



THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE ANESTHESIE REANIMATION

**Intérêt de l'Analgesia Nociception Index ANI
dans le monitoring de l'analgésie per
opératoire en chirurgie programmée
bariatrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2016 à 16h,

Par
Diane Taing
Née le 12 novembre 1986.

Président du Jury
Professeur Hervé DUPONT

Membres du Jury
Professeur Jean Marc REGIMBEAU
Professeur Emmanuel LORNE
Docteur Yazine MAHJOUB

Directeur de Thèse
Docteur Rachid BADAOU

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Anesthésie-Réanimation
Chef du service de Réanimation Polyvalente
Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations
Assesseur 2^{ème} cycle

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement en Anesthésie et Réanimation dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus.

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chirurgie digestive
Responsable du service de chirurgie digestive
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Anesthésie-Réanimation

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour la qualité de l'enseignement en Anesthésie et Réanimation dont j'ai pu bénéficier.

Recevez ici mes sincères remerciements et mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Anesthésiologie Réanimation, médecine d'urgence

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à mon jury de thèse.
Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour la qualité de
l'enseignement en Anesthésie et Réanimation dont j'ai pu bénéficier. Veuillez trouver ici
l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

Page 5 sur 47

A tous les membres de ma famille que j'aime tout simplement,

Mes parents,

Merci pour votre amour, votre courage, votre éducation, votre simplicité. J'en suis là où je suis grâce à vous. J'espère être à la hauteur dans mon rôle d'accompagnement comme vous avez été si bons dans le vôtre.

Xavier, ma moitié, mon futur mari,

*Comment décrire avec des mots ce que l'on partage depuis bientôt 14 ans.
Merci de m'aimer et de me supporter sans failles depuis tant d'années.*

Que te dire de plus à part que je t'aime, que je suis heureuse et honorée de devenir ta femme et que j'ai hâte de continuer à écrire notre histoire.

Mes frères, mes belles sœurs, mes neveux et nièces,

*Davy, Ousa, Evy, Alexy,
Daniel, Saline, Hanaé, Joshua, Joanie,*

*Anthony, Sarah, Alyssia, Nolan,
Merci pour tout, je sais à quel point il était dur pour vous d'avoir « un pot de colle » comme moi pendant vos jeunes âges. Malgré nos différences, le bourrage de crâne des parents a fonctionné, je déplacerai des montagnes à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit pour vous, il suffit de me le demander.*

Ma belle famille,

*Fabienne, Franck, Laetitia, Sébastien,
Merci de m'avoir intégrée si naturellement à votre petit cocon, d'être implicitement si disponibles, fiables, et à l'écoute. Longues vies à nos réunions improvisées dans ce petit bout de terre qu'on aime tant rue G. Ribatto, à cueillir des framboises et buller au soleil.*

Mémé,

Merci pour ta sincérité, ta générosité, ton intégrité, entre scorpions ça ne pouvait que coller.

Papi, Mamie, France,

Ma famille d'ici et surtout d'ailleurs, grand mère US, oncles, tantes, cousins, cousines,

La grande famille Delannoy,

Merci pour votre accueil, et ces réunions de famille si vivantes, joyeuses et spéciales.

Page 7 sur 47

Monsieur le Docteur Rachid BADAOU
Praticien Hospitalier
Anesthésie-Réanimation
Responsable du module 1

Merci infiniment Rachid de m'avoir encadrée dans ce travail et de m'avoir fait confiance, je n'aurai pu rêver d'un meilleur directeur de thèse.

Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton humeur constante et souvent rieuse, ta sagesse, tes conseils avisés, ça ressemble à du coton égyptien mais c'est de la soie brodée de mes propres mains d'asiatique.

Merci pour tout.

Page 6 sur 47

A mes amis,

Alexandra, Camille,

Merci de partager ma vie, mes joies, mes inquiétudes, mes tristesses depuis maintenant 12 ans. Cette page qui a commencé aux bancs de Larib' se tourne mais l'aventure continue. Vous savez à quel point j'aime déballer mes émotions, alors une fois n'est pas coutume, vous comptez énormément pour moi, j'ai hâte que l'on se retrouve toutes dans la même ville une bonne fois pour toute, et que l'on continue notre chemin, aussi long qu'il puisse être, ensemble.

Julie, Kim Mei,

*Merci de me comprendre si bien malgré nos chemins différents depuis Emilie Brontë. Je ne me lasse pas de nos journées ensemble où rien n'a changé depuis tout ce temps.
Je sais qu'à l'avenir, rien ne va changer pour nos relations aussi spéciales.*

SP, Dom, Norbert,

*Après tant d'efforts, d'heures passées à Medisup à manger, rire, souffrir, voilà la consécration. L'histoire veut que je sois la première d'entre nous à passer ce cap, SOIT.
Merci de votre soutien et de votre compagnie pendant ces années de martyrs, malgré la distance je sais que les liens qu'on a créés ces années là ne se modifieront pas. Vous pourrez toujours compter sur moi.*

Sarah, Estelle,

Sarah, merci d'avoir été si présente pendant mon enfance où nos vies étaient tellement superposables. Merci à toutes les deux pour toutes ces années de jeunesse passées et inoubliables avec vous.

Nolwenn,

*La meilleure coloc de ma vie.
Qu'aurais-je fait sans toi ? Sans nos virées interminables à Auchan, nos soirées looses devant la télé, nos craquages shopping on line ou culinaires, nos rares sorties course à pied d'hiver avec nos frontales quand on était encore motivées...
Avant de commencer cette aventure amiénoise, je ne pensais pas trouver en toi une jumelle de vie, de pensée. Une page se tourne mais une nouvelle commence, à nous la danse, l'escalade, la trans baie, et plus encore !*

Page 8 sur 47

A tous ceux qui m'ont accompagnée tout au long de cet internat,

Abdel,

Merci d'avoir été un allié de taille au cours de ces 5 dernières années, et d'avoir su partager mes rires et me soutenir dans certaines périodes difficiles. Je sais que la communication n'a pas toujours été mon fort, mais soit certain de ma sincérité. Je te souhaite une vie paisible entourée des gens que t'aimes et qui savent te le rendre.

Co internes :

Amandine, Cécile, Kahina, Julien, Mathieu, Stéphane, Thomas,

Pour ces 5 années passées ensemble.

Marie,

Malgré mon entrée en matière il y a 5ans plus que ratée, je pense avoir fait mes preuves.

Merci de me supporter au quotidien, de partager mon jus d'orange et mon muffin.

J'espère que la distance ne cassera pas les liens que l'on a tissés ces dernières années.

J'ai hâte de t'emmener à Paris dans mes quartiers de chinoise te faire découvrir un vrai bubble tea.

Pierre,

Merci pour ta gentillesse, et ton hospitalité quand j'en ai eu besoin. Je n'oublierai jamais ces matins au bloc où ta bouteille d'eau ne te quittait plus.

Romain et Lin,

Merci pour votre gentillesse et pour avoir contribué au recrutement de malades pour l'étude.

Yahya, et tous les autres...

À Cyril Cosse, Merci pour ton temps, ta gentillesse et ton aide précieuse.

À tous les médecins qui m'ont formés,

Youssef, *Merci pour ton soutien, tes conseils, ta confiance, ton calme.*

Ivan, *Merci pour m'avoir accueillie si chaleureusement et toujours dans la bonne humeur dans votre cocon au 3^e étage.*

À l'équipe d'orthopédie : *Edouard, Philippe, Ghada,*

Merci pour votre gentillesse, votre exemplarité, votre investissement.

Et d'autres : *Abou Arab Osama, Badoux Louise, Batt Emmanuelle, Belkahia Radhi, Ben Ammar Ammar, De Broca Bruno, Delcuze Axelle, Draief Anis, Garnier Jérémie, Guilbart Mathieu, Hinarid Sébastien, Hubert Vincent, Jezzaoui Pierre, Kessavane Anitha, Lejeune Vincent, Malaquin Stéphanie, Niouba Alexandre, Ouamri Mehdi, Ouendo Martial, Romby Sophie, Salomon Alexis, Thiel Volker, Urbina Benjamin, etc...*

À la Réa CTV, Moubarak-Daher Mona et al.

