



HAL
open science

Évaluation de la nociception per opératoire en neurochirurgie

Marine Rossi-Blancher

► **To cite this version:**

Marine Rossi-Blancher. Évaluation de la nociception per opératoire en neurochirurgie. Médecine humaine et pathologie. 2009. dumas-00631194

HAL Id: dumas-00631194

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00631194>

Submitted on 11 Oct 2011

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.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année : 2009

N° :

**ÉVALUATION DE LA NOCICEPTION
PER OPERATOIRE EN
NEUROCHIRURGIE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Dirigée par le Pr Jean François PAYEN

Par : Marine ROSSI-BLANCHER
Née le : 29/08/1979

A : Echirolles (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le : 13/10/2009

Devant le président du jury :
Monsieur le Professeur J.F PAYEN

Et les membres du jury :
Monsieur le Professeur Pierre ALBALADEJO
Monsieur le Professeur Stephan CHABARDES
Madame le Docteur Claude JACQUOT
Monsieur le Docteur Luc QUINTIN
Monsieur Andrei CIVIDJIAN, membre invité

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALBALADEJO	Pierre		
ARVIEUX	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE	CHU
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
	Jean-	SERVICE DE CARDIOLOGIE ET	
BAGUET			CHU
BALOSSO	Philippe	HYPERTENSION ARTERIELLE	
BARRET	Jacques	RADIODIAGNOSTIC	CHU
BAUDAIN	Luc	MEDECINE LEGALE	CHU
	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	CHU
	Jean-		
BEANI		DERMATOLOGIE-VENERELOGIE	CHU
BENHAMOU	Claude		
BERGER	Pierre Yves	ENDOCRINOLOGIE	CHU
BESSARD	François	ONCOLOGIE MEDICALE	CHU
BLIN	Germain	PHARMACOLOGIE FACULTE	CHU
BOLLA	Dominique	CHIR. THORACIQUE ET CARDIOVASC.	CHU
BO NAZ	Michel	RADIODIAGNOSTIC	CHU
BOSSON	Bruno	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	CHU
BOUGEROL	Jean-Luc	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BRAMBILLA	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES	HOPITAL SUD
BRAMBILLA	Elisabeth	PATHOLOGIE CELLULAIRE	CHU
	Christian	PNEUMOLOGIE	CHU
		CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-	
BRICHON	Pierre-Yves	VASCULAIRE	CHU
BRIX	Muriel		
CAHN	Jean-Yves	DEP. DE CANCEROL. ET HEMATOLOGIE	CHU
CARPENTIER	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE	CHU
CARPENTIER	Françoise	THERAPEUTIQUE	CHU
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE	FACU LTE
CHABRE	Olivier	ENDOCRINOLOGIE	CHU
CHAFFANJON	Philippe	CHIRURGIE VASCULAIRE	CHU
CHAVANON	Olivier	CHIRURGIE CARDIAQUE	CHU
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	CHU
CHIROSSEL	Jean-Paul	ANATOMIE	FACULTE
		BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE	
CINQUIN	Philippe		CHU
		MEDICALE	
COHEN	Olivier	DISPO	
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE DE MEDECINE GERIATRIQUE	CHU
DE			
	Régis	MEDECINE DU TRAVAIL	CHU
GAUDEMARI			
DEBILLON	Thierry	MEDECINE NEONATALE	CHU
		BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE	
DEMONGEOT	Jacques		CHU
		MEDICALE	
DESCOTES	Jean-Luc	UROLOGIE	CHU
DUPRE	Alain	CHIRURGIE GENERALE	CHU
DYON	J. François	(surnombre)	CHU
		CENTRAL DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE	
ESTEVE	François		CHU
		MEDICALE UNITE IRM	
FAGRET	Daniel	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
FAUCHERON	Jean-Luc	CHIR. GENERALE. CHIR. DIGESTIVE	CHU
	Marie		
FAVROT		CANCEROLOGIE	CHU
	Christine		
FERRETTI	Gilbert	RADIOLOGIE CENTRALE	CHU

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

FEUERSTEIN	Claude	PHYSIOLOGIE	CHU
FONTAINE	Eric	NUTRITION PARENTERALE	CHU
FRANCO	Alain	GERIATRIE E. CHATIN	CHU
		EPIDEMIO ECONOMIE SANTE ET	
FRANCOIS	Patrice		CHU
		PREVENTION	
GARNIER	Philippe	PEDIATRIE	CHU
GAUDIN	Philippe	RHUMATOLOGIE	CHU
GAY	Emmanuel	NEUROCHIRURGIE	CHU
GIRARDET	Pierre	(surnombre)	CHU
GUIDICELLI	Henri	(surnombre)	CHU
HALIMI	Serge	NUTRITION	CHU
HOMMEL	Marc	NEUROLOGIE	CHU
	Pierre-	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA	
JOUK			CHU
	Simon	REPRODUCTION	
JUVIN	Robert	RHUMATOLOGIE	HOPITAL SUD
KAHANE	Philippe	POLE PSYCHIATRIE ET NEUROLOGIE	CHU
KRACK	Paul	NEUROLOGIE	CHU
LANTUEJOUL	Sylvie	Pathologie Cellulaire	CHU
	Jean-		
LE BAS		UNITE IRM	CHU
	François		
LEBEAU	Jacques	CHIR. MAXILLO-FACIALE	CHU
	Marie-		
LECCIA		DERMATOLOGIE	CHU
	Thérèse		
LEROUX	Dominique	GENETIQUE	CHU
		CLINIQUE D'HEPATO GASTRO	
LEROY	Vincent		CHU
		ENTEROLOGIE	
LETOUBLON	Christian	CHIRURGIE DIGESTIVE	CHU
LEVERVE	Xavier	THERAPEUTIQUE	CHU
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE FACULTE	CHU
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN	CHU
MACHECOURT	Jacques	CARDIOLOGIE CHU	CHU
		CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE	
MAGNE	Jean-Luc		CHU
		CHU	
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE	JEAN ROGET
		INTEGREE 4E ETAGE	FACULTE
		(surnombre)	CHU
MALLION	J. Michel	MEDECINE INTERNE	CHU
MASSOT	Christian	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE CHU	CHU
MAURIN	Max	CHIR. ORTHOPEDIE ET TRAUMATOLOGIE	CHU
MERLOZ	Philippe		CHU
		CHU	
MORAND	Patrice	Bactériologie-Virologie	CHU
			CHU
		DPT DES AGENTS INFECTIEUX	
MOREL	Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE CHU	CHU
MORO-SIBILOT	Denis	ONCOLOGIE THORACIQUE	CHU
	Denis		
MOUSSEAU	Mireille	CANCEROLOGIE	CHU
MOUTET	Français	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE	CHU
		ET ESTHETIQUE	
PASQUIER	Basile	(surnombre)	CHU
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE	CHU

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

PAYEN DE LA	Jean-	ANESTHESIOLOGIE	CHU
GARANDERIE PELLOUX	François Hervé	PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE	CHU
PEPIN	Jean-Louis	LAB. EXPLORATION FONCTION. CARDIO- RESP.	CHU
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE	CHU
PISON	Christophe	PNEUMOLOGIE	CHU
PLANTAZ	Dominique	PEDIATRIE CHU	CHU
POLACK	Benoît	HEMATOLOGIE	CHU
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE	CHU
PONS	Jean- Claude	OYNECOLOGIE -OBSTETRIQUE	CHU
RAMBEAUD	J Jacques	UROLOGIE	CHU
REYT	Emile	O.R.L.	CHU
ROMANET	J. Paul	OPHTALMOLOGIE	CHU
ROUSSEAUX	Sophie	DPT DE GENETIQUE ET PROCREATION	CHU
SARAGAGLIA	Dominique	CHIR. ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	CHU
SCHAAL	Jean-	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ET MED.	CHU
SCHMERBER	Patrick Sébastien	REPROD. O.R.L. HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE,	CHU
SEIGNEURIN	Daniel	CYTOGENETIQUE	CHU
SEIGNEURIN	Jean-Marie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIENE BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA	CHU
SELE	Bernard	REPRODUCTION CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE	CHU
SESSA	Carmine	CHU	CHU
SOTTO	Jean- Jacques	(surnombre)	CHU
STAHL	Jean-Paul Jean-	MALADIES INFECTIEUSES	CHU
TIMSIT	François	REANIMATION MEDICALE	CHU
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE D'ORTHOPEDIE ET DE TRAUMATOLOGIE	CHU
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
VANZETTO	Gérald	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES	CHU
VUILLEZ	Jean- Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
ZAOUI	Philippe	NEPHROLOGIE CHU	CHU
ZARSKI	Jean-Pierre	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	CHU

**LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

ARTIGNAN	Xavier	Cancérologie et hématologie	CHU
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire	CHU
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule	CHU
BRENIER-PINCHART	M. Pierre	Parasitologie	CHU
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale	CHU
CALLANAN	Mary	Génétique	IAB
CARAVEL	Jean-Pierre	Biophysique et Traitement de l'Image	CHU
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
CROIZE	Jacques	Bactériologie-Virologie	CHU
DEMATTEIS	Maurice	Lab. Exploration fonctionnelle cardio- respiratoire	CHU
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN	UFR BIOLOGIE
DROUET	Christian	Immunologie	CHU
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD	CHU
FAURE	Anne-Karen	Département de génétique et procréation	CHU
FAURE	Julien		CHU
GARBAN	Frédéric	Hématologie Clinique	CHU
GAVAILL	Gaëtan	Médecine gériatrique et communautaire	CHU
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (I.R.M.)	CHU
GUERIN-EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale	CHU
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction	CHU
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique	CHU
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	CHU
KAHANE	Philippe	Physiologie	CHU
LABARERE	José	Dépt. de Veille Sanitaire	CHU
LAPORTE	François	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
LARDY	Bernard	Laboratoire d'enzymologie	CHU
		6 ème étage	CHU

**LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Lab. explor. fonct. cardio- respiratoires	CHU
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la Santé (Mal. Inf.)	CHU
MORAND	Patrice	Bactériologie-Virologie	CHU
MOREAU-GAUDRY	Alexandre		
MOUCHET	Patrick	Physiologie	CHU
PASQUIER	Dominique	Anatomie et Cytologie Pathologiques	CHU
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire	CHU
PERNOD	Gilles	Hématologie	CHU
RAY	Pierre	Génétique.BDR	CHU
RENVERSEZ	J.Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
RIALLE	Vincent	Information et informatique Médicale	CHU
RINGEISEN	François	Départ. de Cancérologie et d'Hématologie	CHU
ROSIER	Virginie	Radiologie et Imagerie médicale	CHU
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie moléculaire	CHU
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie	CHU
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique	CHU
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
TAMISIER	Renaud	Physiologie	CHU
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales	CHU

REMERCIEMENTS

À M. le Pr Payen,

Pour avoir eu l'initiative de ce travail, pour votre contribution à sa réalisation et pour votre très grande disponibilité. Au moindre appel sur le bip 436 vous avez su vous libérer pour répondre à mes questions et orienter mon travail.

Pour vos compétences scientifiques, votre dynamisme et votre bonne humeur qui m'inspirent une grande admiration et beaucoup de gratitude.

Merci de me faire l'honneur de diriger et présider ce travail

À M. le Pr Albaladejo, pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre contribution au dynamisme universitaire dont fait preuve le pôle anesthésie réanimation du CHU de Grenoble.

À M. le Pr Chabardes, pour l'honneur que vous me faites de participer à mon jury de thèse, pour votre sympathie au bloc opératoire et au cours de mes nombreuses gardes en réanimation neurochirurgicale.

À Me le Dr Jacquot, merci d'avoir d'accepté de juger ce travail.

Merci de me faire l'honneur de m'intégrer prochainement aux équipes du pôle Anesthésie Réanimation du CHU de Grenoble, je vous en suis très reconnaissante.

À M. Le Dr Quintin, merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury. Merci de vos interventions pertinentes au cours de l'écriture du protocole et pendant la réalisation de cette étude.

À Andréi Cividjian, sans qui ce travail n'existerait pas.

A toute ma famille ...

À mes parents, un papa Corse avec un « tempérament » dont j'ai hérité, une maman « poule » qui a toujours été là pour moi... Pour m'avoir soutenue depuis le début et m'avoir transmis les valeurs auxquelles vous êtes attachés, sans vous je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui.

Merci aussi pour votre présence auprès de votre petite fille et pour tout l'amour que vous lui donnez.

À Caro, ma sœur « presque jumelle » !!! Avec qui j'ai tant partagé même si cela n'est pas toujours facile ! Merci pour ton aide pour la thèse et dans la vie ...

À Pierre dit « Reup's » mon petit frère déjà si grand ... Que ta vie à Oslo soit une nouvelle grande aventure ... Je suis tellement admirative de ta force de caractère et de tes facultés d'adaptation.

À Patrick, mon très grand frère, Hélène, Louis, Charles et Sophie.

À Véronique que j'ai peu connue mais qui nous a quittés bien trop tôt.

À Jules et Angèle un Tonton et une Tatie hors du commun, pour votre générosité, votre amour de la famille et de la Corse ...

À Mamé, une grand-mère qui a su rester si jeune et pourtant déjà arrière grand mère !

À Chouchou, Marc, Basile Vic et Greg...

À Brigitte et Serge qui m'ont accueillis dans la famille comme bien plus qu'une « Pièce rapportée » ... Vous êtes des grands parents en or pour la petite Louise, merci pour toute cette affection qu'elle vous rend bien !

À Hélène, Olivier, Alizée et Axelle,

A mes potes de toujours, pour ce que vous êtes...

À Audrey et Ben (et bien sûr leur tribu : Clara, Mélina et Julie), votre île est trop lointaine, votre présence nous manque si souvent ...

À Ma p'tite Louce, si douce si gentille, intelligente, brillante, sensible, sportive hors pair mais aussi excellente artiste musicienne et peintre, je suis fière de te compter parmi mes amies les plus proches et heureuse que nous ayons gardé des liens aussi forts depuis toutes ces années.

À Claire Bruno et Téo, supers potes et proches voisins, jeunes parents comme nous... Continuons à profiter de ces bons moments plus souvent !

