant, la faible réponse à l'éphédrine chez ces patients est non prédictible à titre individuel. L'éphédrine reste sûrement le vasopresseur de première intention dans ces circonstances.

La phényléphrine est un agoniste α1-adrénergique direct dépourvu d'effets β1-adrénergiques. Elle produit donc une vasoconstriction artérielle et veineuse sans effet inotrope ou chronotrope (170). Chez le sujet conscient, du fait de l'activation du baroréflexe résultant de l'augmentation de pression artérielle, on observe une baisse de la fréquence cardiaque (173). Au cours d'une anesthésie générale, étant donné la sympatholyse généralisée induite, cette baisse n'est le plus souvent pas retrouvée (114). L'intérêt de cette molécule est la restauration de la pression artérielle sans effet tachycardisant. Toutefois, une trop grande augmentation de la pression artérielle est susceptible d'entraîner une augmentation de la post-charge ventriculaire gauche potentiellement néfaste chez l'insuffisant cardiaque (174). Ceci justifie son utilisation titrée en perfusion continue chez les patients IC les plus graves.

A notre connaissance, notre travail est l'un des premiers à rapporter les concentrations prédites au site effet en propofol et en remifentanil durant une anesthésie générale chez l'insuffisant cardiaque sévère. L'évaluation de la profondeur de l'anesthésie est définitivement devenue multimodale avec les développements de la modélisation PK - PD et de l'analyse du tracé EEG en plus des paramètres cliniques (175). Nous sommes les premiers à proposer un algorithme opérationnel utilisant ce monitorage multimodal pour conduire l'anesthésie chez l'insuffisant cardiaque. Cette multimodalité est particulièrement intéressante dans cette population car elle permet de minimiser voir

de s'affranchir de tout surdosage médicamenteux et de ses effets cardio-vasculaires indésirables tout en assurant un état d'anesthésie optimal.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, les patients étaient programmés pour une chirurgie à faible risque. La morbi-mortalité péri-opératoire était essentiellement supportée par le terrain et les co-morbidités. Ainsi, nos résultats ne sont probablement pas extrapolables en termes de sécurité du protocole anesthésique à une chirurgie à plus haut risque.
Deuxièmement, même si le type de chirurgie n'influence pas les cibles de concentration à la perte de conscience et à l'IOT, il n'est pas certain qu'il en soit de même pour les concentrations au RRCV. Les variations de volume de distribution lors d'une intervention plus lourde peuvent théoriquement influencer ces chiffres.
De même, un monitorage hémodynamique non invasif chez l'insuffisant cardiaque n'est possible que lorsque la chirurgie n'est pas à l'origine de transferts liquidiens importants. Dans ces conditions, il ne se substitue pas aux techniques et paramètres d'évaluation des conditions de charge du myocarde.
Enfin, l'algorithme proposé de titration des anesthésiques basé sur le monitorage pharmacodynamique multimodal n'a pas été validé de façon prospective sur une grande cohorte de patients.

Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour préciser la place exacte des différentes méthodes d'évaluation de la profondeur de l'anesthésie. Leur utilisation doit être raisonnée et intégrée au sein d'arbres décisionnels. Leur construction et leur validation représentent un enjeu important pour l'évolution des pratiques cliniques. Ces améliorations devraient être encore plus bénéfiques pour le nombre croissant de patients à haut risque opératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42:1226-33.

2. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. Heart Fail Rev 2000;5:167-73.

3. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA 2004;292:344-50.

4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J 2004;25:1614-9.

5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009;119:480-6.

6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22:6A-13A.

7. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine. J Am Coll Cardiol 1999;33:734-42.

8. Delahaye F, Mercusot A, Sediq-Sarwari R. Epidemiologie de l'insuffisance cardiaque en Europe: épidémie du 21ème siècle? mt cardio 2006;2:62-72.

9. Fleisher LA. Implications of preoperative heart failure: the next frontier in perioperative medicine? Anesthesiology 2008;108:551-2.

10. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD006059.