Pour cette équipe particulière qui m'a forgée et m'a appris énormément.

À la Réa NeuroChir,

Pour avoir contribué à l'élaboration de ce travail.

À l'équipe de Beauvais,

Mme Guerin, Mr Marianne, Faiza, Romain, Nathalie, Benoit.

À l'équipe de Saint Quentin,

Merci pour votre accueil, bonne humeur et votre pratique de l'anesthésie décomplexée.

IADES

Pour nous avoir pris par la main ou par les poils dans nos débuts, nous avoir enrégé avec vos protocoles de fixation de sparadrap, nous avoir appris à faire des pauses cafés, nous avoir partagé vos expériences, nous avoir aidé dans les moments difficiles de jour comme de nuit, Merci.

Aux chirurgiens,

À ces collègues si différents que l'on côtoie si quotidiennement, que ferions-nous les uns sans les autres ?

Sages femmes,

*À ces femmes qui sont les témoins des miracles quotidiens que représente le début d'une vie, qui peuvent être si géniales et si ***** à la fois...*

À ma fidèle et infatigable 106,

Merci de m'avoir accompagnée tous ces kilomètres à parcourir la Picardie à travers ces champs, ces routes, quelque soit la météo (soleil, pluie, grêle, brouillard...) et à toute heure du jour et de la nuit.

À toutes les personnes qui travaillent au quotidien à l'hôpital, dans l'ombre ou la lumière, qui contribuent au fonctionnement de cette belle structure qui est le témoin d'une humanité préservée où chacun met sa pierre à l'édifice dans le soin à autrui.

À tous ceux que j'ai pu oublier qui ont contribué de près ou de loin à la personne que je suis et au docteur que je vais être, Merci.

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	2
Liste des Abréviations et Unités.....	12
I - Introduction	14
II - Matériel et Méthodes.....	16
A - Matériel et Patients.....	16
1. Dispositif médical à l'étude.....	16
1.1 Rappel physiologique fondamental.....	16
1.2 Moniteur ANI.....	17
2. Description du matériel et des patients.....	21
2.1 Population d'étude.....	22
2.2 Objectifs de l'étude.....	22
2.3 Critères d'évaluation.....	23
3. Déroulement pratique du protocole étudié.....	24
B - Méthodes statistiques utilisées.....	28
III - Résultats.....	29
A - Description de la population d'étude.....	29
B - Résultats du critère jugement principal.....	31
C - Résultats des critères de jugement secondaires.....	32
D - Description des paramètres liés à l'ANI.....	35
IV - Discussion.....	37
A - Validité interne.....	37
B - Validité externe.....	37
C - Limites de l'étude.....	40
V - Conclusion.....	41
Bibliographie.....	42
Annexes.....	45

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET UNITÉS.

AIVOC : Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration
ANI: Analgesia Nociception Index
ARS: Arythmie Respiratoire Sinusale
ASA: Physical status classification system, score de l'American Society of Anesthesiologist
ASC: Aire Sous la Courbe
BIS: Index BISpectral
BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CHU: Centre Hospitalo-Universitaire
CPP: Comité de Protection des Personnes
ECG: Electrocardiogramme
ENS: Échelle Numérique Simple
EP: Embolie pulmonaire
EtCO2 : End tidal CO2
FC: Fréquence cardiaque
FR: Fréquence respiratoire
HF: High frequency
HTA : Hypertension Artérielle
IV (D) : Intra Veineux Direct
LF: Low frequency
Mg : Milligramme
Mins : Minutes
MmHg : millimètre de mercure
µg : Microgramme
NVPO : Nausées Vomissements Post Opératoire
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PEP : Pression expiratoire positive
QSP : Quantité Suffisante Pour
ROC : Receiver Operating Characteristic
RR : Espace RR

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation
SNA: Système Nerveux Autonome
SpO2 : Saturation Pulsée en O2
SSPI : Salle Surveillance Post Interventionnelle
TOF: Train Of Four
TVP : Trombose Veineuse Profonde
VLF : Very Low Frequency
VPN : Valeur Prédictive Négative
VS – AI : Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire.

L'évaluation de la nociception chez le sujet anesthésié repose actuellement sur des critères hémodynamiques peu fiables et peu spécifiques tels que la tachycardie ou l'hypertension artérielle en réponse à un stimulus douloureux. Aucun moniteur d'analgésie n'est utilisé en pratique courante.

Une équipe lilloise a récemment développé un moniteur Métrodoloris® qui évalue la composante parasympathique du contrôle autonome cardiaque. Basé sur l'enregistrement Electrocardiogramme (ECG) et sur une analyse automatisée de la variabilité de la fréquence cardiaque, l'index Analgesia Nociception Index (ANI) pourrait permettre d'apprécier la nociception chez le sujet anesthésié (4).

La prévalence de l'obésité augmente, et la chirurgie bariatrique est en pleine expansion (5)(6). Les patients obèses présentent plus de comorbidités notamment cardiovasculaire (hypertension artérielle) et respiratoire (syndrome restrictif, syndrome d'apnée du sommeil), (7) (8). Du fait de l'augmentation de poids, le volume de distribution des sujets obèses est augmenté, et la pharmacocinétique des médicaments utilisés dont les opioïdes est modifiée par rapport à un sujet non obèse (9).

L'optimisation de l'analgésie per opératoire nous apparaît donc indispensable chez cette population obèse à risque. En effet, un surdosage en morphinique expose le patient à des complications respiratoires en rapport aux effets secondaires connus (hypoventilation alvéolaire, hypoxémie, bradypnée) et un sous dosage en morphinique est à l'origine d'un stress nociceptif pouvant aggraver la morbidité péri opératoire (10).

C'est dans ce contexte que nous avons choisi d'évaluer le moniteur Métrodoloris® permettant une optimisation de l'analgésie per opératoire via l'index ANI chez les patients obèses programmés pour une chirurgie bariatrique au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Amiens-Picardie.

I – INTRODUCTION.

La douleur est définie par l'International Association for the Study of Pain comme : "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes" (1). C'est une expérience consciente, subjective, et complexe associant des composantes physiques, cognitives et émotionnelles.

Chez un sujet anesthésié, inconscient, l'intégration corticale des influx ascendants du message nerveux douloureux n'est pas réalisée. Il est donc plus adéquat, dans le contexte de l'anesthésie générale, de parler de «nociception».

La Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) définit l'anesthésie générale comme un état d'inconscience comparable au sommeil, permettant la réalisation d'un acte chirurgical, obstétrical ou médical (endoscopie, radiologie, etc.), en supprimant la douleur provoquée pendant et en l'atténuant après l'intervention par l'injection de médicaments par la perfusion, et/ou par la respiration (2).

L'anesthésie générale associe une perte de conscience avec amnésie des événements per opératoire, un blocage des réactions nociceptives et parfois un blocage neuromusculaire. Pour assurer ces conditions, trois classes thérapeutiques sont utilisées : les hypnotiques, les morphiniques et les curares. Différents moniteurs sont utilisés dans la pratique quotidienne au bloc opératoire pour optimiser l'hypnose et le blocage neuromusculaire pendant l'intervention respectivement : l'étude du signal électro-encéphalographique par l'index bi spectral (BIS) (3) et le train de quatre (TOF).

II - MATÉRIEL ET MÉTHODE.

A - MATÉRIEL ET PATIENTS.

1. DISPOSITIF MÉDICAL À L'ÉTUDE.

1.1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE FONDAMENTAL.

Le système nerveux autonome est une organisation neurologique complexe responsable de la régulation du fonctionnement des différents organes dont le système circulatoire. Il est composé de deux entités qui interagissent en s'opposant : les systèmes sympathique et parasympathique ; l'activation d'un système s'accompagne de l'inhibition de l'autre et inversement.

L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque (FC) est une méthode reconnue et ancienne d'évaluation de l'influence du contrôle autonome exercé sur le nœud sinusal (11).

L'analyse spectrale de ces variations de la fréquence cardiaque par une transformée de Fourier distingue trois gammes de fréquences sous l'influence de différents systèmes :

- une zone de très basse fréquence (VLF : very low frequency) entre 0,005 et 0,04 Hz plutôt sous la dépendance de facteurs endocriniens et de mécanismes de thermorégulation ;
- une zone de basse fréquence (LF : low frequency) comprise entre 0,04 et 0,15 Hz, dépendant à la fois de l'activité sympathique et parasympathique ;
- une zone de haute fréquence (HF : high frequency) entre 0,15 Hz et 0,4 Hz associée à l'activité parasympathique.