À Jean et Aurélie, les parisiens toujours au fait des dernières sorties « undergrounds » ... On ne se voit vraiment pas assez ! D'ailleurs je ne connais pas les dernières sorties musicales !!!

À Mélanie, Cop's d'avant et de toujours, je n'oublierai jamais les journées passées à la bibliothèque finissant en apéro prolongé ! Ni nos si longues conversations téléphoniques ...

À Audrey Sylvain, Bianca et Avril, amis très chers depuis si longtemps tous les deux avant même d'être un couple et une famille, vous avez été mes proches confidents et encore aujourd'hui je sais que vous n'êtes toujours pas bien loin.

À Edith pour ton soutien et ton aide ... Félicitations à toi et Nico pour la charmante petite madeleine ...

À Laure, la sportive devant l'éternel que je ne suivrai jamais... Je n'oublierai jamais cette course d'alpinisme à 2 nanas à la tête du replat ... Une belle aventure !

Aux Belus (Fred N, Fred L et Laurette et leur p'tit gars, Guillaume et la jarlotte, Ben et Valérie ...)

À Anne et Antoine, c'est toujours comme si on s'était vu hier quand on se retrouve alors qu'on ne se voit pas si souvent !!! Maintenant on n'aura plus d'excuses Lyon c'est « next door ».

À Delph et Francky, couple fashion et si touchant, même si vous êtes loin, je sais qu'on ne s'oublie pas !

À Guichon et Marivonne, jeune Dr Guich et Mary christ... Je vous souhaite tout le bonheur du monde ... Comme on dit !

À Marie Juju et Paulo, belle petite famille, merci à Marie pour tes conseils et ton soutien, à juju pour ta bonne humeur et à Paulo d'être si rigolo !

À Kara, une super nana pêcheuse et aventurière, je te souhaite de t'épanouir à nouveau dans une extraordinaire nouvelle aventure humanitaire et d'en profiter un max !

À Ariane Matthias et Simon, les billions Groland, je vous adore !

À Julie Oliv et Jeanne, petite famille niçoise naissante qui redeviendra peut être grenobloise prochainement qui sait ?

À Isa et Roman, une amitié ancienne et qui dure. C'est toujours un plaisir de vous retrouver ... Sois heureuse ma belle Isa tu le mérites bien !

À Maylis et Fati deux nanas exceptionnelles et c'est bien peu dire !!!

et Bien Sûr A « super Fabi » dit « le chat » qui a rendu ma sœur si heureuse...

À Paul, Marike, Mako et Yoshka qui nous font rêver jour après jour ...

À toute la bande des anesthésistes, clin d'œil « chaleureux » de Martine en souvenir des bons moments ... Roman, Jej, Steph, Marcochon, Pierrot, Jean Mimi, Picpic, mymy et caro et toutes vos grandes familles maintenant !

À Léa qui nous a quittés bien trop tôt ...

A toute l'équipe de Neurochir :

« Oh non ... Encore un protocole !!! »

Aline B, Régis P, Nathalie F et Véro A pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail, pour votre grande expérience, votre dynamisme et surtout votre bonne humeur !

Dédicace toute particulière aux 3 patients inclus à la perfection par Marie cécile F dite « marie marmotte »

Un grand merci à Jojo, Manu, Marianne, Gustavo et plus récemment Marie sans qui je n'aurais pu réaliser ce travail ...

A toute l'équipe du bloc de Neurochirurgie du Pr Gay, pour votre compréhension devant l'abondance des protocoles de recherche au bloc de neurochirurgie ...

À tous ceux qui m'ont supportée pendant toutes ces années :

- Les IADES qui m'ont appris patiemment les bases et la rigueur de notre métier souvent dans la joie et la bonne humeur ...

Fatima EB, Maylis B, Isa P et Nath G pour votre amitié

Delphine E et Sophie T avec qui j'ai le plaisir de travailler en ce moment ...

Lionel, Cécile, Laure, Claudia et Patricia qui vont m'accueillir prochainement au bloc Cardiaque

Et tous les autres ...

- Kelly et Gustavo qui nous apportent un peu d'exotisme et nous ouvrent à d'autres horizons

*- Les IDE de réanimation sans qui mes gardes seraient un calvaire ...
Je n'oublie ni les nuits difficiles aux multiples entrées ni les bonnes bouffes ...*

- La super équipe d'internes grenoblois, ceux qui m'ont précédée, et ceux qui suivent, Pierrot et Karine bien sûr mais aussi Sam, Seb, Marie Marmotte, Etienne, Christine, Noémie etc ...

- Les médecins anesthésistes et réanimateurs de Grenoble et d'Annecy qui ont eu une influence déterminante sur ma vocation d'abord puis sur mon apprentissage de l'anesthésie réanimation ...

- Les secrétaires qui nous rendent la vie plus facile chaque jour ...

Avant tout à Hélène Ghelfi pour son soutien et l'affection qu'elle nous porte à Marco et moi... Jeannette qui nous avait accueilli et soutenus au début de mon internat

Et évidemment Jocelyne presque une deuxième mère pour moi !

Merci aussi à Virginie pour sa réactivité et sa bonne humeur.

- Joël, Michel, Sylvaine, Daniel, Damien, Géraldine et Myriam avec qui je vais avoir le très grand plaisir de travailler prochainement.

*A tous les enfants du B2 et leurs parents,
A tous les patients de réanimation et leurs
familles,
A Henri Dilou emporté par la maladie,
A Charles Santre qui souffre en ce moment,*

VOTRE COURAGE EST UNE LECON DE VIE ...

À Marco

À Louise

Je vous aime ...

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
ÉTUDE PROSPECTIVE	6
I. BUTS DE L'ETUDE	7
A. Objectif Principal	7
B. Objectif Secondaires	7
II. MATERIELS ET METHODES	8
A. Population Etudiée	8
1) Nombre de sujets nécessaires	8
2) Source de recrutement des patients	8
3) Critères d'inclusion	8
4) Critères de non-inclusion	9
5) Écarts au protocole	9
B. Schéma d'étude	10
1) Type d'essai et aspects réglementaires	10
◆ Notice d'information et consentement	10
◆ Confidentialité et archivage des données	10
2) Monitoring testé	11
3) Protocole opératoire	14
◆ Consultation anesthésique	15
◆ Visite pré-anesthésique	15
◆ Protocole d'anesthésie	15
o Prémédication :	15
o Induction Anesthésique	15
o Équipement	17
o Analgésie	17
o Procédure de RANDOMISATION	17
o Détermination de la PA et de la FC de base	18
o Recueil des données	18
o Mesures de l'index CARDEAN et stimulations nociceptives	18
4) Mesures, Temps opératoires douloureux et tétanos test	19
C. Analyse des données	21
III. RESULTATS	22
A. Période, lieu d'étude et collectif de patients	22
B. Caractéristiques cliniques et démographiques	23
C. Caractéristiques Anesthésiques et chirurgicales	24
D. Temps opératoires douloureux	25
1) Laryngoscopie	26
2) Stimulation tétanique	27
3) Incision	28
E. Comparaison de la variation de CARDEAN à l'incision pour un patient du Groupe «Rémifentanil Fort» et un patient du Groupe «Rémifentanil Faible»	29
F. Variations comparées de CARDEAN à l'incision entre les deux groupes sans analyse statistique	31
G. Douleur post-opératoire	32
DISCUSSION	33
CONCLUSION	39

BIBLIOGRAPHIE	42
ANNEXES	47
I. ANNEXE 1	48
II. ANNEXE 2	52
III. ANNEXE 3	53
IV. ANNEXE 4	54
SERMENT d'HIPPOCRATE	55

ABREVIATIONS

AIVOC : Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration

ASA : Score de l'American Society of Anesthesiologists

BIS : Index bispectral

CARDEAN® : **C**ardiovascular **D**epth of **A**nesthesia

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSSA : Clinical-Signs-Stimulus-Antinociception

EtCO₂ : End Tidal CO₂ = CO₂ de fin d'expiration

EVA : Echelle Visuelle Analogique (outil d'évaluation de la douleur)

FC : Fréquence Cardiaque

IADE : Infirmière Anesthésiste Diplômée d'Etat

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

PA : Pression Artérielle

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PMax : Pression de crête sur le respirateur

SpO₂ : Saturation Pulsatile en Oxygène

SSPI : Salle de surveillance post interventionnelle

TOF : Train of Four (monitorage de la curarisation)

Vt : Tidal Volume = Volume courant

INTRODUCTION

Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie générale est, depuis la dernière décennie, devenu un nouvel enjeu de la recherche en Anesthésie Réanimation. L'anesthésie générale comporte plusieurs composantes: la composante hypnotique définie par une amnésie, l'analgésie et l'immobilité.

On sait aujourd'hui mesurer la profondeur de l'hypnose (technique dérivée de l'électro-encéphalogramme, Index Bispectral= BIS) et la qualité de la curarisation (curamètre), mais peu d'études se sont intéressées à la composante analgésique de l'anesthésie générale.

La douleur est une expérience émotionnelle générée par une large variété d'évènements. La douleur aiguë associée à des lésions tissulaires comporte une composante physiologique et une composante psychologique.^{1, 2} Pendant l'anesthésie générale, la sensation consciente de douleur disparaît et par conséquent l'usage du terme «douleur» n'est pas approprié pour qualifier la réaction physiologique à l'atteinte tissulaire provoquée par la chirurgie. Pour qualifier les conséquences immédiates du stimulus chirurgical douloureux sous anesthésie générale, on emploie le terme de nociception. Dans ce travail, le terme «nociception» correspond aux réactions physiologiques du système nerveux à la stimulation douloureuse per opératoire. Sous anesthésie générale, la nociception peut être évaluée de manière indirecte principalement par observation du patient (grimace, mouvement de retrait) ou des signaux circulatoires: pression artérielle (PA), fréquence cardiaque (FC).

L'intérêt d'un monitoring multimodal permettant la surveillance de ces trois composantes de l'anesthésie est d'éviter un surdosage en anesthésique pourvoyeur d'instabilité hémodynamique, ou un sous dosage pouvant avoir des conséquences telles que la mémorisation ou l'hyperalgésie post opératoire.³

La nociception en anesthésie provoque une activation du système nerveux sympathique qui se manifeste par une tachycardie et une hypertension. Ces paramètres sont très peu spécifiques de la nociception, mais ils sont quotidiennement utilisés pour détecter indirectement un défaut d'analgésie. La nociception per-opératoire peut aussi se manifester par un mouvement, en mettant en jeu des arcs réflexes cérébraux et médullaires passant par les voies de la douleur.

Ces réactions motrices et adrénergiques seraient évitables si la détection de la douleur chez le patient anesthésié était rendue possible par un monitoring spécifique

Des travaux sur la pupillométrie ont permis de corréler le diamètre pupillaire et la qualité de l'analgésie. Une étude américaine ⁴ a mis en évidence une augmentation de 200 % du diamètre pupillaire après un intense stimulus douloureux sous anesthésie générale (stimulation électrique sur la peau de l'abdomen) chez des volontaires sains. Ce même dispositif de pupillomètre infrarouge a aussi été évalué par une équipe française ⁵ chez l'enfant anesthésié au sévoflurane. Une autre étude, ⁶ chez des volontaires sains a montré que la variation pupillaire en réponse à un stimulus standardisé de type tétanos était proportionnelle à la concentration cible de rémifentanil utilisée. Cette équipe retrouve une augmentation de 200% du diamètre pupillaire 60 secondes après le stimulus douloureux. Cependant, ce dispositif est complexe à mettre en œuvre et ne permet pas de monitoring continu.

Un monitoring neurophysiologique du système neurovégétatif (en dehors de tout blocage médicamenteux du système sympathique) devrait permettre d'évaluer la nociception ^{7,8}.

L'index CARDEAN® (**C**ardiovascular **d**epth of **a**nesthesia), paradigme fondé sur l'interaction à court terme entre la Pression Artérielle Systolique (PAS ou SBP = Systolic Blood Pressure) et la Fréquence Cardiaque (FC ou HR = Heart Rate) battement-après-battement, reflète l'activité du système nerveux sympathique.^{6,7}

Il a été validé dans *Journal of Clinical Monitoring and Computing* en 2006, par une étude rétrospective sur 40 patients comme index prédictif du mouvement per opératoire. Il détecte les moments de stimulation forte associés généralement à des élévations de la pression artérielle et/ou à une modification de l'intervalle R-R sur l'ECG. L'index CARDEAN varie sur une échelle de 0 à 100. Lorsque l'effet nociceptif d'une stimulation n'est pas inhibé par les opiacés, une activation du système nerveux autonome est imminente et l'index CARDEAN monte généralement au-dessus de la valeur 60 avant cette activation. Lorsque l'effet nociceptif d'une stimulation est inhibé par les opiacés, l'index CARDEAN reste au-dessous de 60.

Ces constatations nous ont ainsi conduit à réaliser une étude randomisée en deux groupes de niveaux d'analgésie différents, en aveugle sur le dispositif CARDEAN dont l'objectif était d'évaluer la pertinence de ce monitoring comme monitoring de la nociception per-opératoire. Notre étude va donc explorer les performances diagnostiques de l'index CARDEAN pour détecter la réaction douloureuse au cours d'une intervention chirurgicale standardisée sous anesthésie générale : la cure chirurgicale de hernie discale.

Les temps douloureux choisis sont: intubation trachéale, tétanos induit, incision chirurgicale. Simultanément, la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie est

mesurée par le BIS, et maintenue dans la fourchette optimale de sédation. L'index CARDEAN® est calculé par un logiciel de traitement des données issues du monitoring du patient: mesures de l'intervalle RR de l'ECG et de la pression artérielle systolique battement par battement.

ÉTUDE PROSPECTIVE

Cet essai clinique randomisé a bénéficié du soutien financier d'un PHRC régional obtenu en 2005.

De nombreux essais ont suivi afin de mettre en place l'étude prospective qui fait l'objet de ce travail.

I. BUTS DE L'ETUDE

A. Objectif Principal

L'objectif principal de cette étude est d'observer des variations per-opératoires de l'index CARDEAN® à la stimulation nociceptive selon 2 niveaux d'analgésie déterminés par la posologie d'un morphinique d'action ultra-courte, le rémifentanil (Ultiva®), habituellement utilisé dans ce type de chirurgie. Le rémifentanil est administré par le mode d'anesthésie à objectif de concentration (AIVOC), selon un modèle pharmacocinétique validé (modèle de Minto⁹) et disponible sur les pilotes de seringues électriques de type Primea® (Frésenius Vial).