11. Braunwald E. Physiopathology of heart failure. In: Braunwald E, ed. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders,W.B., 1992:393-418.

12. Poole-Wilson PA. Spirals, paradigms, and the progression of heart failure. J Card Fail 1996;2:1-4.

13. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008;10:933-89.

14. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol 2009;53:557-73.

15. Wheeldon NM, Clarkson P, MacDonald TM. Diastolic heart failure. Eur Heart J 1994;15:1689-97.

16. Le Corre F, Marty J. Anesthésie du cardiaque en dehors de la chirurgie cardiaque. Encycl Med Chir. Paris: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2003.

17. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 1977;297:845-50.

18. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 1999;100:1043-9.

19. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 2007;116:e418-e499.

20. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. Circulation 1996;93:1278-317.

21. Hammill BG, Curtis LH, nett-Guerrero E, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. Anesthesiology 2008;108:559-67.

22. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. Anesthesiology 1990;72:153-84.

23. Hernandez AF, Newby LK, O'Connor CM. Preoperative evaluation for major noncardiac surgery: focusing on heart failure. Arch Intern Med 2004;164:1729-36.

24. Lagneau, F. and Marty, J. Conséquences péri-opératoires de l'insuffisance cardiaque. 379-388. 2005. Elsevier SAS. Les Essentiels 2005.

25. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, et al. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2004;44:1446-53.

26. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2005;46:e1-82.

27. Francis GS PG. Pathophysiology of congestive heart failure. In: Shaver JA, ed. Cardiomyopathies: Clinical presentation, Differential diagnosis. Philadelphia: 1988:57-74.

28. Chatterjee K, Rame JE. Systolic heart failure: chronic and acute syndromes. Crit Care Med 2008;36:S44-S51.

29. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. Lancet 2006;367:356-67.

30. Sandler H, Dodge HT. Left ventricular tension and stress in man. Circ Res 1963;13:91-104.

31. Muthumala A, Drenos F, Elliott PM, Humphries SE. Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 2008;10:3-13.

32. Spann JF, Jr., Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. Circ Res 1967;21:341-54.

33. Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. Circulation 2003;107:984-91.

34. Katz AM. Pathophysiology of heart failure: identifying targets for pharmacotherapy. Med Clin North Am 2003;87:303-16.

35. Sharpe N. Cardiac remodeling in coronary artery disease. Am J Cardiol 2004;93:17B-20B.

36. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984;311:819-23.

37. Adams KF, Jr. Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. Am J Health Syst Pharm 2004;61 Suppl 2:S4-13.

38. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. Lancet 1995;346:732-6.

39. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. Circ Res 2002;91:988-98.

40. Colucci WS, Sawyer DB, Singh K, Communal C. Adrenergic overload and apoptosis in heart failure: implications for therapy. J Card Fail 2000;6:1-7.

41. Sun Y, Weber KT. Cardiac remodelling by fibrous tissue: role of local factors and circulating hormones. Ann Med 1998;30 Suppl 1:3-8.

42. Sun Y. The renin-angiotensin-aldosterone system and vascular remodeling. Congest Heart Fail 2002;8:11-6.

43. Chatterjee K. Coronary hemodynamics in heart failure and effects of therapeutic interventions. J Card Fail 2009;15:116-23.

44. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. J Am Coll Cardiol 2004;44:340-8.

45. Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. J Card Fail 2008;14:695-702.

46. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. Crit Care Med 2008;36:S75-S88.

47. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2009;53:589-96.

48. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. J Card Fail 2008;14:508-14.

49. Moller S, Dumcke CW, Krag A. The heart and the liver. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2009;3:51-64.

50. Peeters MY, Aarts LP, Boom FA, et al. Pilot study on the influence of liver blood flow and cardiac output on the clearance of propofol in critically ill patients. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:329-34.

51. Kazama T, Morita K, Ikeda T, et al. Comparison of predicted induction dose with predetermined physiologic characteristics of patients and with pharmacokinetic models incorporating those characteristics as covariates. Anesthesiology 2003;98:299-305.

52. Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al. Relation between initial blood distribution volume and propofol induction dose requirement. Anesthesiology 2001;94:205-10.

53. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. Circulation 1988;77:721-30.

54. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. Curr Heart Fail Rep 2009;6:95-101.

55. Shephard RJ. Exercise for patients with congestive heart failure. Sports Med 1997;23:75-92.

56. Ventura-Clapier R, Mettauer B, Bigard X. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. Cardiovasc Res 2007;73:10-8.

57. Harrington D, Coats AJ. Mechanisms of exercise intolerance in congestive heart failure. Curr Opin Cardiol 1997;12:224-32.

58. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42:861-8.

59. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, et al. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39:1175-81.

60. Adams V, Jiang H, Yu J, et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. J Am Coll Cardiol 1999;33:959-65.

61. Monchamp T, Frishman WH. Exercise as a treatment modality for congestive heart failure. Heart Dis 2002;4:110-6.

62. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. Circulation 1992;85:1751-9.

63. Kulmatycki KM, Jamali F. Drug disease interactions: role of inflammatory mediators in disease and variability in drug response. J Pharm Pharm Sci 2005;8:602-25.

64. Aumont M, Cohen Solal A, Dahan M, Gourgon R. Insuffisance ventriculaire gauche et modifications de la fonction du ventricule gauche pendant son éjection et son remplissage. In: Swynghedaw B, ed. Hypertrophies et insuffisances cardiaques. Paris. INSERM, 1990:449-78.

65. Boccara G, Riou B. Fonction cardiaque gauche. In: Martin C, Riou B, Vallet B, eds. Physiologie Humaine Appliquée. Arnette, 2006:51-62.

66. Zelis R, Flaim SF, Liedtke AJ, Nellis SH. Cardiocirculatory dynamics in the normal and failing heart. Annu Rev Physiol 1981;43:455-76.

67. Braunwald E. Mechanics and energetics of the normal and failing heart. Trans Assoc Am Physicians 1971;84:63-94.

68. Cohn JN. Blood pressure and cardiac performance. Am J Med 1973;55:351-61.

69. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, et al. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. Am J Cardiol 1982;49:1659-66.

70. Miller WL, Skouri HN. Chronic systolic heart failure, guideline-directed medical therapy, and systemic hypotension-less pressure but maybe more risk (does this clinical scenario need more discussion?). J Card Fail 2009;15:101-7.

71. Rozenberg S, Tavernier B. Contraction cardiaque. In: Martin C, Riou B, Vallet B, eds. Physiologie Humaine Appliquée. Arnette, 2006:19-31.

72. Tobacman LS. Thin filament-mediated regulation of cardiac contraction. Annu Rev Physiol 1996;58:447-81.

73. Rayment I, Holden HM, Whittaker M, et al. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. Science 1993;261:58-65.

74. Geeves MA, Lehrer SS. Dynamics of the muscle thin filament regulatory switch: the size of the cooperative unit. Biophys J 1994;67:273-82.

75. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. Circulation 1995;91:2504-7.

76. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1349-53.

77. Huang BS, Leenen FH. The brain renin-angiotensin-aldosterone system: a major mechanism for sympathetic hyperactivity and left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction. Curr Heart Fail Rep 2009;6:81-8.

78. Johnston CI, Fabris B, Yoshida K. The cardiac renin-angiotensin system in heart failure. Am Heart J 1993;126:756-60.

79. Blaufarb IS, Sonnenblick EH. The renin-angiotensin system in left ventricular remodeling. Am J Cardiol 1996;77:8C-16C.

80. Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. Curr Heart Fail Rep 2004;1:45-50.

81. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18.

82. Ryckwaert F, Colson P. Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Anesth Analg 1997;84:945-9.

83. Ryckwaert F, Colson P, Ribstein J, et al. Haemodynamic and renal effects of intravenous enalapril during coronary artery bypass graft surgery in patients with ischaemic heart dysfunction. Br J Anaesth 2001;86:169-75.