Les variations de basse fréquence de la FC dépendent de l'activité sympathique et parasymphatique. Tandis que les variations de haute fréquence de la FC ne dépendent que du système parasymphatique.

Ces variations de haute fréquence de la FC dépendent essentiellement des mouvements respiratoires (12). L'activation de récepteurs intra pulmonaire au moment de l'inspiration, provoque une inhibition temporaire du système parasymphatique à l'origine d'une augmentation de la FC à chaque inspiration. Ce phénomène est décrit sous le terme d'Arythmie Respiratoire Sinusale (ARS). La balance sympathico-vagale est mesurée par le rapport basse fréquence/haute fréquence de variabilité de la FC (= LF/HF) estimant l'influence relative du contrôle des systèmes sympathique et para sympathique sur le nœud sinusal (13).

La plupart des agents anesthésiques utilisés inhibent de façon dose dépendante le système nerveux sympathique, et diminuent la variabilité de la FC (14). Chez le sujet anesthésié, on observe une diminution des variations haute fréquence de la FC après un stimulus nociceptif correspondant à modification de la balance sympathico-vagale par une diminution du système parasymphatique et par augmentation de l'activité du système sympathique (15).

1.2 MONITEUR ANI : ANALGESIA NOCICEPTION INDEX.

Technologie de base.

Une équipe lilloise a développé récemment un moniteur permettant d'évaluer la composante parasymphatique du SNA par une analyse en temps réel de la variabilité de la FC : le Physiodoloris™ (Metrodoloris, Loos, France) (4).

Sur le signal de l'ECG per opératoire, la fréquence cardiaque, déterminée par l'espace entre 2 ondes R successives (espace RR) était mesurée, filtrée, ré-échantillonnée afin de se soustraire

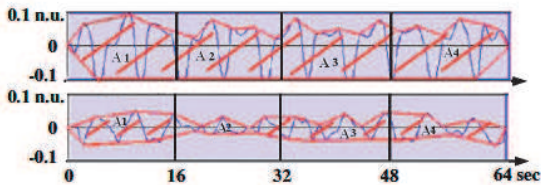


Figure 2 : Séries d'espaces RR filtrés, normalisés, enregistrés, (4).

A1, A2, A3, A4 : Aires entre 2 enveloppes par fenêtre de 16 secondes.

ASC : Aire Sous la Courbe = A1 + A2 + A3 + A4

- Série du haut : tonus parasymphatique prédominant
- Série du bas : aire sous la courbe diminuée, tonus parasymphatique diminué, tonus sympathique augmenté

L'ANI est un index compris entre 0 à 100 qui reflète l'activité du système nerveux parasymphatique.

Études observationnelles évaluant l'ANI.

Une étude observationnelle en SSP1 chez 200 patients après une anesthésie générale montrait une relation inverse entre ANI et Echelle Numérique Simple ENS de la douleur : le seuil ANI < 48 permettait de détecter une douleur d'intensité forte ENS > 7/10 avec une sensibilité (Se) de 92%, une spécificité (Sp) de 82%, une valeur prédictive négative (VPN) 99% avec une aire sous la courbe ROC à 0,91 (16). Une étude observationnelle en chirurgie orthopédique sous anesthésie générale a évalué l'ANI dans la prédiction 5 minutes avant la survenue d'une réaction hémodynamique (augmentation 20% de la PAS ou FC) en rapport avec une balance anti nociception / nociception inadéquate, un seuil ANI < 49 avait une sensibilité à 60%, une spécificité 100%, une VPP 100%, VPN 71%, avec une aire sous la courbe ROC à 0,92 (17).

des artefacts environnementaux mais également des artefacts physiologiques comme par exemple des extrasystoles, Figure 1.

La technique d'analyse détectait l'influence de la respiration sur l'intervalle RR, avec un filtrage HF (0,15-0,5 Hz). Les minima et maxima des variations de l'espace RR en fonction du cycle respiratoire étaient reliés entre eux, formant une enveloppe supérieure et inférieure.

La surface située entre les 2 enveloppes était alors utilisée pour déterminer l'index d'ANI suivant la formule ci-après:

$$ANI = 100 * [(5,1 * ASC \text{ min} + 1,2)] / 12,8.$$

(ASC = Aire Sous la Courbe)

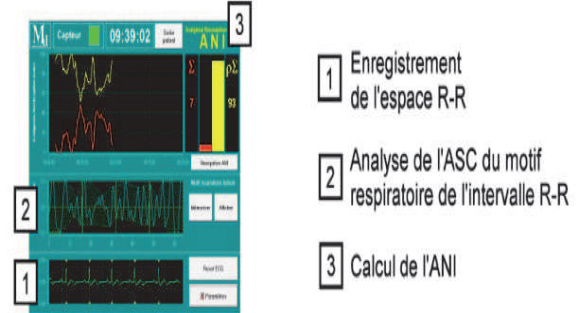


Figure 1 : 3 étapes permettant le calcul de l'ANI.

Plus la surface entre les deux courbes était grande, plus le chiffre d'ANI était grand et plus le tonus parasymphatique était important, Figure 2.

Monitoring par l'ANI.

L'ANI était enregistré à l'aide d'un boîtier relié au moniteur ECG via un convertisseur analogique. Le moniteur Physiodoloris™ (Metrodoloris, Loos, France) de référence Mdoloris Medical Systems: MN-PHY-V1, Fabricant IIE réf. Produit : AFL-08A-N270 ne nécessitait aucune formation particulière ni de calibrage.

La mesure affichée d'ANI représentait la moyenne d'une succession de mesures : chaque mesure élémentaire était réalisée sur 64 secondes, avec 1 seconde de fenêtre glissante.

Le moniteur affichait trois paramètres, Figure 3 :

- **ANI instantané**, en jaune, résultant du processus précédemment décrit, entre 0 et 100.
- **ANI moyenné**, en orange, sur 4 minutes, entre 0 et 100.
- **Energy** : représentait la quantité d'information incluse dans le signal de la variabilité du rythme cardiaque permettant de fournir un chiffre ANI fiable quand il était compris entre [0,05-2,5].

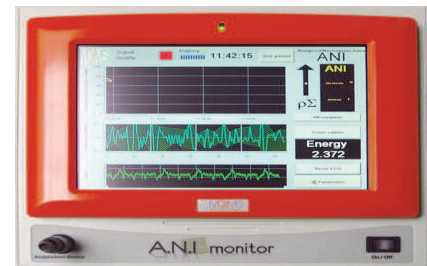


Figure 3 : Moniteur ANI.

Les seuils retenus par le constructeur, représentés dans la figure 4, chez le patient inconscient suggéraient qu'une valeur d'ANI correspondait à :

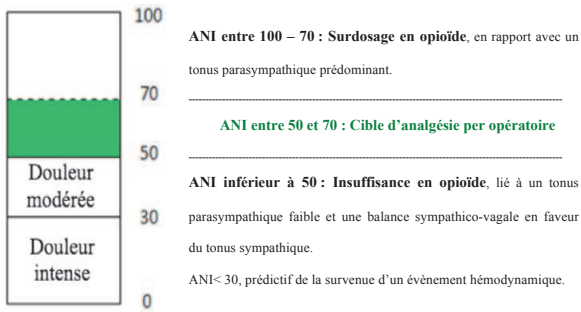


Figure 4 : Interprétation des seuils d'ANI représenté par une échelle entre 0 et 100.

Les limites d'utilisation de l'ANI :

- arythmie, pace maker
 - apnées (ex. : apnée due à l'intubation)
 - circulation extra corporelle, greffe cardiaque
 - utilisation de drogues ayant un effet sur l'activité cardiaque sinusale (atropine, catécholamines)
- Le paramètre ANI n'était interprétable que dans les situations où les stretch receptors pulmonaires enregistraient une dilatation bronchique (que ce soit en ventilation positive ou négative) ou lorsque la boucle réflexe parasympathique pilote le rythme cardiaque via le noeud sinusal.