Le premier groupe de patients reçoit une concentration-cible modérée de rémifentanil: 2 ng/ml (soit environ 0,10 à 0,15 µg/kg/min), le deuxième groupe de patients une concentration-cible plus élevée : 4 ng/ml (soit environ 0,20 à 0,25 µg/kg/min). Ces concentrations cibles correspondent à des concentrations utilisées pour permettre des actes chirurgicaux.¹⁰

B. Objectif Secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- d'observer le délai de survenue des variations de l'index CARDEAN® par rapport au stimulus douloureux,
- de comparer les variations du BIS, de la FC et de la PA entre les 2 groupes
- de comparer le score de la douleur dans la période post-opératoire immédiate entre les 2 groupes.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Population Etudiée

1) Nombre de sujets nécessaires

Une étude pilote a été effectuée sur 8 patients admis pour une chirurgie de hernie discale en décubitus ventral sous propofol et rémifentanyl. La concentration de propofol été ajustée pour obtenir un index bispectral (BIS) stable entre 40 et 60. Dans ces conditions, une variation de l'index CARDEAN a été observée au prorata de la posologie de rémifentanyl. Le calcul de l'échantillon pour la présente étude a été effectué afin d'avoir une différence significative entre les 2 groupes de patients du delta CARDEAN (avant *versus* pendant stimulation douloureuse) de +30 (sur une échelle de 0 à 100) avec un écart-type de 17, un risque alpha de 5% et une puissance de 90%. Le nombre de patients à inclure est de 16 patients, 8 patients par groupe.

À ce jour, 12 patients ont été inclus, 6 par groupe.

2) Source de recrutement des patients

Les patients sont recrutés dans le service de neurochirurgie du CHU de Grenoble.

3) Critères d'inclusion

Les patients éligibles devaient satisfaire aux critères suivants :

- Homme ou femme
- Classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) 1 ou 2 (= sans atteinte ou atteinte faible à modérée d'une grande fonction vitale)
- Age compris entre 18 ans et 80 ans.
- Formulaire de consentement éclairé signé.
- Chirurgie de hernie discale
- BMI < 30 kg / m²

4) Critères de non-inclusion

- Patients de la classification ASA 3 ou 4.
- Age inférieur à 18 ans, ou supérieur à 80 ans.
- Refus du patient
- Antécédents cardiaques connus en pré-opératoire dont la présence peut altérer le recueil du signal (intervalle R-R et/ou pression artérielle par Finapres) et/ou du calcul de l'index Cardean :
 - arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
 - HTA traitée ou non traitée
 - pace-maker
 - traitement à visée cardiotrope : bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), calcium bloquants, alpha-bloquants, alpha-2 agonistes.
- Diabète de type 1 ou de type 2 traité.
- Consommation de stupéfiants (cannabis, cocaïne) ou alcoolisme
- Femme enceinte
- Impossibilité de recevoir une information éclairée
- Absence de couverture par la sécurité sociale

5) Écarts au protocole

- Chirurgie non réalisée.
- Echec du monitoring CARDEAN

B. Schéma d'étude

1) Type d'essai et aspects réglementaires

Il s'agit d'une étude, prospective, randomisée, contrôlée, entrant dans le cadre de la loi Huriet. Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Grenoble Sud-Est V le 04/03/2009 et une autorisation de l'AFSSAPS en date du 04/02/2009.

Avant le début de l'étude, l'investigateur principal a fourni aux co-investigateurs de l'étude une copie de l'approbation écrite du protocole par le Comité de Protection des Personnes (CPP). L'avis de ce comité a été notifié dans la notice d'information au patient. Aucun patient n'a été inclus dans l'étude avant que toutes les exigences régies par la loi française n'aient été satisfaites.

◆ Notice d'information et consentement

Les patients n'ont pu être inclus dans l'étude qu'après avoir donné leur consentement écrit (cf. annexe 2), après avoir reçu une information d'un médecin expliquant le but de l'étude, la durée de participation, les procédures, les bénéfices, les risques, la confidentialité et la couverture par une assurance.

L'ensemble de ces informations était résumé dans une notice d'information remise au patient (cf. annexe 1).

Le formulaire de consentement était signé en deux exemplaires par le patient et par le médecin investigateur. Une copie était remise au patient, l'autre conservée par l'investigateur pendant au moins 15 ans. Sur demande du patient, le retrait du consentement pouvait s'exercer à tout moment sans que cela remette en cause la qualité des soins.

◆ Confidentialité et archivage des données

La première page du cahier de recueil des données a été retirée avant analyse des données. Il ne restait que le numéro d'identification afin de garantir la confidentialité.

L'investigateur principal a tenu un registre confidentiel où figurait le code d'identification des patients ainsi que leurs coordonnées. La base de données informatiques a été réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté (CNIL). L'investigateur principal conservera toutes les données de l'étude pendant 15 ans selon les directives européennes.

2) *Monitoring testé*

Le monitoring testé est l'index CARDEAN® (**C**ardiovascular **d**epth of **a**nesthesia)

Les appareils utilisés sont :

- Finapres® 2300, Ohmeda, Madison, WI
- Scope Phillips INTELLIVUE MP 50.
- Moniteur BIS : BIS A 2000 Aspect medical system™

L'index CARDEAN® est dérivé de l'analyse des signaux circulatoires. L'ensemble des données circulatoires et index Bispectral étaient envoyées à un ordinateur portable équipé du système d'acquisition RECAN© (REal time CARDiovascular ANalysis, Alpha-2, Lyon). L'index CARDEAN® est calculé à partir de la pression artérielle systolique battement-après-battement et à partir de l'intervalle de pouls mesuré entre deux maximums successifs de la pression artérielle systolique ou 2 complexes QRS. Les valeurs de l'index Cardéan® étaient calculées à chaque montée de la pression systolique mesurée battement par battement. Les données informatiques étaient sauvegardées le jour de l'enregistrement ou le lendemain sur un cédérom.



Figure 1 : Dispositif de monitoring de la pression battement par battement (Finapres) et installation informatique au bloc opératoire pour acquisition de l'algorithme Cardéan

L'index CARDEAN® (Cardiovascular Depth of Anesthesia) analyse les variations battement par battement de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. L'index CARDEAN peut être calculé en temps réel par un logiciel en détectant la survenue d'une régulation non-baroréflexe de la pression artérielle (baroréflexe inhibé) qui semble être le signe d'une analgésie inadéquate.¹¹ Concrètement, le logiciel détecte des montées de pression artérielle qui sont suivies par une montée faible et/ou retardée, voire par une baisse de l'intervalle R-R à la place d'une montée normale de l'intervalle R-R caractérisant un fonctionnement normal du baroréflexe cardiaque (Figure 2A).

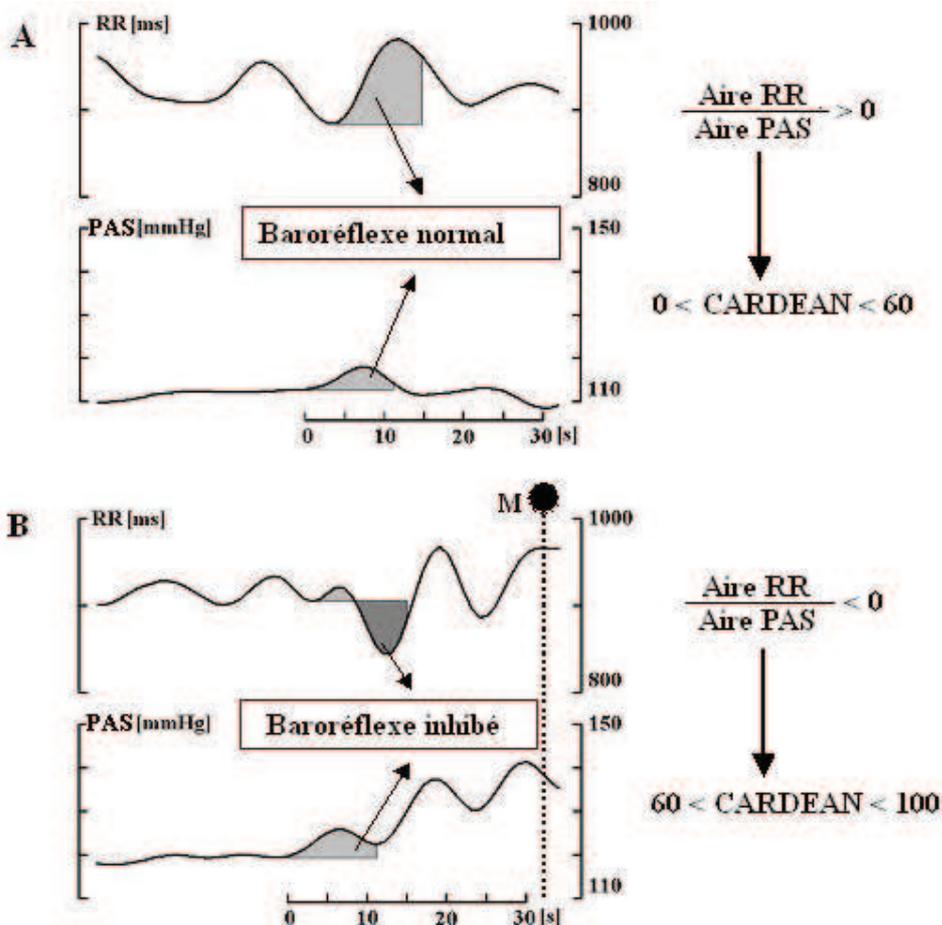


Figure 2. Tracés typiques de l'intervalle R-R (RR) et de la pression artérielle systolique (PAS) au cours d'une anesthésie générale adéquate (A) par opposition à une anesthésie générale inadéquate (B) quelques dizaines de secondes avant un mouvement inopiné (t=32s, M+pointillés). Les suites de l'intervalle R-R et la PAS mesurés pour chaque cycle cardiaque (battement par battement) ont été filtrées par un filtre passe-bas de manière à enlever les fluctuations à la fréquence ventilatoire. **A:** Le baroréflexe cardiaque fonctionne correctement: la réponse de l'intervalle R-R à une montée de pression est telle que l'aire sous la courbe de l'intervalle R-R (Aire RR) est positive. Le rapport Aire RR/Aire PAS est également positif. Dans ce cas, l'index CARDEAN est compris entre 0 et 60, étant en relation inverse avec le rapport Aire RR/Aire PAS et d'autres paramètres mesurés sur l'intervalle R-R non décrits ici. **B:** Le baroréflexe cardiaque est inhibé par une régulation non-baroréflexe: la réponse de l'intervalle R-R à une montée de pression est telle que l'aire sous la courbe de l'intervalle R-R (Aire RR) est au total négative. Le rapport Aire RR/Aire PAS est également négatif. Dans ce cas, l'index CARDEAN est compris entre 60 et 100, étant en relation inverse avec le rapport Aire RR/Aire PAS et d'autres paramètres mesurés sur l'intervalle R-R non décrits ici.

L'index CARDEAN est calculé pour chaque montée de pression artérielle et sa valeur sur une échelle de 0 à 100 augmente avec le degré d'inhibition du baroréflexe:

- Lorsque la réponse baroréflexe de l'intervalle RR à une montée de pression artérielle est normale (Figure 2A), l'index CARDEAN est compris entre 0 et 60;
- Lorsque la réponse baroréflexe de l'intervalle RR à une montée de pression artérielle est inhibée par une régulation non-baroréflexe (Figure 2B), l'index CARDEAN est compris entre 60 et 100;

L'algorithme de calcul de l'index CARDEAN (version 1) a été décrit ailleurs¹², son principe étant expliqué dans la Figure 2. Dans sa version actuelle (version 2) l'index CARDEAN a été amélioré notamment en ce qu'il peut prendre une infinité de valeurs entre 0 et 100, alors que dans la version 1 il ne pouvait prendre que 4 valeurs (0, 20, 40 et 70). L'algorithme a été également optimisé sur une base de données élargie.

L'index CARDEAN est actualisé lors de chaque montée de pression au dessus d'un certain seuil situé selon le cas entre 2 et 6 mmHg. En général, l'actualisation de l'index CARDEAN intervient à des intervalles irréguliers en fonction de la profondeur de l'anesthésie: pour une anesthésie légère l'actualisation a lieu environ toutes les 1-5 minutes tandis que pour une anesthésie profonde l'actualisation a lieu environ toutes les 5-10 minutes. Un exemple de tracé de l'index CARDEAN au cours d'une intervention sous anesthésie générale est présenté dans la Figure 3.