84. Cleland JG. Beta-blockers for heart failure: why, which, when, and where. Med Clin North Am 2003;87:339-71.

85. Shanmugam G, Legare JF. Revascularization for ischaemic cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 2008;23:148-52.

86. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2007;28:2256-95.

87. Anand IS, Carson P, Galle E, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. Circulation 2009;119:969-77.

88. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873-80.

89. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352:1539-49.

90. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 2003;42:1454-9.

91. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002;23:1780-7.

92. Lemoine S, Sadoul N, Blangy H, et al. Effects of ventricular resynchronization in previously paced patients developing refractory heart failure. Arch Cardiovasc Dis 2008;101:605-9.

93. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009;361:1329-38.

94. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003;289:2685-94.

95. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003;289:730-40.

96. Cooper JM, Katcher MS, Orlov MV. Implantable devices for the treatment of atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;346:2062-8.

97. Mehta S, Liu PP, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac volumes in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:128-34.

98. Lenique F, Habis M, Lofaso F, et al. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:500-5.

99. Marty J, Samain E. [Cardiovascular effects of anesthesia. Management of cardiovascular therapy during the perioperative period]. Arch Mal Coeur Vaiss 1998;91 Spec No 4:23-8.

100. Longrois D. Anesthésie du cardiaque pour chirurgie non cardiaque. In: Samii K, ed. Anesthésie-Réanimation chirurgicale. Médecine-Sciences Flammarion, 2003:600-28.

101. Macquaire V, Cantraine F, Schmartz D, et al. Target-controlled infusion of propofol induction with or without plasma concentration constraint in high-risk adult patients undergoing cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:1010-6.

102. Lehmann A, Boldt J, Rompert R, et al. Target-controlled infusion or manually controlled infusion of propofol in high-risk patients with severely reduced left ventricular function. J Cardiothorac Vasc Anesth 2001;15:445-50.

103. Keyl C, Trenk D, Laule S, et al. Predicted and measured plasma propofol concentration and bispectral index during deep sedation in patients with impaired left ventricular function. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009;23:182-7.

104. Lehmann A, Boldt J, Zeitler C, et al. Total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999;13:15-9.

105. Reves JG. Toward the goal of optimal cardiac anesthesia. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999;13:1-2.

106. Stokes DN, Hutton P. Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. Anesth Analg 1991;72:578-83.

107. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, et al. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. Anesthesiology 1985;63:41-9.

108. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. Anesthesiology 1991;74:900-7.

109. Hartman JC, Pagel PS, Kampine JP, et al. Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. Anesth Analg 1991;72:289-99.

110. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2006;103:289-96.

111. De Hert SG, Van Der Linden PJ, Cromheecke S, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. Anesthesiology 2004;101:299-310.

112. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. Anesthesiology 2003;99:314-23.

113. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology 2002;97:42-9.

114. Forestier F, Hirschi M, Rouget P, et al. Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery. Anesthesiology 2003;99:334-46.

115. Wynands JE, Townsend GE, Wong P, et al. Blood pressure response and plasma fentanyl concentrations during high- and very high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. Anesth Analg 1983;62:661-5.

116. Barvais L, Rausin I, Glen JB, et al. Administration of propofol by target-controlled infusion in patients undergoing coronary artery surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996;10:877-83.

117. Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, et al. MAC reduction of isoflurane by sufentanil. Br J Anaesth 1994;72:42-6.

118. Hirschi, M, Longrois, D., and Meistelman, C. Anesthésie en chirurgie cardiaque en l'an 2000: place des nouvelles techniques et de l'extubation précoce. 215-234. 2000. Elsevier. Conférences d'actualisation de la SFAR.

119. Lehot J, Bastien O. Chirurgie cardiaque: anesthésie et réanimation. In: Samii K, ed. Anesthésie-Réanimation chirurgicale. Médecine-sciences, Flammarion, 2003:393-412.

120. Société française d'anesthésie-réanimation. les blocs péri-médullaires chez l'adulte. 2006. Recommandations pour la pratique clinique.