2. DESCRIPTION DU MATÉRIEL ET DES PATIENTS.

Il s'agissait d'une étude pilote mono centrique ambispective interventionnelle centrée sur un dispositif médical : le moniteur ANI.

2.1 POPULATION À L'ÉTUDE.

Les patients adultes programmés pour une chirurgie bariatrique au CHU Amiens-Picardie, éligibles à l'étude, ont été inclus.

Les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés sont décrits dans le tableau I, ci dessous.

CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES DE NON INCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patients adultes candidats à une chirurgie programmée bariatrique en hospitalisation. ✓ Affiliation à un régime de sécurité sociale. ✓ Consentement oral et écrit donné. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antécédent de douleur neuropathique. ✓ Patient sous morphinique jusqu'à la veille de l'opération. ✓ Patient sous tutelle, curatelle ou privé de liberté. ✓ Conditions ou l'ANI n'étaient pas interprétable : <ul style="list-style-type: none"> - Patient présentant un trouble de rythme cardiaque - Patient présentant un pace maker - Antécédent de greffe cardiaque

Tableau I : Critères d'inclusion et de non inclusion.

Les patients étaient exclus si un événement indésirable imprévisible grave lié à l'anesthésie (par exemple : choc allergique) ou la chirurgie (par exemple : choc hémorragique) se produisait, ou s'il apparaissait en cours d'intervention des conditions où l'ANI n'était pas interprétable (par exemple : passage en arythmie).

Au préalable, pour chaque patient éligible à l'étude, une information claire loyale et intelligible sur l'objectif de la recherche, le déroulement de l'étude, et sur les bénéfices et risques potentiels était donnée. Cette information orale et écrite était délivrée par l'investigateur lors de la consultation d'anesthésie. Un temps de réflexion était laissé aux patients, puis un formulaire de consentement était daté et signé par le patient et par l'investigateur lors de la visite pré-anesthésique.

2.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.

❖ OBJECTIF PRINCIPAL.

L'objectif principal de ce travail était de montrer que le monitoring de l'analgésie per opératoire par le dispositif ANI diminue la consommation de morphinique en peropératoire par rapport au monitoring classique de l'analgésie per opératoire basé les variations hémodynamiques.

❖ OBJECTIFS SECONDAIRES.

Les objectifs secondaires étaient de démontrer que l'optimisation de l'analgésie per opératoire par le dispositif ANI permettait de :

- Réduire le délai d'extubation.
- Réduire la douleur post opératoire à l'arrivée en Salle de Surveillance Post Interventionnelle (SSPI).
- Diminuer le recours à une titration morphinique en SSPI.
- Réduire la durée en SSPI.
- Réduire les effets secondaires liés aux morphiniques en post opératoire immédiat.
- Réduire le nombre de complications respiratoires post opératoires nécessitant un traitement médical.
- Réduire la durée de séjour hospitalier.

2.3 CRITÈRES D'ÉVALUATION.

❖ CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL.

Le critère d'évaluation principal était la consommation totale de morphinique équivalence morphine voie intra veineuse en milligramme (mg) pendant l'intervention chirurgicale.

❖ CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le délai d'extubation : délai entre l'arrêt des anesthésiques et l'extubation, en minutes.
- la douleur à l'arrivée en SSPI évaluée par l'Échelle Numérique Simple (ENS) entre 0 et 10, (18).
- la fréquence de recours à une titration morphinique.
- la consommation moyenne de morphine en SSPI, en mg.
- la durée en SSPI, en minutes.
- les effets secondaires liés aux morphiniques en post opératoire immédiat.
- les complications respiratoires post opératoire lors de l'hospitalisation ayant nécessité un traitement (toute pathologie respiratoire nécessitant une oxygénothérapie, un traitement médical par aérosol, bronchodilatateur, antibiothérapie, ventilation ± invasive).
- la durée de séjour hospitalier, en jours.

3. DÉROULEMENT PRATIQUE DU PROTOCOLE ÉTUDIÉ.

Lors de la consultation pré-anesthésique, les patients éligibles recevaient une information orale et écrite claire sur l'objectif, le déroulement ainsi que sur la modalité de leur participation à l'étude. Nous avons recueilli le consentement écrit, signé et daté par les patients et l'investigateur, lors de la visite pré-anesthésique.

L'ensemble de la population à l'étude a bénéficié du même protocole d'anesthésie standardisé, détaillé dans le tableau II.

PROTOCOLE ANESTHESIQUE STANDARDISÉ	
Prémédication	Gabapentine 600mg, voie orale
Monitoring per opératoire	ECG, SpO2. Pression artérielle non invasive, TOF Watch® et BIS®, Moniteur ANI (dans le groupe ANI), Bas compressif intermittent, Réchauffement externe par Bair Hugger®
Pré oxygénation	Proclive 25° (19), Ventilation Spontanée-Aide Inspiratoire VS-AI avec AI=8 et Pression Expiratoire Positive PEP=6 cm H2O (20)
Induction anesthésique	Sufentanil 0,2 à 0,5µg/kg Propofol 2 à 3 mg/kg Rocuronium 1mg/kg
Prévention NVPO	Dexamethasone 8mg ; Droleptan 1,25mg
Ventilation mécanique	Vt 6 à 8ml/kg poids idéal, PEP 8cmH2O, FR adaptée pour un objectif EtCO2 entre 30 et 35mmHg, (21).
Entretien anesthésique	Desflurane à adapter pour obtenir un BIS entre 40 et 60. Rémifentanyl, mode AIVOC modèle MINTO, (22)(23) à modifier par seuil de concentration cible de 1ng/ml Rocuronium, réinjection par bolus 10mg QSP pour TOF <2/4
Analgésie per opératoire	Paracétamol 1g Néfopam 20mg Contramal 100mg Infiltration des orifices d'incision de coelioscopie par : Ropivacaine 7,5mg/ml, 20ml au total.
Réveil	Sugammadex 2mg/kg lorsque le TOF était supérieur à 2 systématiquement IVD, (24) Arrêt halogénés et Remifentanyl au pansement chirurgical.
Extubation	Patient extubé sur stable.
SSPI	Titration Morphine par bolus de 2mg si ENS>4

Tableau II : Protocole d'anesthésie détaillé standardisé utilisé.

Page 25 sur 47

La quantité de Sufentanil en microgramme (µg) et de Remifentanyl en microgramme (µg) totale administrée en per opératoire étaient comptabilisées. La dose totale en morphinique per opératoire était convertie en équivalence morphine intra veineuse(IV) en milligramme (mg), selon le tableau équivalence opioïde ci dessous, Tableau III, :

Type morphinique	Morphine IV	Fentanyl/Remifentanyl	Sufentanil
Puissance	1	100	1000
Équivalence	1mg = 1000 µg	10 µg	1 µg

Tableau III : Puissance et Equivalence des morphiniques per opératoire utilisés.

L'ensemble des données hémodynamiques telles que la pression artérielle systolique PAS, la pression artérielle diastolique PAD, la fréquence cardiaque FC étaient recueillies chez l'ensemble de la population étudiée.

Les paramètres liés au monitoring de l'ANI tels que l'ANI moyenné, l'ANI instantané et le paramètre Energy étaient recueillis dans le groupe ANI.

L'ensemble des données hémodynamiques (PAS, PAD FC) et des données en rapport avec le moniteur ANI (ANI moyenné, ANI instantané, Energy) étaient recueillies à des moments précis de l'intervention chirurgicale comme décrit ci dessous :

- Avant et après l'induction anesthésique
- Avant et après l'incision chirurgicale
- Au moment de l'insufflation de dioxyde de carbone en rapport avec la coelioscopie
- Puis toutes les 10 minutes après l'insufflation jusqu'à la fin de l'intervention
- Avant et après l'extubation

Une fois l'intervention chirurgicale réalisée les patients étaient transférés en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI).