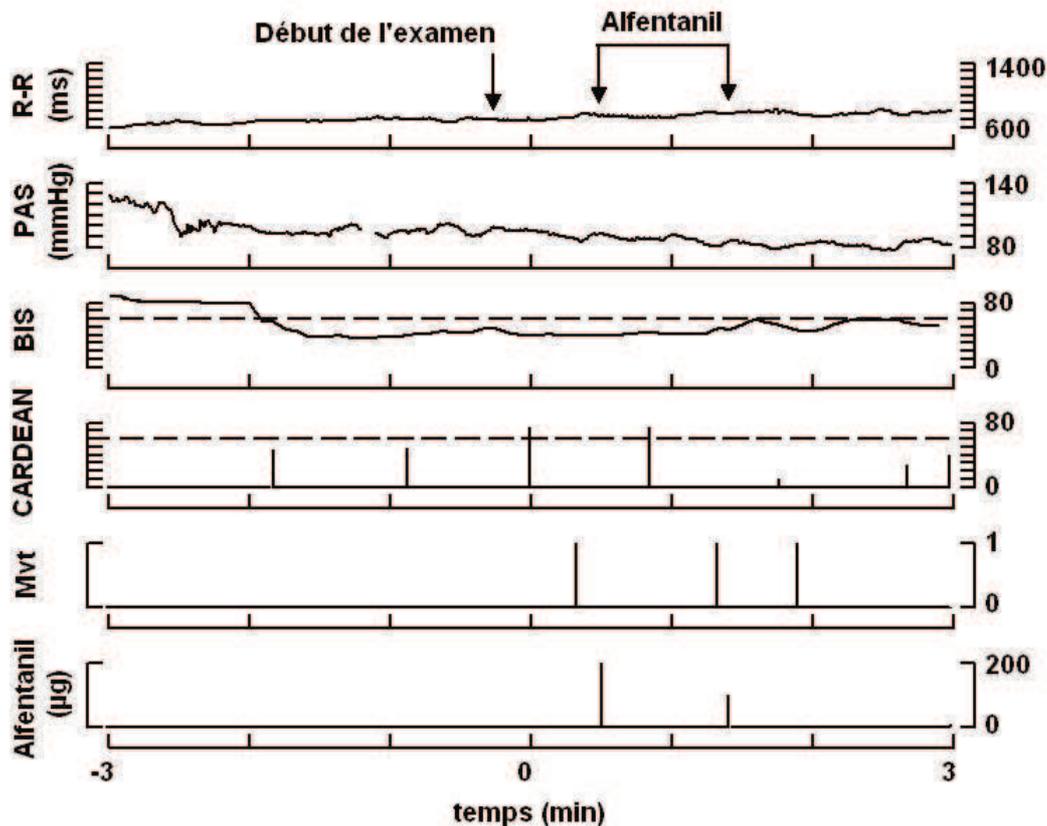


Figure 3. L'intervalle R-R battement par battement (R-R), la pression artérielle systolique battement par battement (PAS), l'index BIS, l'index CARDEAN, la survenue des mouvements inopinés (Mvt) et les doses des injections d'alfentanil au cours d'une coloscopie sous anesthésie générale maintenue avec propofol sans analgésique d'avance. Le début de l'examen a eu lieu peu avant t=0min. Quelques mouvements du patient ont été aperçus peu après le début de l'examen. Ces mouvements ont été arrêtés par des bolus d'alfentanil suggérant que ces mouvements étaient dû à une analgésie inadéquate, la composante hypnotique étant adéquate (BIS<60). Deux valeurs de l'index CARDEAN > 60 ont pu prédire les mouvements quelque dizaines de secondes à l'avance.

Le calcul de l'index CARDEAN en temps réel est réalisé à l'aide du logiciel RECAN© (Alpha-2 SARL, Lyon). Ce logiciel réalise l'acquisition et l'analyse de 2 signaux:

- l'électrocardiogramme (ECG) mesuré par un moniteur standard (Phillips INTELLIVUE MP 50);
- la pression artérielle non-invasive en continu mesurée à l'aide du moniteur Finapres2300 (Ohmeda, Madison, WI) via un doigtier pléthysmographique.

3) Protocole opératoire

L'étude se déroule auprès de patients admis dans le service de neurochirurgie du CHU de Grenoble pour chirurgie de hernie discale par abord postérieur en position *Genu Pectorale*. Nous avons choisi la chirurgie de hernie discale car il s'agit d'une chirurgie de durée brève avec un risque hémorragique faible, le plus souvent pratiquée sur des sujets jeunes.

Si le patient satisfaisait aux critères d'inclusion, la procédure était la suivante :

◆ Consultation anesthésique

Au cours de cet entretien, la participation du patient à l'étude clinique est proposée, après explication. Un feuillet d'information est remis au patient ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé (cf. annexes 1 & 2).

◆ Visite pré-anesthésique

La veille de l'intervention, l'étude est rappelée au patient et la présence du cahier de recueil de données est vérifiée. Le formulaire de consentement éclairé signé est archivé.

Dans certains cas, la participation à l'étude est proposée la veille de l'intervention après explication de son intérêt et du protocole.

En cas d'acceptation de la part du patient, le formulaire de consentement éclairé est signé après lecture du feuillet d'information (cf. annexes 1 & 2).

◆ Protocole d'anesthésie

Un protocole anesthésique standardisé est appliqué à tous les patients, après avoir éliminé d'éventuelles contre-indications notamment d'ordre allergique, il se déroule ainsi :

○ *Prémédication :*

Réalisée par de l'Alprazolam (Xanax®) 0,25 à 0,5 mg en fonction du poids du patient. Les traitements antalgiques morphiniques et non-morphiniques sont poursuivis y compris le matin de l'intervention.

○ *Induction Anesthésique*

Mise en place d'une perfusion avec du sérum physiologique.

- Rémifentanyl en mode AIVOC avec concentration cible 2 ng/ml (Groupe Remi2) et 4 ng/ml (Groupe Remi4). Le mode utilisé est Target Control Infusion (TCI) « effet » dans le modèle de Minto.⁹

L'AIVOC est un principe d'administration des hypnotiques intraveineux et des morphiniques largement utilisé en anesthésie ; l'AIVOC est basée sur les propriétés

pharmacocinétiques dudit médicament qui permet à l'utilisateur de choisir une concentration sanguine prédite selon des effets cliniques attendus (perte du réflexe ciliaire, apnée, etc...).

Le choix d'une concentration cible détermine alors la vitesse d'administration du médicament par le pilote de seringue électrique selon un modèle pharmacocinétique validé, qui tient compte de l'âge et du poids du patient. C'est le cas pour le rémifentanil et pour le propofol. Pour le rémifentanil, les posologies (2 ng/ml et 4 ng/ml) sont modifiées au cours de la chirurgie selon des critères cliniques classiques.

En cas de variations de la PA et de la FC de plus de 20 % par rapport aux valeurs mesurées en début d'intervention avant le début de l'anesthésie (moyenne de 3 mesure), la concentration de remifentanil est augmentée par palier de 0,2 ng/ml toutes les 5 min, autant que de besoin.

- Propofol (Diprivan®) en mode AIVOC. Le mode utilisé est Target Control Infusion (TCI) « effet » dans le modèle de Schnider.¹³ La concentration cible se situe entre 1,6 et 8 µg/ml et était ajustée, pour obtenir une profondeur d'anesthésie mesurée par le BIS entre 40 et 60. Quand les valeurs de BIS sont en dehors des objectifs fixés (BIS entre 40 et 60), la concentration cible de propofol est diminuée (si BIS <40) ou augmentée (si BIS >60) de 10 %. Une étude a bien montré que les variations du BIS étaient uniquement dépendantes de la concentration cible de propofol car si on faisait varier les cibles en rémifentanil à cible constante en propofol, il n'y avait pas de variation du BIS.¹⁴
- Curarisation par cisatracurium (Nimbex®) 0.15 mg/kg IV, avec des réinjections possibles pour maintenir une curarisation complète jusqu'à l'incision chirurgicale (train of four < ou = 2). La curarisation est requise dans ce type de chirurgie pour permettre l'abord des masses musculaires paravertébrales à l'incision.

L'intubation est oro-trachéale et le patient était placé en ventilation mécanique avec un mélange air-oxygène. Le réglage du ventilateur suit les constantes suivantes : fréquence respiratoire à 12/min, volume courant 8 ml/kg (ventilation à volume contrôlé), fraction inspirée d'O₂ à 50%.

- *Équipement*

L'équipement est standard et adapté à ce type de chirurgie : voie veineuse périphérique, mesure de l'index bispectral (BIS A 2000 Aspect medical system™), monitoring opératoire habituel sur le scope Phillips INTELLIVUE MP 50 (ECG, oxymétrie pulsatile, capnographie, pression artérielle non invasive, température, pression intra thoracique). De manière spécifique à l'étude, un capteur de pression artérielle non invasive battement après battement (Finapres® 2300, Ohmeda, Madison, WI) est placé autour du doigt du patient, au bras controlatéral de celui sur lequel est fixé le brassard à tension. Le capteur est situé si possible au niveau du cœur, à défaut la différence entre le capteur et le niveau du cœur est notée pour permettre une recalibration ultérieure éventuelle. Un curamètre (mesure du degré de curarisation) est fixé au bras sur lequel est fixé le brassard à tension pour ne pas gêner la mesure de la PA à l'aide du capteur Finapres®.

- *Analgesie*

Elle est réalisée 30 min avant la fin de l'intervention par Morphine 0,1 mg/kg en relais du Rémifentanyl, Paracétamol (Perfalgan®) 1g en intra veineux lent, et Néfopam (ACUPAN®) 20 mg en injection lente et en l'absence de contre indication à ce médicament.

- *Procédure de RANDOMISATION*

La randomisation est effectuée par l'intermédiaire d'un numéro de randomisation obtenu grâce à une liste de randomisation, gérée par le Centre d'Investigation Clinique de Grenoble. Par la suite, la préparation de la seringue de Rémifentanyl (5 mg dans 100 ml de sérum physiologique, soit une concentration dans la seringue de 50 µg/ml) est identique entre les 2 groupes; seule diffère la concentration cible en AIVOC déterminée par la randomisation et appliquée à la base PRIMEA.

- *Détermination de la PA et de la FC de base*

La pression artérielle et la fréquence cardiaque de base du patient sont déterminées à l'arrivée en salle d'opération par la moyenne de 3 mesures consécutives. Ces moyennes majorées et minorées de 20 % permettent ensuite de faire varier les posologies de rémifentanil. Si la pression artérielle et la fréquence cardiaque dépassent les moyennes majorées de 20%, la cible de rémifentanil est augmentée de 0,2 ng/ml toutes les 5 min jusqu'à atteindre une PA et FC correcte. Inversement, si la PA et la FC sont inférieures à la moyenne minorée de 20%, la cible de rémifentanil est diminuée de 0,2 ng/ml toutes les 5 min jusqu'à atteindre une PA et FC correcte.

- *Recueil des données*

Avant l'intervention, les données démographiques sont notées dans le cahier d'observation : Age, Sexe, Poids, Taille et Score ASA. Durant toute l'intervention, les données standard sont recueillies à intervalles de 5 min jusqu'à 30 min après l'incision puis toutes les 15 min. Les paramètres standard notés toutes les 5 min sont : L'heure, la fréquence cardiaque, la pression artérielle (mesurée au brassard et grâce au Finapres battement par battement), la SpO₂, le BIS, le nombre de réponses au TOF, les paramètres ventilatoires (Vt, Pmax, EtCO₂), les concentrations cibles et effets en propofol et rémifentanil ainsi que le débit massique de rémifentanil correspondant, et les doses de cisatracurium à l'induction ainsi que les réinjections. En fin d'intervention, les durées d'anesthésie (de l'induction à l'extubation) et de chirurgie (de l'incision à la fermeture) sont relevées. En SSPI, un questionnaire est rempli par l'IDE de SSPI concernant la douleur post opératoire du patient (impression globale de l'IDE en 5 items allant de ABSOLUMENT PAS ALGIQUE à TRES ALGIQUE) et l'EVA à H0, +15 min, +30 min, +45 min et H+1.

- *Mesures de l'index CARDEAN et stimulations nociceptives*

L'enregistrement couvre toute la période opératoire depuis l'induction jusqu'à l'extubation du malade. L'investigateur (Marine ROSSI) n'a à aucun moment accès à l'enregistrement effectué par l'ingénieur (Andréi CIVIDJIAN) comprenant FC et PA battement par battement, ni à la valeur de CARDEAN. L'enregistrement était effectué grâce à un

ordinateur portable relié au Scope Phillips INTELLIVUE et au moniteur de l'index Bispectral ainsi qu'au Finapres® 2300, Ohmeda, Madison, WI. L'algorithme CARDEAN est obtenu en temps réel grâce à la PA battement par battement et à la variation de la FC (intervalle R-R). L'enregistrement est analysé secondairement et les données recueillies transférées dans une base de données par l'ingénieur (Andréi CIVIDJIAN). Les données standard recueillies par l'investigateur (Marine ROSSI) sont saisies manuellement dans une base de données.

4) *Mesures, Temps opératoires douloureux et tétanos test*

Les valeurs maximales de l'index Cardéan® sur des périodes d'une durée prédéterminée sont calculées avant et après 3 temps opératoires de stimulation douloureuse standardisée :

- Intubation oro-trachéale :

La laryngoscopie est un stimulus douloureux utilisé encore très récemment dans la littérature comme stimulus douloureux standardisé. ^{15, 16}

- Tétanos (50 mA) à 100 Hz pendant 5 secondes, appliqué au nerf ulnaire. Cette stimulation est habituellement utilisée pour standardiser le niveau d'analgésie ^{6, 16-20}

- Incision chirurgicale

Le recueil de données se déroulait de la manière suivante :

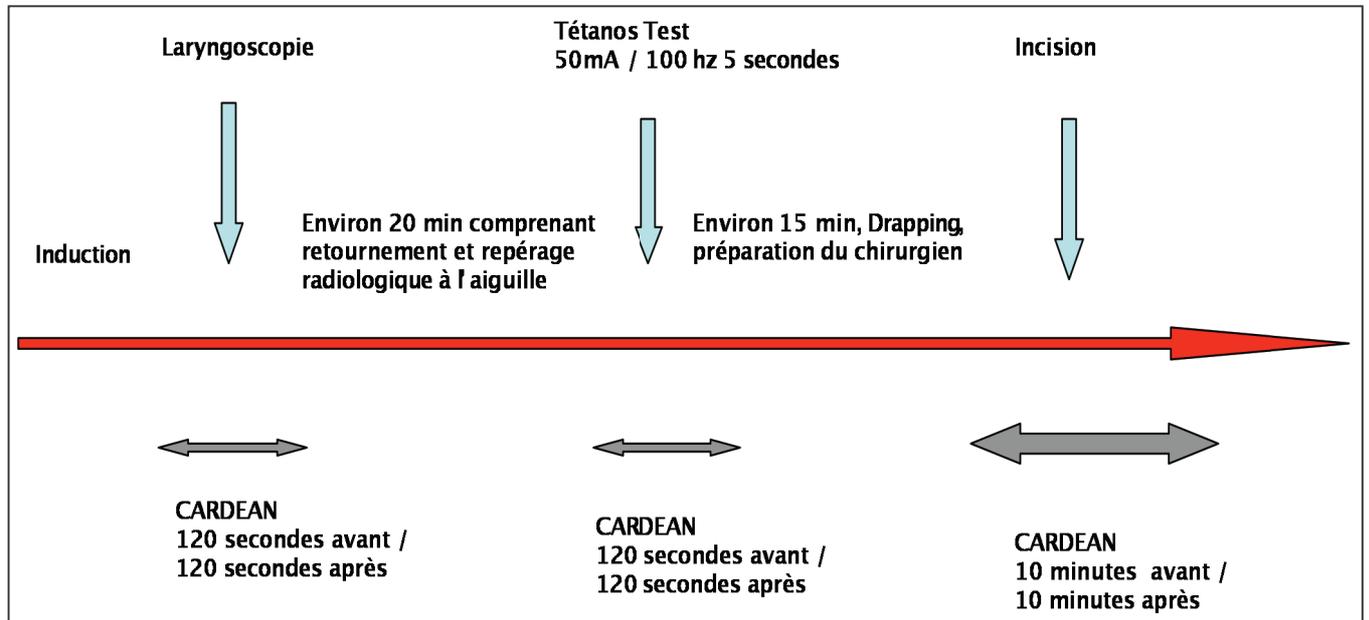


Figure 4. Chronologie de l'enregistrement du CARDEAN au cours des 3 temps opératoires douloureux

L'enregistrement de CARDEAN était cependant effectué tout au long de l'intervention de l'induction jusqu'à l'extubation du patient.