121. Salvi L, Parolari A, Veglia F, et al. High thoracic epidural anesthesia in coronary artery bypass surgery: a propensity-matched study. J Cardiothorac Vasc Anesth 2007;21:810-5.

122. Velickovic IA, Leicht CH. Continuous spinal anesthesia for cesarean section in a parturient with severe recurrent peripartum cardiomyopathy. Int J Obstet Anesth 2004;13:40-3.

123. Cohen MC, Pierce ET, Bode RH, et al. Types of anesthesia and cardiovascular outcomes in patients with congestive heart failure undergoing vascular surgery. Congest Heart Fail 1999;5:248-53.

124. Marty J, Nimier M, Rocchiccioli C, et al. Beta-adrenergic receptor function is acutely altered in surgical patients. Anesth Analg 1990;71:1-8.

125. Stanski DR, Shafer SL. Measuring depth of anesthesia. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2008:1227-64.

126. Longrois, D. Monitorage de la profondeur de l'anesthésie. [Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008.]. 2008. Elsevier Masson SAS. Conférences d'actualisation.

127. John ER, Prichep LS. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. Anesthesiology 2005;102:447-71.

128. Van Obbergh LJ. Principes généraux de pharmacocinétique appliqués à l'anesthésie. In: Dalens B, ed. Traité d'anesthésie générale. Arnette, 2002:2-24.

129. 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.

130. Bonhomme V, Deflandre E, Hans P. Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. Br J Anaesth 2006;97:340-6.

131. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 2004;101:1283-90.

132. White PF, Tang J, Romero GF, et al. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. Anesth Analg 2006;102:160-7.

133. Hirota K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006;20:69-79.

134. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. Anesthesiology 1998;88:642-50.

135. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. Anesth Analg 1998;87:949-55.

136. Katoh T, Nakajima Y, Moriwaki G, et al. Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl. Br J Anaesth 1999;82:561-5.

137. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. Anesth Analg 2000;90:161-7.

138. Ferenets R, Vanluchene A, Lipping T, et al. Behavior of entropy/complexity measures of the electroencephalogram during propofol-induced sedation: dose-dependent effects of remifentanil. Anesthesiology 2007;106:696-706.

139. Ekman A, Stalberg E, Sundman E, et al. The effect of neuromuscular block and noxious stimulation on hypnosis monitoring during sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 2007;105:688-95.

140. 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.

141. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. Anesthesiology 1997;86:613-9.

142. Lambert P, Junke E, Fuchs-Buder T, et al. Inter-patient variability upon induction with sevoflurane estimated by the time to reach predefined end-points of depth of anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2006;23:311-8.

143. 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.

144. Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA. Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanil and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:1138-44.

145. Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. Anesthesiology 2004;101:311-5.

146. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg 2005;100:4-10.

147. Lindholm ML, Traff S, Granath F, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. Anesth Analg 2009;108:508-12.

148. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. Anesth Analg 2004;99:833-9, table.

149. Ekman A, Brudin L, Sandin R. A comparison of bispectral index and rapidly extracted auditory evoked potentials index responses to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 2004;99:1141-6, table.

150. 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.

151. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. N Engl J Med 2008;358:1097-108.

152. Lehmann A, Lang J, Thaler E, et al. Considerations in patients undergoing implantation of a biventricular pacemaker. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002;16:175-9.

153. Absalom AR, Mani V, De ST, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. Br J Anaesth 2009;103:26-37.

154. Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. Anesth Analg 1999;89:545-52.

155. Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, Sebel PS. Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. Anesth Analg 1998;87:671-6.

156. Orme R, Leslie K, Umranikar A, Ugoni A. Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. Anesth Analg 2002;94:112-6, table.

157. Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A. The short-acting beta1-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 2005;100:733-7, table.

158. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140-50.

159. Longrois, D., Agavriloaia, M, and Provenchère, S. Interactions entre beta-bloquants et médicaments anesthésiques. 107-117. 2009. Communications scientifiques MAPAR. MAPAR éditions.