Page 27 sur 47

Le poids utilisé pour l'administration des drogues per opératoire était le poids corrigé, dont la formule est, (24) :

$$\text{Poids Corrigé} = \text{Poids idéal} + 0.4 \times (\text{Poids réel} - \text{Poids idéal}) \text{ (kg)}$$

Où d'après la formule de Lorentz :

$$\text{- Poids idéal chez l'homme} = \text{Taille (cm)} - 100 - [(\text{Taille (cm)} - 150) / 4] \text{ (kg)}$$

$$\text{- Poids idéal chez la femme} = \text{Taille (cm)} - 100 - [(\text{Taille (cm)} - 150) / 2.5] \text{ (kg)}$$

Seule la stratégie d'administration des morphiniques per opératoire était différente selon les deux groupes. Les patients inclus étaient répartis en deux groupes :

- **Groupe Contrôle** : le moniteur ANI n'était pas mis à disposition, l'administration de morphinique per opératoire était guidée par les variations hémodynamiques du patient selon la méthode de référence. La constatation d'un épisode hémodynamique per opératoire correspondant à une élévation des chiffres de pression artérielle systolique (PAS) ou de fréquence cardiaque (FC) à plus de 20% par rapport aux chiffres de base motivait l'augmentation de débit de l'administration morphinique.

Ces patients étaient inclus avant la mise en place du monitoring par ANI.

- **Groupe ANI** : le moniteur ANI était installé avant l'induction anesthésique et visible de l'investigateur. L'administration de morphinique per opératoire était guidée par les chiffres de l'ANI moyenné dont la réévaluation se faisait en fonction des temps opératoires notables et par la suite, par intervalle de 10 minutes.

Un chiffre d'ANI < 50 signifiait une analgésie insuffisante, le débit de l'administration du Remifentanyl était augmenté de 1ng/ml concentration cible.

Un chiffre d'ANI > 70 signifiait un surdosage en morphinique et une réduction du débit de Remifentanyl de 1ng/ml était réalisée.

Page 26 sur 47

L'évaluation de la douleur à l'arrivée en SSPI était réalisée par échelle numérique simple (ENS).

La sortie de la SSPI était validée par l'association d'un Score d'Aldrete modifié > 9 (25), Annexe 1, une ENS inférieure à 3/10, l'absence de nausées vomissement post opératoire (NVPO) et l'absence d'anomalie du site opératoire.

B - MÉTHODES STATISTIQUES UTILISÉES.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Système SAS (SX64_SRV12).

Les variables quantitatives sont décrites en moyennes ± écarts type ou médianes [25° -75° percentiles] selon leurs distributions. Les variables qualitatives sont décrites en valeurs absolues (pourcentage) avec leur intervalle de confiance (IC) à 95%.

Analyse du critère de jugement principal :

L'hypothèse d'une différence de consommation de morphinique équivalence morphine intra veineuse (H1) sera évaluée avec le test de Student pour échantillons indépendants ou avec le test de Wilcoxon selon le caractère gaussien des distributions de consommation de morphine. Le risque de première espèce sera bilatéral et fixé à 5%. Le seuil de significativité est fixé pour une valeur de p < 0,05.

Analyse des critères de jugement secondaires :

- La comparaison des variables quantitatives telles que l'EVS à l'arrivée en SSPI, le délai de d'extubation, la consommation moyenne de morphine en SSPI, la durée en SSPI entre les deux groupes, et la durée d'hospitalisation sera faite à l'aide du test de Student pour échantillons indépendants ou avec le test de Wilcoxon selon le caractère.

Page 28 sur 47

- La comparaison des variables qualitatives telles la fréquence de recours à une titration morphinique en SSPI, les effets secondaires liés aux morphiniques, et les complications respiratoires sera faite avec le test de Khi-deux ou avec le test de Fisher.

III – RÉSULTATS.

A – DESCRIPTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE.

Notre population d'étude comprenait 80 patients inclus dont 40 patients dans le groupe Contrôle et 40 patients dans le groupe ANI, tous opérés d'une chirurgie bariatrique programmée par sleeve gastrectomie au CHU d'Amiens-Picardie de janvier à août 2016.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes Contrôle et ANI sur l'ensemble des caractéristiques démographique de la population étudiée, représentées dans le tableau III, hormis sur un seul critère : le tabagisme.

En effet, il y avait significativement plus de fumeurs dans le groupe ANI n = 15 (37,5%) versus n = 5 (2,5%) dans le groupe contrôle, $p=0,003 < 0,05$.

Il n'y avait pas de différence significative sur la durée de l'intervention chirurgicale entre les deux groupes : elle était en moyenne de 61,15 ± 20,12 mins dans le groupe Contrôle versus 65,83 ± 18,03 mins dans le groupe ANI, $p=0,27 > 0,05$.

La dose totale administrée d'éphédrine et de néosynéphrine per opératoire n'était pas significativement différente entre les deux groupes :

- Dose moyenne éphédrine (mg) : 14,85 ± 11,04 mg dans le groupe Contrôle versus 12,38 ± 8,94 dans le groupe ANI, $p=0,45 > 0,05$.
- Dose néosynéphrine (µg) (médiane ; [25^e, 75^e] ; [min, max]) : 0 ; [0,0] ; [0,350] µg dans le groupe Contrôle versus 0 ; [0,0] ; [0,200] µg, $p=0,49 > 0,05$.

B – RÉSULTATS SUR LE CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL.

La consommation de morphinique totale équivalence morphine IV était statistiquement augmentée dans le groupe ANI 112,50 ± 82,77 mg par rapport au groupe contrôle 70,33 ± 61,86 mg, $p = 0,0119 > 0,05$.

Il existait une surconsommation statistiquement significative de + 59,96 % dans le groupe ANI par rapport au groupe contrôle, Figure 5.

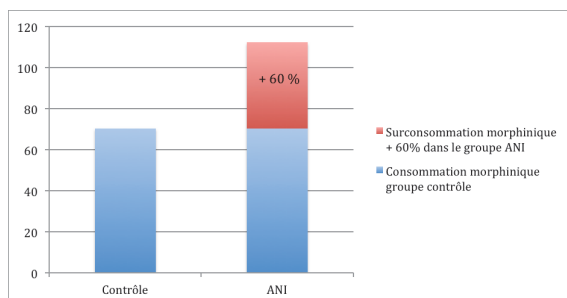


Figure 5 : Diagramme représentant la consommation de morphine IV par opératoire équivalence morphine IV (en mg) du groupe ANI par rapport au groupe Contrôle.

La consommation de morphinique totale équivalence morphine IV pondérée par le poids corrigé et par la durée de l'intervention était statistiquement plus importante dans le groupe ANI 1,21 ± 0,69mg/kg/h par rapport au groupe contrôle 0,85 ± 0,77 mg/kg/h, $p = 0,0359 > 0,05$.

Variables	Groupe Contrôle N = 40	Groupe ANI N = 40	P >0,05
Homme	13 (32,5%)	9 (22,5%)	0,32
Age (années)	42,30 ± 9,79	41,40 ± 10,58	0,70
BMI (kg/m2)	44,90 ± 5,67	45,03 ± 7,49	0,95
Poids réel (kg)	126,90 ± 21,19	123,80 ± 20,49	0,49
Poids corrigé (kg)	87,06 ± 10,92	84,32 ± 9,41	0,36
ASA			0,09
ASA 1	0	1 (2,5 %)	-
ASA 2	30 (75%)	21 (59,5%)	-
ASA 3	10 (25%)	18 (45%)	-
HTA	14(35%)	16(40%)	0,64
Cardiopathie ischémique	3 (7,5%)	2 (5%)	0,51
TVP/EP	1(2,5%)	1(2,5%)	0,51
Asthme	5(12,5%)	2(5%)	0,24
BPCO	1(2,5%)	0	0,31
SAOS non appareillé	3(7,5%)	4(10%)	0,28
SAOS appareillé	12(30%)	11(27,5%)	0,81
Tabagisme	4(10%)	15(37,5%)	0,003
Éthylisme	1(2,5%)	1(2,5%)	0,51
Hernie hiatale	0	2(5%)	0,25
Ulcère gastro duodénal	2(5%)	4(10%)	0,39
Reflux gastro-oesophagien	6(15%)	2(5%)	0,14
Diabète non insulino-requérant	8(20%)	4(10%)	0,21
Diabète insulino-dépendant	2(%)	0	0,25
Dyslipidémie	6(15%)	6(15%)	0,24
Prise de bêta-bloquant	8(20%)	3(7,5%)	0,10

Tableau III : Caractéristiques démographiques des patients inclus.