C. Analyse des données

L'analyse statistique de l'étude ne sera effectuée qu'à la fin des inclusions.

Les résultats présentés dans ce travail sont des exemples de patients enregistrés qui permettent de mettre en évidence l'intérêt de cet algorithme en pratique clinique.

Seules les données démographiques et descriptives concernant les 2 groupes de patients ont fait l'objet d'une comparaison statistique. Pour cela les données ont été saisies dans un tableur pour traitement statistique (Statview SE, Abacus concepts Inc, Berkeley, CA). Les données sont exprimées en médianes et extrêmes. La comparaison des groupes a été effectuée par des tests de comparaisons non appariées (test t de student), et des tests non-paramétriques de chi 2 (valeurs qualitatives) et de Mann Whitney (valeurs quantitatives).

Le seuil de significativité a été fixé au risque α de 5 %.

III. RESULTATS

A. Période, lieu d'étude et collectif de patients

L'étude a été précédée de nombreux essais sur une période de 3 ans entre juin 2006 et avril 2009. Ces essais ont permis de concevoir le protocole en tenant compte :

- Des contraintes pratiques liées à la présence de l'ingénieur (Andréi Cividjian) et du matériel d'enregistrement (Finapres® et ordinateur portable).
- Des contraintes chirurgicales (posture, temps opératoires).
- Des contraintes anesthésiques permettant la standardisation de deux niveaux d'analgésies différents.
- De la nécessité d'un test douloureux standardisé de type « Tétanos ».

Les premiers essais ont été réalisés avec du sufentanil, puis avec du rémifentanil en débit massique et enfin, plus récemment en mars 2009 avec la base PRIMEA (ORCHESTRA PRIMEA® FRESENIUS KABI France)

Au total 13 patients ont été inclus du 29 avril 2009 au 3 septembre 2009 dans le service de neurochirurgie du CHU de Grenoble.

1 patient a été exclu secondairement car il a été nécessaire d'utiliser de l'atropine (0,5mg) devant une bradycardie.

Ainsi, les données de 12 patients ont pu être exploitées :

- 6 patients dans le groupe Rémi faible = cible à 2ng/ml
- 6 patients dans le groupe Rémi fort = cible à 4 ng/ml

L'essai clinique randomisé étant actuellement toujours en cours de réalisation au bloc de neurochirurgie, la comparaison statistique de l'index CARDEAN entre les 2 groupes de patients sera effectuée à la fin des inclusions. Les résultats présentés dans ce travail sont des exemples individuels parmi les 12 patients enregistrés.

Les données démographiques et anesthésiques (durée d'anesthésie, posologies d'anesthésiques et douleur post opératoire) ont été saisies sur un tableur pour traitement statistique, le logiciel utilisé était Statview SE, Abacus concepts Inc, Berkeley, CA.

B. Caractéristiques cliniques et démographiques

Le tableau 1 résume les caractéristiques cliniques et démographiques des 12 patients inclus dans l'étude jusqu'au 3 septembre 2009. Les données ont été comparées par un test t de student.

Parmi les 12 patients inclus, on comptait 5 femmes et 7 hommes dont l'âge médian était 36,5 ans (20-61).

Les 2 groupes étaient comparables en termes de sex ratio, d'âge, de score ASA, de poids et de BMI. Les données sont exprimées en médianes et extrêmes.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus.

CARACTERISTIQUES	Groupe Remi Faible n = 6	Groupe Remi Fort n = 6	p
Sex Ratio	3♀ / 3♂	2♀ / 4♂	>0,999
Age (ans)	36,5 (20-44)	38 (22-61)	0,383
Score ASA	I II	5 1	}1 }
Poids (kg)	66 (53-94)	64,5 (52-71)	0,347
BMI	22,5 (20-27)	21,5 (20-24)	0,227

C. Caractéristiques Anesthésiques et chirurgicales

Les deux groupes de 6 patients étaient comparables en termes de durées d'anesthésie et de chirurgie, de doses de curares à l'induction, de BIS à l'incision et de remplissage vasculaire ainsi qu'en terme de paramètres ventilatoires. Il existait une différence significative en termes de débit massique de rémifentanil puisque les deux groupes étaient randomisés en deux cibles différentes en AIVOC pour le rémifentanil. Les données ont été comparées par des tests non-paramétriques de Mann Whitney. Les données sont exprimées en médianes et extrêmes.

Tableau 2 : Caractéristiques anesthésiques et chirurgicales des patients inclus.

CARACTERISTIQUES	Groupe Remi Faible n = 6	Groupe Remi Fort n = 6	p
Durée Anesthésie (min)	189 (140-225)	166 (115-208)	0,229
Durée Chirurgie (min)	115,5 (60-124)	79 (50-123)	0,109
Dose de cistracurium à l'induction (mg/kg)	0,15 (0,14-0,17)	0,15 (0,14-0,16)	0,930
Débit massique moyen de rémifentanil (µg/kg/min)	0,09 (0,07-0,1)	0,165 (0,150-0,240)	0,004
BIS à l'incision	55 (45-60)	54,5 (51-59)	0,810
Remplissage vasculaire			
Cristalloïdes ml	750 (500-1000)	500 (500-1000)	0,241
Colloïdes ml	0 (0-500)	250 (0-500)	0,411
Paramètres ventilatoires à l'incision			
Vt (ml/kg)	7 (6,4-8,2)	7,5 (7,1-8,9)	0,149
Pmax (mm Hg)	18 (15-21)	16 (12-18)	0,167
EtCO2 (KPa)	3,8 (3,6-4,3)	4,1 (3,8-4,9)	0,157

D. Temps opératoires douloureux

Les trois temps opératoires sur lesquels nous avons ciblé l'étude étaient :

- La laryngoscopie
- Un tétanos test de 50mA 100 Hz pendant 5 secondes, appliqué au nerf ulnaire.
- L'incision chirurgicale

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux de patients du groupe rémifentanil faible car nous avons choisi les résultats les plus typiques et ceux-ci sont plus évidents dans le groupe rémifentanil à faible dose du fait d'une activation plus importante du système nerveux autonome au moment du stimulus douloureux.

Les résultats sont toujours présentés sous la forme de la valeur maximum du CARDEAN et du BIS sur la période étudiée.

Les patients que nous avons choisi de présenter sont le patient n°2 pour la laryngoscopie et la stimulation tétanique et le patient n°8 pour l'incision.

1) Laryngoscopie

La figure 4 représente les variations du BIS et de l'index CARDEAN avant et après la laryngoscopie chez le patient 2 (Groupe rémifentanil faible).

On observe chez ce patient une élévation franche de la valeur de l'index CARDEAN alors que le BIS reste dans des valeurs attestant d'une hypnose profonde sans variation importante.

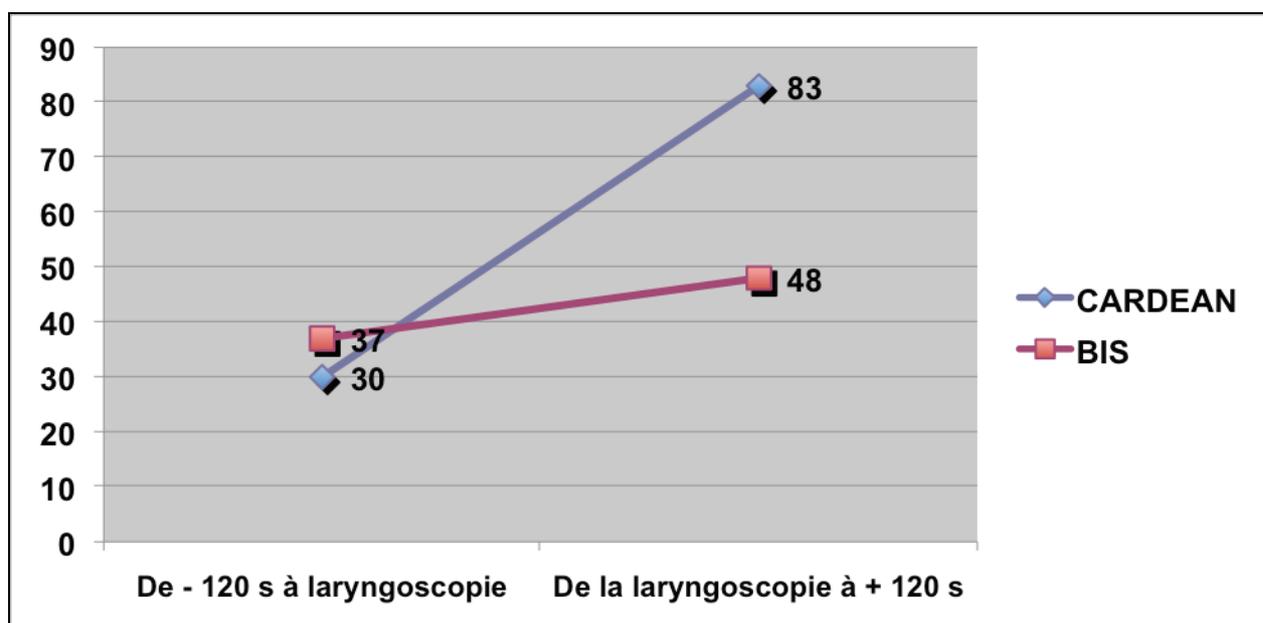


Figure 5 : Variations du BIS et du CARDEAN à la laryngoscopie chez le patient n°2

2) Stimulation tétanique

La figure 5 représente les variations du BIS et de l'index CARDEAN avant et après la stimulation tétanique chez le patient n°2 (Groupe rémifentanil faible).

On observe chez ce patient une faible élévation de la valeur de l'index CARDEAN alors que le BIS reste dans des valeurs attestant d'une hypnose correcte (<60) et strictement stable.

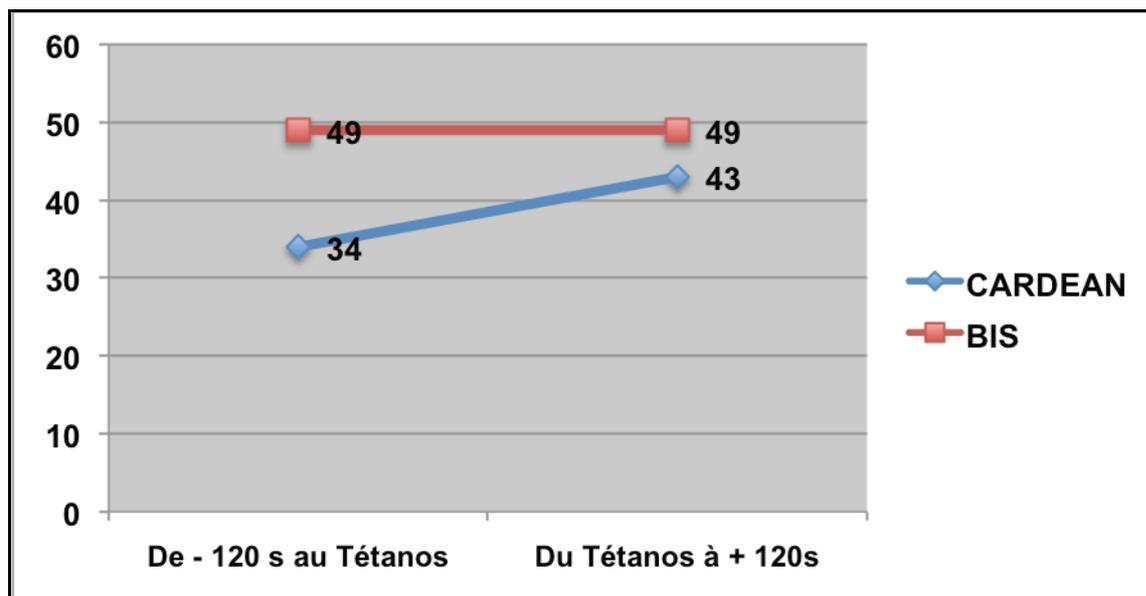


Figure 6 : Variations du BIS et du CARDEAN à la stimulation tétanique chez le patient n°2

La stimulation tétanique est une stimulation douloureuse standardisée de 5s (très brève), et il ne semble pas dans notre étude qu'elle soit suffisamment prolongée pour provoquer une variation importante de l'index CARDEAN.

3) Incision

La figure 6 représente les variations du BIS et de l'index CARDEAN avant et après l'incision chez le patient n°8 (Groupe rémifentanil faible).

La durée choisie pour étudier ce temps opératoire douloureux a été de 10 min avant et 10 min après le stimulus (incision) car contrairement à la laryngoscopie et à la stimulation tétanique, il s'agit d'une stimulation douloureuse intense et prolongée.

On observe chez ce patient une élévation franche de la valeur de l'index CARDEAN alors que le BIS reste dans des valeurs attestant d'une hypnose correcte (<60) et restant strictement stable.