160. 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.

161. Smith I, Van HJ, White PF. Efficacy of esmolol versus alfentanil as a supplement to propofol-nitrous oxide anesthesia. Anesth Analg 1991;73:540-6.

162. Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, Chelly JE. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. Can J Anaesth 2001;48:59-64.

163. Andrzejowski J, Sleigh JW, Johnson IA, Sikiotis L. The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. Anaesthesia 2000;55:761-3.

164. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, et al. Low and moderate remifentanil infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. Anesth Analg 2007;104:325-31.

165. Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PS. Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness? Anesthesiology 1999;90:92-7.

166. Struys MM, De ST, Depoorter B, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. Anesthesiology 2000;92:399-406.

167. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. Anesth Analg 2000;91:130-5.

168. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. N Engl J Med 2003;348:5-14.

169. Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, et al. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. JAMA 2001;286:309-14.

170. Geeraerts T, Duranteau J. Physiologie du système nerveux autonome et vasopresseurs utilisés en pratique clinique. In: Samii K, ed. Anesthésie-Réanimation chirurgicale. Médecine-Sciences Flammarion, 2003:131-43.

171. Brabant SM, Eyraud D, Bertrand M, Coriat P. Refractory hypotension after induction of anesthesia in a patient chronically treated with angiotensin receptor antagonists. Anesth Analg 1999;89:887-8.

172. Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, et al. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. Anesth Analg 1999;89:1388-92.

173. Butterworth JF, Piccione W, Jr., Berrizbeitia LD, et al. Augmentation of venous return by adrenergic agonists during spinal anesthesia. Anesth Analg 1986;65:612-6.

174. Goertz AW, Lindner KH, Schutz W, et al. Influence of phenylephrine bolus administration on left ventricular filling dynamics in patients with coronary artery disease and patients with valvular aortic stenosis. Anesthesiology 1994;81:49-58.

175. Molliex S. From pharmacokinetic to pharmacodynamic: a strategy for rational management of anaesthesia. Ann Fr Anesth Reanim 2008;27:973-4.

Annexe A: classification de la New York Heart Association (d'après (19))

Classe I	Aucune gêne fonctionnelle
Classe II	Limitation fonctionnelle pour les efforts intenses
Classe III	Limitation fonctionnelle pour les efforts légers
Classe IV	Symptômes au repos

La classification de la New York Heart Association (NYHA) reste la plus utilisée des classifications cliniques pour l'insuffisance cardiaque.

Annexe B: Revised Cardiac Risk Index (score de Lee) (18)

Lors de la stratification périopératoire du risque cardiaque, le score le plus utilisé actuellement et le mieux validé est le score de Lee qui retrouve un point pour chaque facteur de risque indépendant : chirurgie à risque, antécédent de cardiopathie ischémique non revascularisé, antécédent d'insuffisance cardiaque congestive, antécédent d'accident vasculaire ou d'accident ischémique transitoire, antécédent de diabète à l'insuline, antécédent d'insuffisance rénale (créatinine > 152 µmol/L) (tableau X). Les événements cardiovasculaires majeurs périopératoires sont proportionnels au nombre de facteurs de risque cumulés et ce, quel que soit le type de chirurgie (tableau XI). Les évènements cardiaques majeurs considérés sont: fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque, troubles du rythme cardiaque de haut degré, syndrome coronarien aigu et insuffisance ventriculaire gauche aigue.

Tableau X : score de Lee : Odds-ratio pour les complications cardiaques en fonction de chaque facteur de risque (OR, 95 % CI)

	Cohorte de dérivation (n = 2893)	Cohorte de validation (n = 1422)
Chirurgie à haut risque	2.8 (1.6, 4.9)	2.6 (1.3, 5.3)
Cardiopathie ischémique	2.4 (1.3, 4.2)	3.8 (1.7, 8.2)
Antécédent d'IC congestive	1.9 (1.1, 3.5)	4.3 (2.1, 8.8)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	3.2 (1.8, 6.0)	3.0 (1.3, 6.8)
Diabète insulinodépendant	3.0 (1.3, 7.1)	1.0 (0.3, 3.8)
Créatinine > 2,0 mg/dL (~152 µM)	3.0 (1.4, 6.8)	0.9 (0.2, 3.3)