Concernant le type de morphinique utilisé, il y avait une consommation de Sufentanil statistiquement plus importante dans le groupe contrôle 47,75 ± 9,67 mg versus 36,30 ± 10,57 dans le groupe ANI, $p < 0,0001$. Cela représentait 67,89% de la consommation morphinique totale per opératoire dans le groupe contrôle versus 23,98% de la consommation morphinique totale per opératoire dans le groupe ANI, Figure 6.

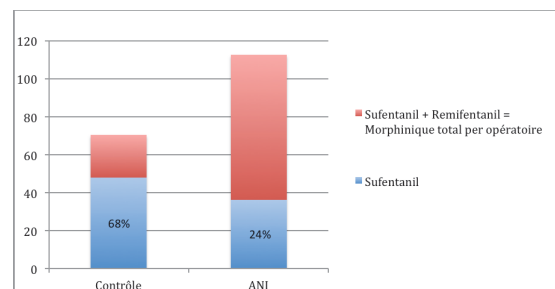


Figure 6 : Diagramme représentant la proportion de Sufentanil et Remifentanil dans la consommation morphinique totale per opératoire dans les groupes Contrôle et ANI.

C – RÉSULTATS SUR LES CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES.

❖ DÉLAI D'EXTUBATION.

Il n'y avait pas de différence significative du délai d'extubation entre les deux groupes : il y avait une durée de 10,85 ± 4,79 mins entre l'arrêt des anesthésiques et l'extubation dans le groupe Contrôle versus 9,2 ± 2,63 mins dans le groupe ANI, $p = 0,06 > 0,05$.

❖ DOULEUR POST OPÉRATOIRE.

Il n'y avait pas de différence significative dans la première évaluation de la douleur par Echelle Numérique Simple (ENS) à l'arrivée en SSPI entre les deux groupes Contrôle et ANI : elle était de 0 [0-2] dans le groupe Contrôle versus 0 [0-3] dans le groupe ANI, $p = 0,25$.

Il existait une proportion significativement plus importante qui avait recours à la titration morphinique : 22 patients (27,5%) dans le groupe ANI vs 13 patients (16,25%) dans le groupe contrôle, $p = 0,0425$, Tableau IV.

Variable	Groupe Contrôle N = 40	Groupe ANI N = 40	Total
Pas de titration morphinique en SSPI	27 (33,75%)	18 (22,5%)	45 (56,25%)
Recours à la titration morphinique en SSPI	13 (16,25%)	22 (27,5%)	35 (43,75%)
Total	40 (50%)	40 (50%)	80 (100%)

Tableau IV : Proportion de patients ayant recours ou non à une titration morphinique en SSPI, $p = 0,0425$.

Il n'y avait pas de différence significative concernant la dose moyenne de morphine administrée en SSPI entre les deux groupes : 2,7mg [0-5,25] dans le groupe contrôle versus 2,975 [0-5,25] dans le groupe ANI, $p = 0,775 > 0,05$.

La dose totale de morphinique utilisée en per opératoire et SSPI était significativement plus importante dans le groupe ANI 115,50 ± 82,71 mg vs 73,03 ± 61,62 mg dans le groupe Contrôle, $p = 0,01 < 0,05$.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les effets secondaires liés aux morphiniques (Bradycardie, Bradypnée, NVPO nécessitant traitement, Prurit, Rétention aigue d'urine), Tableau V.

D – DESCRIPTION DES PARAMÈTRES LIÉS À L'ANI.

Les paramètres hémodynamiques ont été recueillis dans l'ensemble de la population d'étude et sont représentés dans la figure 5, tandis que les paramètres concernant l'ANI ont été recueillis uniquement dans groupe ANI et sont représentés dans le tableau VII.

On a observé que l'ensemble des valeurs moyennes d'ANI moyennés et instantanés recueillis se trouvaient dans l'intervalle d'optimisation analgésique entre 50 et 70.

Il n'y a eu aucun échec de monitoring par ANI chez les 40 patients inclus, et le signal pour chaque monitoring était de bonne qualité car aucune valeur d'Energy n'était au-delà des seuils recommandés par le constructeur [0,05-2,5].

L'administration d'éphedrine ou de néosynéphrine per opératoire n'a pas affecté l'interprétation de l'ANI car les chiffres d'Energy ne dépassaient pas la fourchette recommandée par le constructeur rappelée ci dessus.

Nous avons testé l'hypothèse suivante : un seuil d'ANI instantané ou moyenné < 50 mesuré avant ou après l'extubation pourrait être un facteur prédictif d'une douleur post opératoire intense avec une évaluation à l'échelle numérique simple cotée à plus de 3/10 .

Les résultats non représentés ici, montraient que l'ANI instantané ou moyenné < 50 mesuré avant ou après l'extubation n'était pas prédictif d'une douleur post opératoire modérée à intense en Salle de Surveillance Post Interventionnelle (SSPI).

Variabiles	Groupe Contrôle N = 40	Groupe ANI N = 40	P
Bradycardie, FC < 40bpm	0	0	-
Bradypnée, FR < 10/min	0	0	-
NVPO nécessitant un traitement	6 (15%)	6 (15%)	0,24
Prurit	0	0	-
Rétention aigue d'urine	3 (7,5%)	1 (2,5%)	0,25

Tableau V : Comparaison des effets secondaires liés aux morphiniques entre les groupe Contrôle et ANI.

❖ DURÉE EN SSPI.

Les patients dans le groupe ANI restaient significativement plus longtemps en SSPI 143,5 mins [110-203,5] vs 128 mins [100-154] dans le groupe Contrôle soit 15,5 minutes en plus dans le groupe ANI, $p = 0,04 < 0,05$.

❖ COMPLICATIONS RESPIRATOIRES POST OPÉRATOIRES ET DURÉE DE SÉJOUR.

Il n'y avait pas de différence significative concernant l'incidence de complications respiratoires post opératoire pendant l'hospitalisation nécessitant un traitement : aucun patient dans le groupe Contrôle vs 3 patients (7,5%) dans le groupe ANI, $p = 0,12 > 0,05$.

La durée de séjour hospitalier était similaire dans les deux groupes : elle était en moyenne de 2,50 ± 1,18 jours dans le groupe Contrôle versus 2,30 ± 0,70 jours dans le groupe ANI, $p = 0,31 > 0,05$.

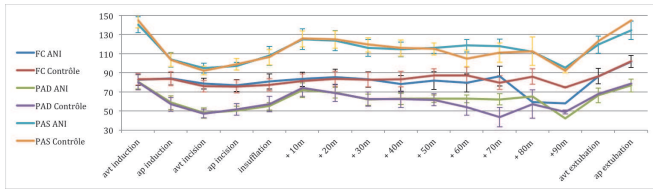


Figure 7. Évolution des paramètres hémodynamiques, selon différents moments de l'intervention chirurgicale, n= 80.

	Avant Induction	Avant Induction	Avant Induction	Après Induction	Insufflation	+ 10min	+ 20min	+ 30min	+ 40min	+ 50min	+ 60min	+ 70min	+ 80min	+ 90min	Avant extubation	Après extubation
AN1	68,75	60,92	58,75	55,82	53,62	56,10	60,10	60,72	59,55	61,70	59,33	64,66	54	56	59,02	58,10
Moyenné (min-max)	±15,48 (36-94)	±18,13 (20-96)	±15,67 (21-100)	±14,51 (22-88)	±14,38 (28-85)	±16,22 (30-94)	±15,92 (32-98)	±16,32 (37-99)	±15,22 (30-93)	±14,64 (43-96)	±16,54 (41-93)	±20,62 (35-86)			±13,23 (29-85)	±12,05 (35-98)
AN1 Instantané	67,82	60,30	58,72	55,35	54,6	57,1	58,02	60,97	58,66	61,76	58,75	56,60	52	54	58,52	56,70
Instantané (min-max)	±15,75 (31-98)	±19,01 (23-95)	±15,63 (25-99)	±14,98 (25-100)	±16,33 (23-100)	±18,11 (21-100)	±14,84 (30-98)	±16,36 (33-98)	±14,40 (31-91)	±16,65 (41-97)	±12,31 (46-83)	±22,06 (23,85)			±12,91 (22-80)	±13,01 (27-93)
Energy	0,77	0,71	0,57	0,67	0,62	0,64	0,57	0,55	0,55	0,61	0,53	0,52	0,81	0,32	0,60	0,67
écart type	± 0,38	±0,40	±0,42	±0,41	±0,39	±0,45	±0,33	±0,33	±0,40	±0,43	±0,42	±0,48			±0,37	±0,35

Tableau VII. Évolution de l'ANI selon différents moments de l'intervention chirurgicale, n=40

IV - DISCUSSION

L'optimisation de l'analgésie par le moniteur ANI, en chirurgie bariatrique programmée a montré une consommation de morphinique per opératoire augmentée de 60% par rapport au groupe contrôle.