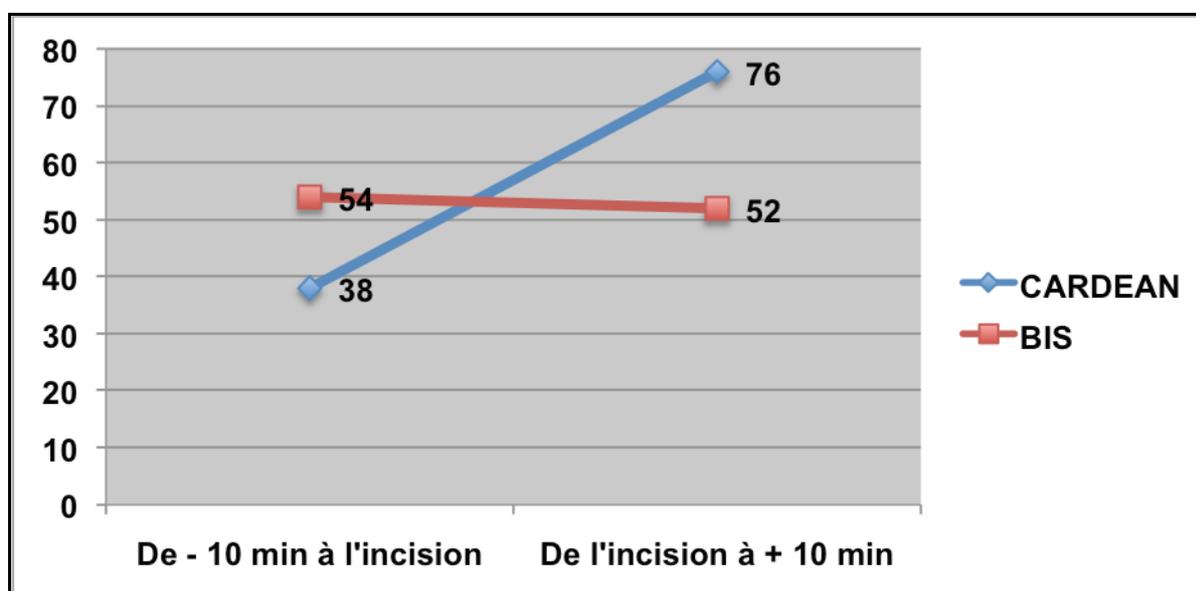


Figure 7 : Variations du BIS et du CARDEAN à l'incision chez le patient n°8

E. Comparaison de la variation de CARDEAN à l'incision pour un patient du Groupe «Rémifentanil Fort» et un patient du Groupe «Rémifentanil Faible»

Les figures qui suivent représentent des enregistrements de deux patients avant l'incision et dans les 5 minutes qui suivent l'incision. On peut constater chez ces deux patients que le BIS est maintenu dans la fourchette optimale de sédation c'est à dire inférieur à 60.

Sur la figure 7 est présenté un enregistrement du patient n°7 (groupe REMIFENTANIL Fort) avant l'incision et dans les 5 min qui suivent l'incision. On observe que chaque montée de pression artérielle systolique mesurée en continu par le Finapres (courbe rouge = SBP) est suivie par une augmentation de l'intervalle RR (courbe verte) et atteste d'un baroréflexe cardiaque normal. Le CARDEAN est bas.

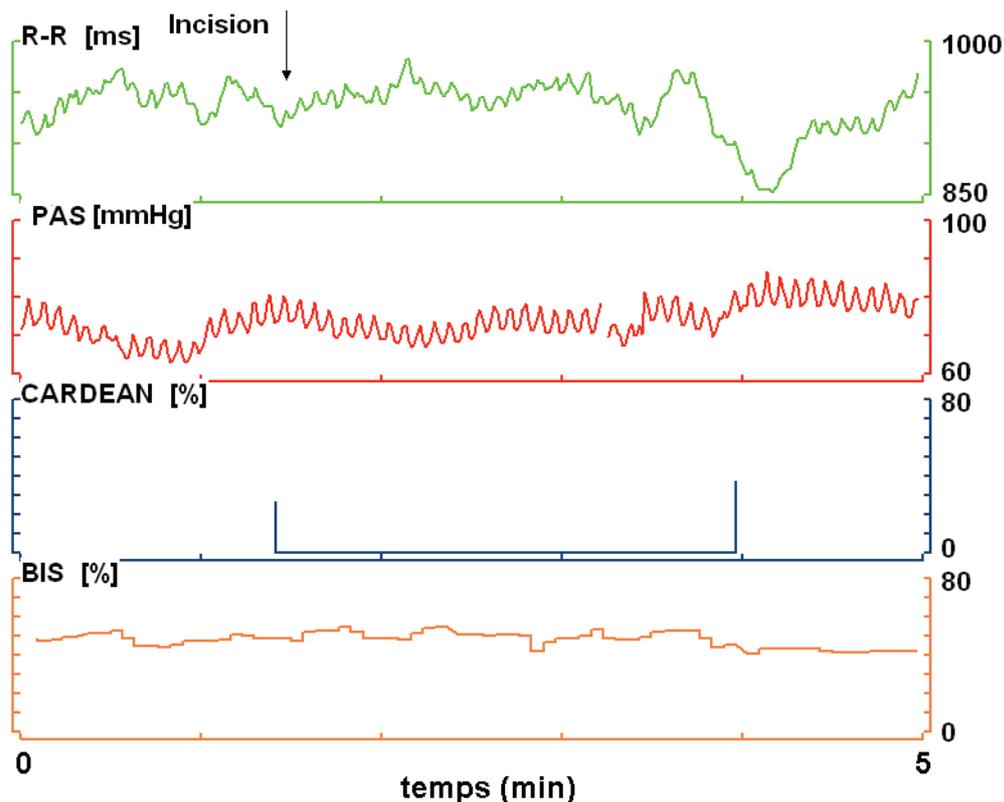


Figure 8 : Enregistrement des 5 minutes suivant l'incision chez le patient n°7 (Groupe Remi Fort) R-R (intervalle R-R battement par battement), SBP (pression artérielle systolique battement par battement), CARDEAN et BIS en fonction du temps.

Sur la figure 8 est présenté un enregistrement du patient n° 6 (groupe REMIFENTANIL Faible) avant l'incision et dans les 5 min qui suivent l'incision.

Chez ce patient, on observe que certaines montées de pression artérielle systolique ne sont pas suivies par une élévation franche de l'intervalle R-R, le baroréflexe semble donc inhibé.

Le CARDEAN est donc plus élevé que chez le patient 7 pour une PAS quasiment identique et une FC à peine plus élevée.

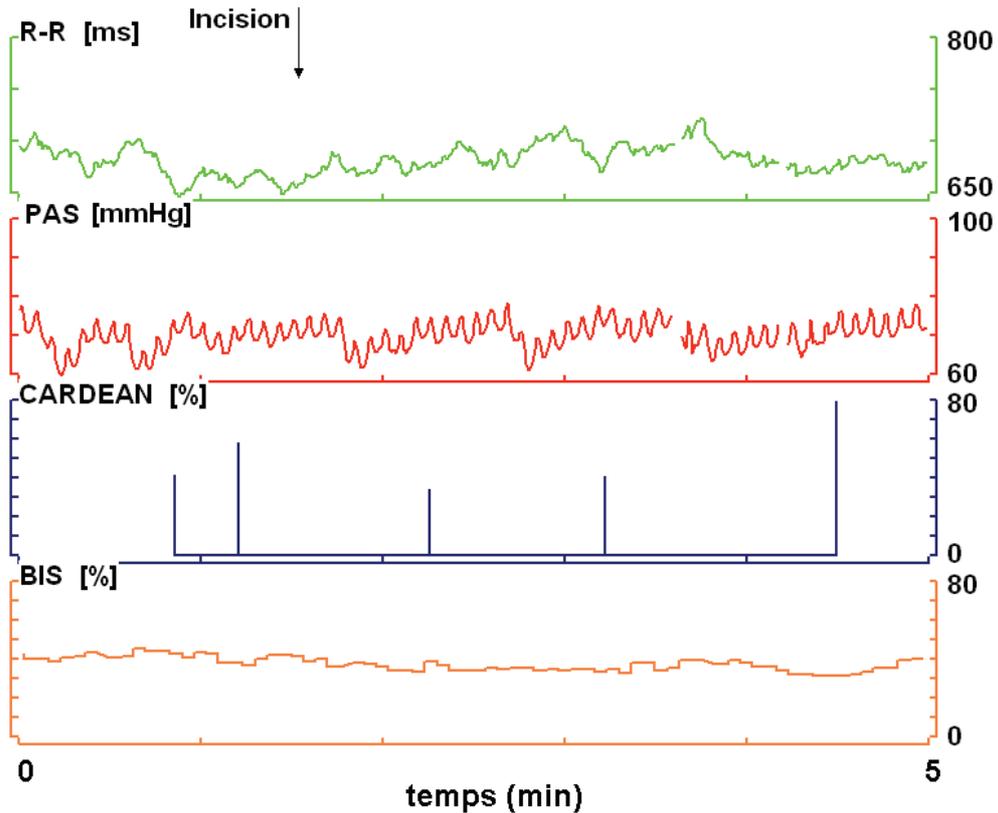


Figure 9 : Enregistrement des 5 min suivant l'incision chez le patient n°6 (Groupe Remi Faible) R-R (intervalle R-R battement par battement), SBP (pression artérielle systolique battement par battement), CARDEAN et BIS représentés en fonction du temps.

F. Variations comparées de CARDEAN à l'incision entre les deux groupes sans analyse statistique

Le tableau 3 représente la variation de CARDEAN avant et après l'incision selon le groupe Rémifentanil faible (REMI2) ou Remifentanil fort (REMI 4). On constate une variation plus importante du CARDEAN dans le groupe Remifentanil faible. Cette variation plus importante des médianes laisserait penser que notre index serait bien le reflet de la nociception per-opératoire.

Tableau 3 : Variation moyenne de CARDEAN à l'incision dans chaque groupe en médiane(extrêmes)

GROUPE REMIFENTA	CARDEAN avant incision <i>(de 10 min avant à l'incision)</i> Médiane (extrêmes)	CARDEAN après incision <i>(de l'incision à 10 min après)</i> Médiane (extrêmes)
REMIFENTA FAIBLE (= 2ng/ml)	48,5 (34-76)	73 (55-79)
REMIFENTA FORT (= 4ng/ml)	39,5 (28-55)	44 (24-77)

Cependant, Il s'agit de résultats exprimés en médianes (extrêmes) sans aucune analyse statistique attestant d'une éventuelle significativité de ces résultats. En effet, l'effectif calculé initialement n'étant pas atteint, nous avons décidé de ne pas effectuer d'analyse statistique intermédiaire. De plus, on constate une variation importante des extrêmes dans les deux groupes et en particulier dans le groupe Rémifentanil fort, qui rend à ce stade de l'étude, ces résultats difficilement interprétables.

G. Douleur post-opératoire

Les deux groupes étaient tout à fait comparables en termes de douleur post-opératoire. La comparaison a été effectuée par un test de chi2 (variables qualitatives) de Mann-Whitney (variables quantitatives). On constate que sur l'ensemble de notre population, les patients avaient une douleur peu importante dès l'arrivée en SSPI (EVA moyenne à H0 < 3).

En ce qui concerne l'hétéro évaluation par l'IDE, une feuille d'évaluation était remise à l'IDE en SSPI (cf. annexe 4) et celle-ci devait évaluer si le patient avait été pas, peu algique, algique ou très algique sur l'ensemble de son passage en SSPI.

Globalement, on constate qu'il n'existait pas de différence entre les patients pour cette hétéro évaluation et qu'il n'y avait aucun patient étiqueté « très algique » par l'IDE de SSPI sur l'ensemble de nos 12 patients.

Tableau 3 : Caractéristiques de la douleur post opératoire relevée par l'IDE en SSPI

CARACTERISTIQUES	Groupe Remi Faible n = 6	Groupe Remi Fort n = 6	p
Douleur en SSPI (Nb (%)) (Impression de l'IDE)			
Absolument pas algique	1 (17%)	0	{ 0,513 {
Peu algique	4 (67%)	4 (67%)	
Algique	1 (17%)	2 (33%)	
Très algique	0	0	
EVA			
Médiane (extremes)			
H0	1,5 (0-6)	2,5 (0-7)	0,738
15 min	2,5 (0-7)	5 (2-7)	0,322
30 min	3 (0-5)	3,5 (2-5)	0,744
45 min	2 (0-5)	4 (2-5)	0,208
H1	0,5 (0-2)	2 (0-4)	0,08
EVA moyenne en SSPI	1,6 (0,6-5)	3 (2-5,4)	0,126
Médiane (extremes)			

DISCUSSION

A ce stade d'avancement de notre étude prospective randomisée (en cours au bloc neurochirurgie du CHU de Grenoble), quelques éléments importants peuvent être avancés. L'index CARDEAN s'élève à l'occasion de stimulations douloureuses par rapport à une situation de base ; la variation induite par la nociception de l'index CARDEAN serait plus importante chez les patients recevant moins de morphiniques (groupe remifentanil faible) ; ceci s'observe tandis que le niveau d'hypnose mesuré par le BIS n'est pas ou peu modifié par la douleur. Ces données sont préliminaires et seront analysées dès que l'essai clinique sera terminé.

La première évaluation de la profondeur de l'anesthésie -et en particulier de l'absence de nociception per-opératoire- est clinique. Avant même l'apparition d'indices dérivés de l'EEG (BIS, Entropie spectrale) permettant le monitoring de la composante hypnotique de l'anesthésie générale, les variations hémodynamiques, l'apparition d'une tachycardie, de larmes ou d'un mouvement guidaient quotidiennement les anesthésistes pour approfondir l'hypnose ou l'analgésie du patient opéré.

Cependant, l'usage d'outils de monitoring de la profondeur de l'hypnose comme le BIS et l'Entropie spectrale pour l'optimisation des doses d'hypnotiques en évitant les mémorisations repose sur une littérature abondante et solide.^{18, 21, 22}

Des outils automatisés capables d'adapter automatiquement la dose d'hypnotique en fonction des variations de l'index Bispectral (BIS) existent déjà et seront probablement à notre disposition au bloc opératoire dans un avenir proche.^{23, 24}

Le système nociceptif peut être activé par une grande variété d'énergies (mécanique, électromagnétique, électrique, calorifique, chimique ...) dont le caractère commun semble a priori la forte intensité qui constitue une menace pour l'intégrité corporelle et peut provoquer une lésion tissulaire. Sous anesthésie générale la nociception se manifeste exclusivement par une activation du système nerveux autonome qui peut aller jusqu'à un mouvement si l'anesthésie générale est insuffisante ou en l'absence de curarisation.