Tableau XI : fréquence et taux d'évènements cardiaques majeurs dans les cohortes de dérivation et de validation en fonction des classes de risque du score de Lee

Score de Lee	Cohorte de dérivation (n=2893)		Cohorte de validation (n=1422)	
	Évènements/pop.	Taux (%) (IC=95%)	Évènements/pop.	Taux (%) (IC=95%)
Classe I	5/1071	0.5 (0.2;1.1)	2/488	0.4 (0.05;1.5)
Classe II	14/1106	1.3 (0.7;2.1)	5/567	0.9 (0.3;2.1)
Classe III	18/506	3.6 (2.1;5.6)	17/258	6.6 (3.9;10.3)
Classe IV	19/210	9.1 (5,5;13,8)	12/109	11.0 (5.8;18,4)

VU

NANCY, le **09 avril 2010**
Le Président de Thèse

Professeur C. MEISTELMAN

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

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE n° 3263

NANCY, le 19 avril 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Introduction: l'anesthésie intraveineuse avec objectif de concentration (AIVOC) par propofol et rémifentanil est utilisée depuis de nombreuses années en Europe. Il existe peu de données concernant son utilisation chez l'insuffisant cardiaque sévère (ICS). Le but de cette étude était de rapporter les concentrations prédites au site effet (Ce) de propofol et de rémifentanil, les valeurs de profondeur d'anesthésie dérivées de l'EEG, de pression artérielle moyenne (PAM) et de fréquence cardiaque (FC) chez ces patients lors de la perte et du retour de l'état de conscience et lors de l'intubation orotrachéale (IOT).
Matériel et méthodes: il s'agit d'une étude observationnelle chez des ICS (NYHA III-IV) qui bénéficiaient d'une anesthésie pour implantation d'un DAI avec resynchronisation inter-ventriculaire. Les données du monitorage étaient enregistrées grâce au logiciel RUGLOOP II (Demed, Temse, Belgique). L'induction et le maintien de l'anesthésie étaient assurés par AIVOC de propofol (modèle de Schnider) et de rémifentanil (modèle 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. Le propofol était administré en premier. Dès que la perte de la réponse à la commande verbale (PRCV) était obtenue, la perfusion de rémifentanil était débutée. Quand la Ce de rémifentanil atteignait 4–5 ng/mL, l'IOT était réalisée, facilitée par de l'atracurium. Après le dernier choc électrique, le propofol et le rémifentanil étaient arrêtés. Le réveil était défini par le retour d'une réponse (ouverture des yeux) à la commande verbale (RRCV). Les résultats sont exprimés sous forme de médiane et de range interquartile.
Résultats: nous avons analysé 32 patients (27 hommes), âgés de 65 ans (55-73) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 25 % (18-30). Les valeurs de Ce pour le rémifentanil et le propofol observées à la PRCV et au RRVC étaient comparables à celles rapportées chez les patients ASA 1 à 2. Une dose de propofol d'1 (0.8-1.15) mg/kg suffisait pour obtenir la PRCV. Le maintien d'une PAM > 60 mmHg nécessitait une perfusion continue d'éphédrine et/ou de néosynéphrine. Le suivi à 6 mois ne montrait pas d'effets délétères des doses utilisées.
Conclusion: l'AIVOC associant le propofol et le rémifentanil est réalisable et bien tolérée sur le plan hémodynamique chez l'ICS moyennant des doses importantes de vasopresseurs.

TITRE EN ANGLAIS

A comparison at lost and return of response to verbal command of values for propofol, remifentanil, state and response entropy values in patients with severe heart failure. Interest of multimodal pharmacodynamic monitoring for posologic adjustment.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2010

MOTS CLES :

propofol - rémifentanil - insuffisance cardiaque - entropie spectrale

---

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