A – VALIDITÉ INTERNE.

Utilisant un dispositif totalement non-invasif ciblé sur l'optimisation de l'analgésie, les accords des patients n'étaient pas difficiles à obtenir. Les critères d'inclusion ciblaient une population de chirurgie bariatrique, ce qui permettait d'avoir une population homogène de patients. Le protocole utilisé dans notre étude comprenait des algorithmes simples d'optimisation analgésique pour chacun des groupes. L'optimisation analgésique per opératoire semblait efficace car l'ANI moyenné et instantané était compris entre 50 et 70 pendant toute l'intervention chirurgicale. Aucun échec de monitoring par ANI n'a été observé dans notre étude. Bien que le résultat ne soit pas significatif, il existait une tendance qui montrait que le monitoring per opératoire de l'analgésie par l'ANI permettait de réduire le délai d'extubation.

B – VALIDITÉ EXTERNE.

L'objectif initial était de démontrer qu'en utilisant le moniteur ANI, la prise en charge de la nociception permettrait une anticipation des réactions hémodynamiques per opératoire, et l'administration des morphiniques pendant l'intervention chirurgicale en serait optimisée et diminuée. Dans ce sens, une étude pilote française non publiée a montré une épargne

Sufentanil) entre les deux molécules représente également des arguments autres pouvant expliquer la surconsommation de morphinique per opératoire, un recours à une titration augmentée en SPPI et une durée en SSPI prolongée dans le groupe ANI (30).

L'équipe de Jeanne et al. ont analysé les modifications de l'ANI au cours de chirurgie abdominale par coelioscopie et ont démontré que l'insufflation induisant une chute de l'ANI de 60 à 50 (31). La coelioscopie en induisant des modifications du tonus sympathico-vagal en rapport avec le pneumopéritoine, a pu surestimer des valeurs d'ANI inférieur à 50 en rapport avec un tonus sympathique prédominant sans réelle augmentation de la nociception per opératoire. Cela représente une des causes pouvant expliquer une surconsommation de morphinique dans notre groupe ANI.

Une équipe Brésilienne a comparé l'administration en AIVOC du Remifentanyl vs Sufentanil en chirurgie coelioscopie abdominale et ils ont démontré que la douleur post opératoire était augmentée dans le groupe Remifentanyl, qu'un recours à une titration morphinique était plus fréquent dans ce groupe majorant l'incidence des nausées et la durée en SSPI (30).

Malgré une consommation morphinique plus importante dans le groupe ANI, nous n'avons pas retrouvé de différences entre les deux groupes sur l'évaluation de la douleur à l'arrivée en SSPI comme l'a démontré Szentel et al. en chirurgie laparoscopique pour cholecystectomie (27), ni de différence concernant les effets secondaires (nausées, vomissements, rétention aigue d'urine, bradycardie, bradypnée, prurit) (30).

L'ANI moyenné et/ou instantané < 50 mesuré avant ou après l'extubation n'était pas un facteur prédictif de douleur post opératoire modérée à sévère dans notre étude contrairement aux résultats retrouvés par l'équipe de Boselli et al (32).

morphinique de 35% chez les patients opérés d'une chirurgie abdominale carcinologique par laparotomie de plus de deux heures grâce au moniteur ANI (26).

Dans notre étude, nous avons retrouvé une surconsommation de morphinique per opératoire de 60% dans le groupe optimisation de l'analgésie per opératoire par ANI moyenné par rapport au groupe contrôle.

Ce résultat est intéressant car aucune étude à notre connaissance n'a montré de résultat similaire. Szentel et al. ont mené une étude évaluant si l'optimisation analgésique par le moniteur ANI en chirurgie laparoscopique pour cholecystectomie permettait de réduire la douleur post opératoire (27). Ils n'ont pas retrouvé de différence de consommation morphinique entre les deux groupes.

Plusieurs études observationnelles ont démontré que le moniteur ANI permettait de prédire un événement hémodynamique per opératoire sous anesthésie générale en rapport avec une balance nociception/anti nociception inadéquate (28) (29). En effet, Boselli et al. ont démontré que l'ANI avec un seuil inférieur ou égale à 55 permettait de prédire avec 5 minutes d'avance une réponse hémodynamique correspondant à une augmentation de la PAS ou FC de plus de 20% (29). Le monitoring par l'ANI nous a permis de détecter précocement des événements nociceptifs sans réactions hémodynamiques visibles, et la surconsommation morphinique observée dans notre étude en est probablement la conséquence.

Dans notre population étudiée, le profil des morphiniques per opératoire utilisés était différent entre les deux groupes : le groupe contrôle a bénéficié d'une analgésie avec une majorité de Sufentanil tandis que le groupe ANI a bénéficié d'une analgésie avec une majorité de Remifentanyl. La différence de pharmacocinétique (effet on-off du Remifentanyl vs effet antalgique résiduel du Sufentanil), de modalité d'administration (Remifentanyl en mode AIVOC vs Sufentanil en bolus), de puissance (Remifentanyl 10 fois moins puissant que

C – LES LIMITES DE L'ÉTUDE.

Notre travail présentait plusieurs limites qu'il faut souligner.

Premièrement, il s'agissait d'une étude ambispective non randomisée, comprenant des biais notamment sur la comparaison des deux groupes et sur le recueil rétrospectif. En effet, une étude randomisée aurait donné à l'étude un meilleur niveau de preuve. Un protocole d'étude randomisée concernant l'optimisation analgésique utilisant l'ANI en chirurgie bariatrique a reçu l'accord favorable du Comité de Protection des Personnes et est en attente de l'accord de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments pour être mis en place dans notre centre.

Deuxièmement, le caractère mono centrique de notre travail induit un effet centre et les biais associés. Troisièmement, le groupe d'attribution était connu de l'investigateur pouvant entraîner un biais d'évaluation. Quatrièmement, la population choisie d'obèse ne s'intéresse qu'à une partie particulière d'obèse ayant une obésité morbide ou présentant des comorbidités menant à une chirurgie spécifique que représente la sleeve gastrectomie, ce qui limitait son interprétation au reste de la population obèse. Cinquièmement, la chirurgie par coelioscopie n'est probablement idéale dans l'évaluation du moniteur ANI dans l'optimisation analgésique et opératoire compte tenu des effets liés au pneumopéritoine sur le tonus sympathico-vagal. Sixièmement, bien qu'il n'y ait pas de différence à l'évaluation de la douleur en SSPI entre les deux groupes, il aurait été intéressant d'évaluer la satisfaction de la prise en charge analgésique chez ces patients chez qui un moniteur d'optimisation analgésique est testé.

V - CONCLUSION

L'optimisation de l'analgésie par l'ANI en chirurgie bariatrique programmée n'a pas démontré de réduction de consommation de morphinique per opératoire mais une augmentation. Cette surconsommation morphinique ne s'accompagnait pas d'augmentation des effets secondaires liés aux morphiniques ni d'augmentation des complications respiratoires post opératoires ou de la durée de séjour.

Il existait cependant une tendance non significative à un délai d'extubation plus court dans le groupe ANI.

Le monitoring par l'ANI est simple d'utilisation, sans réelle limitation hormis celles en rapport avec les limites de mesure ou d'interprétation de l'ANI.