Le monitoring de la nociception, ou plus précisément de la balance nociception/anti-nociception, est donc le nouvel enjeu pour compléter l'arsenal à la disposition de l'anesthésiste réanimateur.

Depuis la dernière décennie, l'utilisation de la mesure du diamètre pupillaire et de sa variation après un stimulus douloureux comme l'incision semble bien plus pertinente que le monitoring habituel (variation de pression artérielle ou de fréquence cardiaque, larmes, mouvement) pour dépister un défaut d'analgésie sous anesthésie générale.^{4, 5} Cependant,

ce monitoring actuellement disponible sous la forme d'un pupillomètre portable ne permet qu'un monitoring discontinu de la nociception qui ne permet pas d'alerter le clinicien sur un éventuel défaut d'analgésie s'il ne le recherche pas.

Récemment, plusieurs auteurs ont proposé des algorithmes visant à évaluer cliniquement la nociception au bloc opératoire pendant la chirurgie.

Stomberg propose, à partir d'un questionnaire à 223 infirmières anesthésistes de définir les indicateurs les plus pertinents de nociception per opératoire et/ou de défaut d'hypnose.²⁵ Dans cette étude, l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, les larmes, les sueurs, la dilatation pupillaire, la grimace voire le mouvement sont retenus comme étant des indicateurs pertinents de la nociception per opératoire. En effet, les infirmières anesthésistes interrogées dans l'étude devaient distinguer dans leurs réponses au questionnaire les signes cliniques d'insuffisance de profondeur d'anesthésie et les signes cliniques de douleur per-opératoire. Or ces paramètres ne sont ni très sensibles (il peut y avoir réaction à un stimulus nociceptif sans hypertension ni tachycardie) ni très spécifiques (bien d'autres causes peuvent intervenir pour faire varier la tension et la fréquence cardiaque).

C'est pourquoi, Rantanen va plus loin en décrivant un score appelé *Clinical-Signs-Stimulus-Antinociception* (CSSA) qui combine des signes cliniques de douleurs, le niveau d'analgésie (cible en AIVOC du rémifentanyl) et l'intensité du stimulus douloureux à l'incision défini principalement par la taille de l'incision.²⁶ Ce score est ensuite validé à des niveaux d'analgésie différents. L'objectif principal de ce score est de permettre ensuite la validation d'un monitoring de la nociception - comme cela avait été le cas avec le score Observer's Assessment of Alertness/sédation Scale²⁷(OAA/S), pour évaluer la performance des dispositifs de monitoring de la profondeur d'anesthésie.²¹

Dans cette étude,²⁶ Rantanen présente aussi un index de nociception : Response index of Nociception (RN), est obtenu à partir d'un algorithme qui tient compte des doses de remifentanyl, de la variabilité de la fréquence cardiaque, des variations de l'entropie spectrale et de la plethysmographie.

En effet, une équipe avait montré que la diminution de l'amplitude de l'onde de pouls en plethysmographie, reflet d'une vasoconstriction, prédisait la réponse hémodynamique à un stimulus douloureux.²⁸ Korkhonen détaille dans une revue de la littérature récente l'intérêt de l'analyse de la plethysmographie dans le monitoring de la nociception.²⁹

En 2007, l'équipe finlandaise de Rantanen et l'équipe de recherche clinique de la société *GE Healthcare Finland*, proposent un index simplifié, le SSI (Surgical Stress Index) validé cette fois-ci à l'aide du score TSS (Total Surgical Stress) qui tient compte de l'intensité du stimulus douloureux et des doses de rémifentanyl. Le SSI est un index qui varie de 0 à 100 et qui est obtenu à partir de l'intervalle R-R (Heart Beat Interval HBI_{norm}) et de

l'amplitude de la courbe de plethysmographie ($PPGA_{norm}$) par l'équation suivante : $SSI = 100 - (0,7 \times PPGA_{norm} + 0,3 \times HBI_{norm})$.³⁰ Quelque temps plus tard, la même équipe publie une validation du SSI en comparant deux groupes randomisés pour recevoir après une induction propofol-fentanyl, soit du rémifentanil en perfusion continue soit de l'Esmolol (Brevibloc®) afin de maintenir la pression artérielle systolique entre -20% et + 10% des valeurs préopératoires. Le groupe qui recevait de l'Esmolol a des valeurs de SSI significativement plus élevées à l'incision et à l'insertion des trocards de coelioscopie que le groupe qui recevait du rémifentanil.³¹ Une étude très récente a montré que la variation du SSI était corrélée aux doses de rémifentanil après une stimulation tétanique.¹⁹ Trois concentrations cibles croissantes de rémifentanil en AIVOC étaient testées afin d'évaluer si la réponse du SSI au stimulus douloureux était corrélée au niveau d'analgésie utilisé. Cette étude montre que la variation du SSI après stimulus douloureux est d'autant plus importante que la concentration cible de rémifentanil est faible.

Enfin, d'autres équipes ont aussi travaillé sur les réactions motrices aux stimuli douloureux per opératoires afin d'évaluer d'éventuels monitorages de la nociception per opératoire.^{12, 32}

Il apparaît donc difficile d'évaluer ces index complexes de nociception. Comment savoir véritablement si le patient a mal sous anesthésie générale?

De nombreuses études ont montré que la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle contrôlées par le baroreflexe étaient le reflet de l'activité du système nerveux autonome (SNA).^{8, 33-35} Certaines études ont montré que la nociception était un des déterminants de la variabilité de la FC pendant l'anesthésie générale.³⁶ On sait aujourd'hui que l'anesthésie modifie l'activité du système nerveux autonome, avec une modification de l'équilibre du SNA en faveur de la composante parasympathique.^{7, 8, 37-39} Or, au moment du stimulus douloureux, il existe fréquemment une stimulation sympathique si celle-ci n'est pas inhibée par un niveau d'analgésie suffisant.

L'algorithme CARDEAN a montré, dans une précédente étude sa capacité à prédire le mouvement sous anesthésie générale par la détection de cette réactivité du système nerveux autonome.^{12, 40} L'hypothèse de ce travail était donc que l'index CARDEAN était un nouvel indice de nociception per opératoire.

Les résultats individuels présentés dans ce travail montrent qu'il existe une élévation de l'index CARDEAN après la stimulation douloureuse. Ces résultats individuels sont ensuite expliqués par un schéma de l'enregistrement per opératoire faisant état de la présence ou non du baroreflexe cardiaque selon s'il s'agit du groupe Rémifentanil fort (baroreflexe normal) ou faible (baroreflexe inhibé attestant probablement d'un défaut d'analgésie)..

Cette étude a été longuement préparée entre 2006 et 2009 par des essais au bloc de neurochirurgie afin de définir le morphinique qui serait utilisé, les niveaux d'analgésie dans les deux groupes d'abord en débit massique puis en cible en AIVOC, et enfin les temps opératoires douloureux qui seraient ciblés.

Notre étude comporte cependant de nombreuses limites. Tout d'abord l'effectif de 16 patients qui avait été calculé à partir des nombreux essais effectués au bloc de neurochirurgie est faible. En effet, la première étude décrivant le SSI comportait 60 patients³⁰ et celle comparant le SSI entre un groupe recevant de l'Esmolol et un du Remifentanil, comportait deux groupes de 15 patients.³¹ Une autre limite est l'absence de double aveugle puisque l'anesthésiste était informé du groupe rémifentanil dans lequel se trouvait le patient. Il ne s'agit pas d'un biais très important, puisque cela n'influçait pas l'anesthésiste dans sa façon de piloter l'anesthésie générale et en particulier le propofol puisque les cibles en propofol étaient ajustées pour obtenir un bis entre 40 et 60 avec une cible à 50.

De plus, lorsqu'on s'intéresse au débit massique de rémifentanil entre nos deux groupes rémifentanil faible (cible 2ng/ml) et rémifentanil fort (cible 4ng/ml), on constate qu'ils sont relativement faibles, la médiane de débit massique du groupe fort est de 0,165 µg/kg/min ce qui correspond dans notre pratique quotidienne à des doses assez faibles. Cependant la douleur post opératoire était elle aussi assez faible. Les cibles de rémifentanil utilisées dans les études sur le SSI sont variables, une étude a comparé trois groupes de cibles 1, 3 et 5 ng/ml³⁰, une autre étude¹⁹ a comparé 0, 2 et 4 ng/ml ce qui est finalement assez proche de notre étude.

Par ailleurs, avant l'analyse définitive et d'après les premiers résultats, le tétnanos test ne semble pas avoir été un test douloureux standardisé pertinent dans notre étude. En effet avec le moniteur de curarisation utilisé nous n'avons pu réaliser qu'une stimulation tétnanique de 5 secondes ce qui paraît un peu court par rapport aux auteurs qui ont utilisé le tétnanos comme stimulus douloureux standardisé (certains ont utilisé des tétnanos de 15 voire 30 secondes).

Un autre élément impose une discussion : plusieurs études^{41, 42 43} se sont intéressées à l'effet des hypnotiques sur l'inhibition du baroreflexe. Ces études tendent à montrer que l'anesthésie générale et en particulier les hypnotiques tels que le sévoflurane et le propofol auraient un effet presque inhibiteur du baroreflexe cardiaque. Or, l'algorithme CARDEAN est basé sur l'inhibition ou non du baroreflexe cardiaque ce qui peut être un biais dans ce travail. Cependant, les doses de propofol étant comparables entre nos deux groupes, on peut supposer que les deux groupes restent comparables puisque le degré d'inhibition du baroreflexe cardiaque induit par le propofol est à priori équivalent entre les deux groupes.

De plus, les critères d'exclusion de notre étude étaient très stricts, avec l'absence de traitement anti hypertenseur et d'injection per opératoire d'atropine ou d'éphedrine. En effet, de nombreuses causes médicales telles que le diabète, l'utilisation péri-opératoire de bêta-bloquants, ou de drogues parasympatholytiques peuvent affecter le système nerveux autonome. D'autres essais prospectifs randomisés s'avèrent donc nécessaires pour évaluer cet index avec injection d'atropine et/ou d'éphedrine et chez les patients hypertendus traités. De manière étonnante, nous n'avons pas constaté de différence significative en termes de douleur post-opératoire dans les deux groupes de cible en Rémifentanil différentes. Plusieurs hypothèses sont possibles :

- Soit cette chirurgie est peu douloureuse en post-opératoire du fait d'une petite incision et de la libération des racines comprimées qui est antalgique. ⁴⁴
- Soit l'analgésie par paracétamol et nefopam et le relais du rémifentanil par de la morphine étaient suffisants pour calmer les douleurs post opératoires.
- Soit enfin, les deux groupes n'étaient pas suffisamment différents en terme d'analgésie per-opératoire pour conduire à une différence significative de douleur post opératoire.

Enfin, à ce stade d'avancement de l'étude nous avons des données manquantes, résultant d'un dysfonctionnement du finapres ou d'artefacts de l'ECG liés au bistouri électrique qui conduisent à quelques valeurs manquantes de l'index CARDEAN

Le monitoring de la nociception est en plein essor. Des études supplémentaires s'avèrent nécessaires pour que l'index CARDEAN devienne un monitoring utilisé en routine au bloc opératoire.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Marine ROSSI-BLANCHER

TITRE : Evaluation de la nociception per opératoire en Neurochirurgie

La profondeur de l'hypnose et la qualité de la curarisation sont mesurées en routine au cours de l'anesthésie générale avec un appareillage dédié (indice bispectral ou BIS, curamètre), mais peu d'études se sont intéressées à la composante analgésique de l'anesthésie générale. L'objectif principal de cet essai clinique randomisé est d'observer les variations per opératoires de l'index CARDEAN® (Cardiovascular Depth of Anesthesia) à la stimulation nociceptive (laryngoscopie, tétanos induit, incision chirurgicale) et de comparer cette variation selon 2 niveaux d'analgésie déterminés par la concentration-cible en AIVOC (anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration) d'un morphinique d'action ultra-courte, le rémifentanil.

L'effectif de patients nécessaires est de 16 patients répartis en 2 groupes de 8 patients. Les données sont recueillies à l'aide du dispositif Finapres® 2300 (Ohmeda, Madison, WI), et l'ensemble des données circulatoires, respiratoires et neurologiques (BIS) sont envoyées sur un ordinateur portable équipé du système d'acquisition RECAN© (REal time CArdiovascular ANalysis, Alpha-2, Lyon). L'index CARDEAN® est calculé à partir de la pression artérielle systolique battement par battement et de l'intervalle de pouls mesuré entre deux maximums successifs de la pression artérielle systolique ou 2 complexes QRS. Ainsi, l'index CARDEAN® serait un reflet de la balance sympathique/parasymphatique. Les temps opératoires douloureux étudiés sont la laryngoscopie, un tétanos test (50 mA / 100 Hz pendant 5 secondes, appliqué au nerf ulnaire) et l'incision chirurgicale. Le recueil des données s'effectue au cours des 2 minutes précédant le geste douloureux, et pendant une période de 2 à 5 min au cours du geste douloureux.

Après accord du Comité de Protection des Personnes et consentement écrit, il y a actuellement 12 patients (5 femmes / 7 hommes, âge médian 36,5 ans avec des extrêmes allant de 20 à 61 ans) inclus dans cette étude prospective, pour une chirurgie de hernie discale en position genu pectorale, randomisés en 2 groupes : Rémifentanil Faible (concentration-cible 2 ng/ml ; n = 6 patients) et Rémifentanil Fort (concentration-cible 4 ng/ml ; n = 6 patients).

Les deux groupes sont comparables en termes d'âge, de durée d'anesthésie et de chirurgie, de profondeur d'anesthésie, et de curares à l'induction. Il y a une différence significative entre les deux groupes en termes de débit massique de rémifentanil : 0,09 (0,07-0,1) µg/kg/min (groupe Rémi faible) vs 0,165 (0,15-0,24) µg/kg/min (groupe Rémi fort,

p < 0,05). L'essai clinique randomisé étant actuellement toujours en cours de réalisation au bloc de neurochirurgie, la comparaison statistique de l'index CARDEAN entre les 2 groupes de patients sera effectuée à la fin des inclusions. Les résultats présentés dans ce travail sont des exemples de patients enregistrés qui permettent de mettre en évidence l'intérêt de cet algorithme en pratique clinique. Sur quelques données individuelles, on peut constater une élévation de l'index CARDEAN au moment du stimulus douloureux, par rapport à la situation de repos.