Il serait intéressant de voir si l'optimisation de l'analgésie per opératoire par le moniteur ANI permettrait un meilleur niveau de satisfaction de la prise en charge de la douleur chez ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAUTE AUTORITE DE SANTE - douleur_chronique_synthese.pdf [Internet]. [cité 18 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf
2. Information médicale sur l'anesthésie [Internet]. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. [cité 20 août 2016]. Disponible sur: <http://sfar.org/pour-le-grand-public/information-medicale-sur-lanesthesie/>
3. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003843.
4. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2010;2010:1194-7.
5. J.-M. Catheline, J. Roussel, J. Bénichou - Traitement chirurgical de l'obésité- Surgical treatment of obesity, *Reanimation-Vol15-N6-p433_438.pdf* [Internet]. Disponible sur: http://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0611-Reanimation-Vol15-N6-p433_438.pdf
6. C. Schaaf, A. Iannelli, J. Gugenheim - État actuel de la chirurgie bariatrique en France -Bariatric Surgery in France: Actual State C Schaaf, A Iannelli, J Gugenheim. [Internet]. Disponible sur: http://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005_2015_14_2_104x107.pdf
7. Luce JM. Respiratory complications of obesity. *Chest.* oct 1980;78(4):626-31.
8. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth.* 7 janv 2000;85(1):91-108.
9. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg.* déc 1991;73(6):790-3.
10. Combes X, Cerf C, Bouleau D, Duvaldestin P, Dhonneur G. The effects of residual pain on oxygenation and breathing pattern during morphine analgesia. *Anesth Analg.* janv 2000;90(1):156-60.
11. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1 mars 1996;93(5):1043-65.
12. Pichon A. Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. janv 2007;102(1):503.
13. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* oct 1994;90(4):1826-31.
14. Widmark C, Olaison J, Reftel B, Jonsson LE, Lindencrantz K. Spectral analysis of heart rate variability during desflurane and isoflurane anaesthesia in patients undergoing arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand.* févr 1998;42(2):204-10.

15. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci Basic Clin.* 11 mai 2009;147(1-2):91-6.
16. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth.* sept 2013;111(3):453-9.
17. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain.* déc 2014;30(12):1084-8.
18. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* juin 2011;41(6):1073-93.
19. Dixon BJ, Dixon JB, Carden JR, Burn AJ, Schachter LM, Playfair JM, et al. Preoxygenation is more effective in the 25 degrees head-up position than in the supine position in severely obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* juin 2005;102(6):1110-1115; discussion 5A.
20. Delay J-M, Sebbane M, Jung B, Nocca D, Verzilli D, Pouzeratte Y, et al. The effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation to enhance preoxygenation in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesth Analg.* nov 2008;107(5):1707-13.
21. Pelosi P, Gregoretti C. Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* juin 2010;24(2):211-25.
22. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology.* janv 1997;86(1):24-33.
23. Kunisawa T, Mitamura S, Hanada S, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H. Ideal body weight-based remifentanyl infusion is potentially insufficient for anesthetic induction in mildly obese patients. *J Anesth.* oct 2012;26(5):790-3.
24. Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia.* août 2011;66(8):721-5.
25. Aldrete JA, Koulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg.* déc 1970;49(6):924-34.
26. A. Dubuisson, I. Dugueyx - <https://reanesth.chu-bordeaux.fr/JARCA/JARCA-2015/Symposium-IADE/A.Dubuisson,-I.Dugueyx.pdf/> [Internet]. [cité 1 sept 2016]. Disponible sur: <https://reanesth.chu-bordeaux.fr/JARCA/JARCA-2015/Symposium-IADE/A.Dubuisson,-I.Dugueyx.pdf/>
27. Szentl JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 4 janv 2015;114(4):640-5.
28. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand.* janv 2014;58(1):74-9.
29. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (ΔANI). *J Clin Monit Comput.* 7 nov 2015;

ANNEXES

Annexe 1 : Score d'Aldrete modifié, sortie de SSPI si supérieur ou égale à 9/10, (25).

Activité	Signes Cliniques	Score
Activité motrice	Bouge volontairement ou en réponse à un ordre les 4 extrémités	2
	Bouge volontairement ou en réponse à un ordre les 2 extrémités	1
	Bouge volontairement ou en réponse à un ordre : aucunes extrémités	0
Respiration	Capacité normale à inspirer profondément et à tousser	2
	Dyspnée, respiration superficielle ou limitée	1
	Apnéique	0
Activité circulatoire	TA \pm 20mmHg du niveau pré anesthésique	2
	TA \pm 20 à 50 mmHg du niveau pré anesthésique	1
	TA \pm 50mmHg du niveau pré anesthésique	0
Conscience	Totalement éveillé	2
	Réponse aux ordres simples	1
	Pas de réponse	0
SpO2	SpO2 > 92% an air ambiant	2
	Besoin d'une oxygénothérapie pour maintenir SpO2 > 90%	1
	SpO2 < 90% même avec oxygénothérapie	0

INTÉRÊT DE L'ANALGESIA NOCICEPTION INDEX ANI DANS LE MONITORAGE DE L'ANALGÉSIE PER OPÉRATOIRE EN CHIRURGIE PROGRAMMÉE BARIATRIQUE.

RÉSUMÉ

Introduction : À ce jour, aucun outil n'est utilisé en pratique quotidienne pour évaluer la nociception per opératoire et optimiser l'administration des morphiniques sous anesthésie générale. Le moniteur Métrodoloris®, récemment développé, mesure l'Analgesia Nociception Index (ANI). L'ANI, basé sur la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque (FC), est un index estimant la balance nociception/anti nociception, par une mesure normalisée de la composante parasympathique du Système Nerveux Autonome (SNA).

Matériel et Méthodes : Il s'agissait d'une étude interventionnelle ambispective mono centrique centrée sur un dispositif médical : moniteur ANI. Les patients majeurs programmés pour une chirurgie bariatrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens-Picardie étaient inclus et comparés à un groupe contrôle. L'objectif principal de l'étude était de montrer que l'optimisation per opératoire de l'analgésie par le moniteur ANI permettait de réduire la consommation de morphinique durant l'intervention chirurgicale.

Résultats : Il existait une consommation statistiquement augmentée de morphinique équivalence morphine intra veineux (IV) per opératoire dans le groupe ANI : elle était de $112,50 \pm 82,77$ mg dans le groupe ANI (n=40) versus $70,33 \pm 61,86$ mg dans le groupe contrôle (n=40), $p = 0,0119 > 0,05$, soit plus de + 59,96 % dans le groupe ANI par rapport au groupe contrôle.

Conclusion : L'optimisation de l'analgésie per opératoire par le moniteur ANI n'a pas démontré d'efficacité dans la réduction de consommation morphinique per opératoire en chirurgie bariatrique programmée.

5 mots clés : Analgésie, Mesure de la douleur, Nociception, Analgésique Morphinique, Chirurgie Bariatrique.

INTEREST OF ANALGESIA NOCICEPTION INDEX ANI IN MONITORING INTRA OPERATIVE ANALGESIA IN SCHEDULED BARIATRIC SURGERY.

ABSTRACT

Introduction: By now, no tools are used in daily practice for nociception assessment and opioid optimization during general anesthesia. The Metrodoloris® is a recently developed monitor, which measures the Analgesia Nociception Index (ANI). Based on heart rate variability, the ANI is an index approaching nociception/anti nociception balance, by normalized measure of the parasympathetic component of autonomic nervous system.

Objective. Study design. Patients. Methods: It was an interventional ambispective mono centric study based on a medical dispositive: ANI Monitor. Patients aged more than 18 years old scheduled for bariatric surgery in Amiens-Picardie's university hospital were included and compared to a control group.

The aim of the study was to demonstrate that intraoperative analgesia optimization using ANI monitor allow opioid reduced consumption during surgery.

Results: There was a statistical difference of opioid consumption equivalence intra venous morphine between the two groups. Opioid consumption during surgery was greater in ANI group (n=40) $112,50 \pm 82,77$ mg versus $70,33 \pm 61,86$ mg in control group (n=40), $p = 0,0119 > 0,05$. During surgery, ANI group used more than 59,96 % of morphine compared to control group.

Conclusion: Intraoperative analgesia optimization using ANI monitor did not show efficiency to reduce opioid consumption during scheduled bariatric surgery.

5 key words: Analgesia, Pain Measurement, Nociception, Opioid Analgesic, Bariatric surgery.