Cette étude évalue l'intérêt de l'index CARDEAN dans le monitoring de la nociception per opératoire, domaine dans lequel il n'existe à ce jour pas de matériel de monitoring validé utilisable en routine. Sous couvert d'une validation définitive, cet algorithme aura probablement sa place à l'avenir dans l'arsenal de monitoring en anesthésie réanimation.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 15/3/09

LE DOYEN

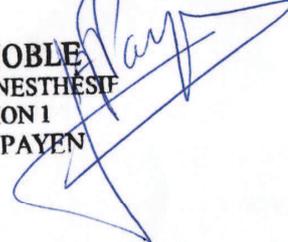
Professeur B. SELE



LE PRESIDENT DE THESE

Professeur JF. PAYEN

CHU GRENOBLE
DÉPARTEMENT ANESTHÉSIE
RÉANIMATION 1
Professeur J.F. PAYEN



BIBLIOGRAPHIE

1. Kumazawa T. Primitivism and plasticity of pain--implication of polymodal receptors. *Neurosci Res* 1998;32(1):9-31.
2. Le Bars D PL. Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs 2001:43-82.
3. Pellat JM, Hodaj H, Alibeu JP, Payen JF, Jacquot C. Hyperalgésie postopératoire, Description clinique, mécanismes et prévention. *Douleurs* 2006;7(1):11-6.
4. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 1993;76(5):1072-8.
5. Constant I, Nghe MC, Boudet L, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *British journal of anaesthesia* 2006;96(5):614-9.
6. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *British journal of anaesthesia* 2003;91(3):347-52.
7. Pomfrett CJ. Heart rate variability, BIS and 'depth of anaesthesia'. *British journal of anaesthesia* 1999;82(5):659-62.
8. Pichot V, Buffiere S, Gaspoz JM, et al. Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomic nervous system activity does not predict arousal from general anesthesia. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2001;48(9):859-63.
9. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86(1):24-33.
10. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanil requirement. *Anesthesia and analgesia* 2003;96(1):33-8, table of contents.
11. Jones RO, Kirkman E, Little RA. The involvement of the midbrain periaqueductal grey in the cardiovascular response to injury in the conscious and anaesthetized rat. *Exp Physiol* 1990;75(4):483-95.
12. Cividjian A, Martinez JY, Combourieu E, et al. Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: a retrospective analysis. *J Clin Monit Comput* 2007;21(2):91-101.
13. Schnider Tw Fau - Minto CF, Minto Cf Fau - Shafer SL, Shafer Sl Fau - Gambus PL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90(6):1502-16.
14. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesthesia and analgesia* 2000;90(1):161-7.

15. Aho AJ, Yli-Hankala A, Lyytikainen LP, Jantti V. Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanyl anaesthesia without neuromuscular block. *British journal of anaesthesia* 2009;102(2):227-33.
16. Luginbuhl M, Rufenacht M, Korhonen I, Gils M, Jakob S, Petersen-Felix S. Stimulation induced variability of pulse plethysmography does not discriminate responsiveness to intubation. *British journal of anaesthesia* 2006;96(3):323-9.
17. Rantanen M, Ypparila-Wolters H, van Gils M, et al. Tetanic stimulus of ulnar nerve as a predictor of heart rate response to skin incision in propofol remifentanyl anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2007;99(4):509-13.
18. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *British journal of anaesthesia* 2004;93(5):645-54.
19. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, et al. Influence of different remifentanyl concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2009;103(4):586-93.
20. Luginbuhl M, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Comparison of five experimental pain tests to measure analgesic effects of alfentanil. *Anesthesiology* 2001;95(1):22-9.
21. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86(4):836-47.
22. Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 1999;82(5):666-71.
23. Liu N, Chazot T, Trillat B, Dumont GA, Fischler M. [Closed-loop titration of propofol guided by the bispectral index]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26(10):850-4.
24. Liu N, Chazot T, Trillat B, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the Bispectral Index for general anaesthesia induction: a prospective randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(6):465-9.
25. Stomberg MW, Sjostrom B, Haljamae H. Routine intra-operative assessment of pain and/or depth of anaesthesia by nurse anaesthetists in clinical practice. *J Clin Nurs* 2001;10(4):429-36.
26. Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, et al. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2006;96(3):367-76.
27. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(4):244-51.

28. Luginbuhl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *British journal of anaesthesia* 2002;89(3):389-97.
29. Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(8):975-85.
30. Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2007;98(4):447-55.
31. Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *British journal of anaesthesia* 2007;98(4):456-61.
32. Seitsonen ER, Korhonen IK, van Gils MJ, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(3):284-92.
33. Souza Neto EP, Neidecker J, Lehot JJ. [To understand blood pressure and heart rate variability]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22(5):425-52.
34. Eckberg DL. Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann Med* 2000;32(5):341-9.
35. Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, Castiglioni P. Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol* 2006;101(2):676-8; discussion 81-2.
36. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009;147(1-2):91-6.
37. Latson TW, McCarroll SM, Mirhej MA, Hyndman VA, Whitten CW, Lipton JM. Effects of three anesthetic induction techniques on heart rate variability. *J Clin Anesth* 1992;4(4):265-76.
38. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 2003;98(1):34-40.
39. Win NN, Kohase H, Yoshikawa F, et al. Haemodynamic changes and heart rate variability during midazolam-propofol co-induction. *Anaesthesia* 2007;62(6):561-8.
40. Wey P.F LC, Martinez J.Y, Cividjian A, Escarment E. Reduction of unexpected movement during Endoscopy using a Cardiovascular Index (CARDEAN). *Anesthesiology* 2008;Submitted.
41. Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y. Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis. *J Clin Anesth* 2006;18(2):87-95.
42. Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesthesia and analgesia* 2005;101(1):97-102, table of contents.

43. Neukirchen M, Kienbaum P. Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia. *Anesthesiology* 2008;109(6):1113-31.
44. Bruder N DH. Anesthésie pour hernie discale. Conférences d'actualisation SFAR 1996:59-70.

ANNEXES

I. ANNEXE 1

FORMULAIRE D'INFORMATION AU PATIENT

Document constitué en application du Code de Santé Publique.

Promoteur de l'étude : CHU Grenoble / DRCI tel : 04 76 76 84 56

Investigateur principal : Professeur Jean-François PAYEN

Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble

Téléphone : 04 76 76 56 35

Titre identifiant la recherche : Evaluation de la nociception per-opératoire en neurochirurgie.

Le Drm'a proposé de participer à une recherche biomédicale organisée par le bloc opératoire de neurochirurgie du C.H.U. de GRENOBLE. Cette étude est réalisée conformément à la loi 2004-806 du 9 08 2004 et en accord avec la déclaration d'Helsinki concernant les bonnes pratiques cliniques.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche et que je peux retirer à tout moment mon consentement sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

J'ai bien reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

BUT DE L'ETUDE

Le but de l'étude est d'évaluer un nouveau dispositif de monitoring qui pourrait mesurer l'intensité de la douleur (nociception) au cours d'une chirurgie sous anesthésie générale.

Ce monitoring permettrait d'optimiser la prise en charge anesthésique et en particulier la prise en charge de la douleur per opératoire.

MONITORING A L'ETUDE

Description du moniteur :

Sous anesthésie générale, avant le début de l'intervention, un capteur est mis en place au niveau d'un doigt. Il permet une mesure de la pression artérielle . Grâce à cette mesure et à l'enregistrement de la fréquence cardiaque, qui est obligatoirement surveillée pendant une anesthésie générale, un logiciel informatique va calculer les variations de ces mesures et les résumer sous la forme d'un index, l'index Cardean. L'étude consiste à observer les variations de cet index (CARDEAN®) aux temps opératoires et anesthésiques douloureux.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude prospective randomisée avec 2 groupes de patients opérés de hernie discale en décubitus ventral qui reçoivent des posologies différentes d'opiacés. Les posologies de chacun des groupes sont des posologies utilisées de manière habituelle en Anesthésie Générale pour la chirurgie de hernie discale.

Déroulement de l'étude

Comme lors de toute chirurgie, vous allez bénéficier d'une consultation d'anesthésie quelques jours avant l'intervention. Nous allons vous proposer de participer à cette étude clinique après avoir renseigné le dossier médical habituel nécessaire pour une anesthésie. Un feuillet d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé vous est remis.

Lors de la visite pré-anesthésique, nous vous rappelons le but de l'étude. Nous vérifions la présence du cahier de recueil des données dans votre dossier. Le formulaire de consentement éclairé signé est archivé (on vous demande de conserver le deuxième exemplaire).

Le déroulement de l'anesthésie générale (choix du protocole, équipement) est standard pour le type de chirurgie que vous devez avoir.

DUREE DE L'ETUDE

Vous serez inclus dans l'étude pour la durée de l'intervention chirurgicale et le passage en salle de réveil.

BENEFICES

Nous voulons savoir si l'algorithme Cardéan peut permettre une évaluation de l'analgésie per opératoire.

CONTRAINTES ET RISQUES

Les contraintes sont celles liées à la présence d'un signal de mauvaise qualité.

Les risques prévisibles sont ceux liés d'une part à la chirurgie et d'autre part à l'anesthésie, qui vous ont été préalablement décrits par le chirurgien et le médecin anesthésiste. Cette étude ne génère pas de processus invasif supplémentaire par rapport à la même chirurgie se déroulant en dehors de l'étude.

PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Grenoble Sud-Est V le 04/03/2009 et d'une autorisation de l'AFSSAPS en date du 04/02/2009.

Le CHU de Grenoble a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des personnes (contrat d'assurance SHAM n° 126959).

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné.

A l'issue de cette recherche vous pourrez être informé de ses résultats globaux, à votre demande. Il n'y a pas d'obstacle à ce que vous participiez à un autre protocole de recherche clinique au cours de l'intervention et des 24 heures qui suivent la fin de l'intervention, à condition que cette recherche n'interagisse pas avec le protocole, notamment l'anesthésie et l'analgésie. Vous ne serez pas inscrit dans le fichier national des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES VOUS CONCERNANT

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Grenoble vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. Ces données seront identifiées par un numéro de code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises (AFSSAPS). Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, cette étude bénéficie de la déclaration MR001 réalisée par le CHU de Grenoble : vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du

Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

EN RESUME

Sur un plan pratique, votre participation à cette étude nous permettra de déterminer la capacité de l'index Cardéan à évaluer la douleur per-opératoire La capacité de cet algorithme à évaluer la douleur aura un intérêt certain pour améliorer les conditions de prise en charge de nos patients opérés sous anesthésie générale.

II. ANNEXE 2

RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DU PATIENT

Titre identifiant la recherche : Evaluation de la nociception per-opératoire en neurochirurgie

Promoteur : CHU de Grenoble, DRCI

Investigateur responsable de l'étude : Professeur PAYEN Jean-François

Coordonnées : Pôle d'Anesthésie-Réanimation
BP 217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09
Tel : 04 76 76 56 35

Service d'hospitalisation : neurochirurgie du CHU de Grenoble

Les objectifs et les modalités de l'étude clinique auquel il m'est proposé de participer m'ont été expliqués par le Docteur

J'ai lu et compris la lettre d'information qui m'a été remise. Les bénéfices éventuels ainsi que les risques ou les désagréments raisonnablement prévisibles m'ont été expliqués. J'ai bien compris que ma participation à cette étude se fait avec mon accord. J'ai « le droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice » (article L1122-1 du code de santé publique) sans que cela influence la qualité des soins qui me seront prodigués. J'en informerai alors le Docteur

J'accepte que les éléments appropriés de mon dossier médical puissent être accessibles aux personnes qui collaborent à l'étude, désignées par l'investigateur principal, le Professeur Jean-François PAYEN, ainsi qu'aux personnes chargées du contrôle de qualité et mandatée par le promoteur, à la condition que mon anonymat soit préservé. J'accepte que les données me concernant puissent faire l'objet d'un traitement informatisé destiné à l'analyse statistique des résultats. Les destinataires des données sont les investigateurs. Conformément à la loi «informatique et libertés» du 6 janvier 1978, je bénéficie d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui me concerne. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « informatique et liberté » s'exerce à tout moment auprès de l'investigateur ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix ou directement.

Je donne ainsi librement mon consentement pleinement éclairé pour ma participation à cette étude clinique. Le fait de signer ce document n'entraîne de ma part aucun renoncement à l'un quelconque de mes droits.

Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, police numéro 126959. L'investigateur principal de cette étude est le Professeur Jean-François PAYEN, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est V a donné un avis favorable en date du 04/03/2009 et l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a donné son autorisation le 04/02/2009. pour la réalisation de cette étude.

Nom et prénom du patient :

Nom de l'investigateur :

Date :

Date :

Signature du patient

Signature de l'investigateur

III. ANNEXE 3

Cahier d'observation des patients

Évaluation de la nociception per-opératoire en neurochirurgie

Identité du patient

Date :

Numéro d'inclusion :

Nom :

Prénom :

ASA :

Sexe :

Poids :

Taille :

Age :

Antécédents cardio-vasculaires : Oui

Non

Traitements à visée cardiaque ? Oui

Non

Durée de l'anesthésie :

Durée de la chirurgie :

IV. ANNEXE 4

***Surveillance En SSPI (à remplir par
l'IADE ou IDE en SSPI)***

Si H0 est l'heure d'arrivée du patient en SSPI,

Noter ici :

- EVA à H0 :/10
- EVA à H0 +15 min :/10
- EVA à H0 + 30 min :/10
- EVA à H0 + 45 min :/10
- EVA à H0 + 60 min :/10

Selon vous le patient était :

Absolument pas algique en post opératoire.

Peu algique en post opératoire.

Algique en post opératoire.

Très algique en post opératoire.

Extrêmement algique en post opératoire.

SERMENT d'HIPPOCRATE



Qui diu et mox iudex, et postquam fideles
Ingenij dotes Hippocraticas dedit.
Dum omni saeditur Phœbus, ô, Cœli propago,
Cœli an quis te reddidit ante opta!

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.